



## **Dermatite desquamativa diffusa: un caso pediatrico di sospetta *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome***

Stella Boghen, Federico Cattaneo, Francesca Compagno, Diana Caudullo, Antonietta Marchi

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***La Staphylococcal Scalded Skin Syndrome***

La *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) è il termine utilizzato per definire una serie di dermopatie bollose indotte dalla tossina esfoliativa prodotta da *Staphylococcus aureus*. Sono stati identificati due tipi di tossine esfoliative ma il loro meccanismo d'azione è ancora poco chiaro. La SSSS colpisce soprattutto neonati e bambini in età prescolare, talora anche gli adulti. La severità del quadro clinico varia da forme con scarse bolle localizzate a forme severe che coinvolgono l'intera superficie corporea. A causa della relativa rarità di questa malattia stafilococcica e il suo facile trattamento, la SSSS non ha ricevuto molta attenzione da parte della ricerca, ma la sua incidenza è in continuo aumento così come le antibiotico-resistenze di *Staphylococcus aureus*. Riportiamo un caso clinico di nostra osservazione presso il reparto di Pediatria Generale della Clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia.

### ***Staphylococcal Scalded Skin Syndrome***

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is the term used for a collection of blistering skin diseases induced by the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. It primarily affects neonates and young children, although adults are also susceptible. Two exfoliative toxins have been identified but their mechanism is still unclear. The severity of SSSS varies from a few blisters in localized SSSS to severe exfoliation affecting almost the whole body surface in generalized SSSS. Because of the relative rarity of the disease and ease of treatment, SSSS has not received much attention from research. The incidence of staphylococcal infections are on the increase as well as the resistance to conventional antibiotics. We analyze a clinical report of a child hospitalized in the ward of General Pediatrics of San Matteo, Pavia.

---

## **Introduzione**

La *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) si riferisce a una dermopatia bollosa causata da una tossina esfoliativa prodotta dal patogeno *Staphylococcus aureus*. Questo batterio è uno degli agenti patogeni più frequentemente responsabili di infezioni nosocomiali e acquisite in comunità e, come mostrano diversi studi, la sua incidenza è in continuo aumento, così come la sua antibiotico-resistenza

nei confronti di antibiotici convenzionali e non. *Staphylococcus aureus* è normalmente residente nell'epitelio nasale del 35% della popolazione normale, soprattutto in quello di soggetti affetti da dermatite atopica, dermatite da contatto e psoriasi. Nei neonati è inoltre presente a livello di cute, occhi, perineo e a livello delle ferite (come in quella dopo circoncisione e dopo taglio di cordone ombelicale). Nei bambini la trasmissione dello *Staphylococcus aureus* avviene soprattutto attraverso i portatori asintomatici, che sono i principali *carriers* e la principale fonte di infezione, soprattutto in ambito ospedaliero nei reparti di patologia neonatale, probabilmente a causa di una scarsa aderenza alle pratiche di controllo delle infezioni come il lavarsi le mani o disinfettare il fonendoscopio tra una paziente e l'altro. Si stima infatti che circa il 30% dei neonati venga colonizzato da *Staphylococcus aureus* nelle prime settimane di vita (alcuni studi hanno rilevato percentuali decisamente più elevate) a causa più della *nursery* che del contatto materno [1]. Nei casi di SSSS in età adulta le sorgenti di infezione sono varie e includono i cateteri centrali, gli ascessi e le artriti settiche, anche se talora non è identificabile alcuna sorgente. Ponendo a confronto i neonati con la restante popolazione pediatrica e gli adulti, essi sembrano essere più a rischio per due motivi: un sistema immunitario più immaturo e una funzione renale meno efficiente nell'eliminare la tossina batterica. In particolare i neonati possono sviluppare la SSSS a seguito del contatto durante il parto con la flora vaginale materna colonizzata o, più frequentemente, come conseguenza di infezioni trasmesse da portatori asintomatici di ceppi di *Staphylococcus aureus* produttore della tossina esfoliativa [2]. Infatti non tutti i ceppi di *Staphylococcus aureus* sono in grado di produrre la tossina: si stima che solo il 5% dei ceppi siano in grado di produrla. La maggior parte degli *Staphylococcus aureus* isolati in pazienti con SSSS sono fagi di gruppo II, e i sottotipi più comuni sono il 3A, il 3B, il 3C, il 55 e il 71 [3]. Per quanto riguarda le tossine, ne sono state isolate due tipi, denominate ETA e ETB. La tossina ETA è stabile al calore (mantiene la sua capacità esfoliativa anche dopo esser stata sottoposta alla temperatura di 60°C per 30 minuti) ed è codificata dal cromosoma batterico. ETB invece è una tossina labile al calore ed è codificata da un plasmide. Per quanto riguarda la diffusione, in Europa così come negli Stati Uniti la tossina più diffusa è la ETA, mentre la ETB è più diffusa in Giappone [2]. Le tossine vengono prodotte durante la fase post-esponenziale di crescita batterica e vengono escrete dagli stafilococchi colonizzanti prima di essere assorbite nella circolazione sistemica [1]. Le tossine attraverso la diffusione nei capillari dermici raggiungono la zona granulosa dell'epidermide dove esplicano la loro azione biologica. A lungo si è discusso sul meccanismo d'azione delle tossine. All'inizio si ipotizzò che le tossine agissero come mitogeni sui linfociti, suggerendo perciò che agissero da superantigeni che stimolavano in maniera non specifica cloni di linfociti T attraverso le molecole MHC di classe II. Le osservazioni istopatologiche delle lesioni cutanee nei pazienti con SSSS tuttavia smentirono questa teoria, in quanto nelle lesioni stesse non era evidenziabile un reclutamento di linfociti T nell'epidermide [1]. Inoltre le lesioni consistevano in perdita dell'adesione cheratinocitaria tra cellula e cellula senza evidenziare necrosi cheratinocitaria come ci si aspetterebbe in presenza di linfociti T attivati da superantigeni. In aggiunta si è poi dimostrato che la tossina ETA purificata ricombinante prodotta da ceppi di *Staphylococcus aureus* non produttori di tossina era incapace di stimolare linfociti T, supponendo quindi che l'attività superantigenica era probabilmente dovuta a una contaminazione con altre esotossine mitogene. Differenti studi hanno invece evidenziato come sia ETA che ETB contengono sequenze aminoacidiche omologhe alla proteasi V8 dello stafilococco, che appartiene alla famiglia delle serin-proteasi. Inoltre, la struttura tridimensionale ricorda molto da vicino quella delle serin-proteasi glutammato-specifiche che includono la triade catalitica istidina, acido aspartico e serina. Sembra quindi che l'attività serin-proteasica sia coinvolta nelle lesioni epidermiche dei pazienti con la SSSS [4]. Le tossine sono quindi delle serin-proteasi glutammato-specifiche che idrolizzano un singolo peptide legato al dominio extracellulare della desmogleina 1, una cadherina desmosomiale che media l'adesione cellulare. Questa proteina è il *target* anche degli autoanticorpi responsabili del

pemfigo foliaceo. Il gruppo di Hanakawa *et al.* [5] ha infatti dimostrato che sia ETA che ETB sono in grado di clivare la desmogleina1 a livello del residuo di acido glutammico 381, tra il dominio extracellulare EC3 e EC4. Questo clivaggio è localizzato a livello del sito di legame del calcio alla desmogleina1, dove la rimozione del calcio stesso blocca la capacità di clivaggio delle due tossine [6]. Queste scoperte confermano che le tossine ETA e ETB agiscono come serin-proteasi glutammato-specifiche capaci di riconoscere e clivare un singolo peptide all'interno del sito di legame del calcio alla desmogleina1. Le tossine distruggendo la desmogleina1 causano un distacco subcorneale lungo lo strato granulare che risulta in acantolisi intraepidermica e che permette ai batteri di accumularsi nelle bolle e di espandersi attraverso la cute [7].

LA SSSS è una malattia che colpisce primariamente neonati e bambini. Dal punto di vista clinico va distinta dalla forma localizzata, detta impetigine bollosa, causata da un inoculo diretto di *Staphylococcus aureus* con rilascio localizzato della tossina. In questa forma si sviluppano bolle flaccide a contenuto liquido trasparente o purulento che si rompono facilmente e vengono ricoperte da croste giallastre ricche di stafilococchi. La cute ai margini della lesioni è infiammata, mentre quella circostante indenne; non è presente sintomatologia sistemica. Nei neonati le lesioni sono localizzate soprattutto a livello del perineo e dell'area periombelicale, mentre nei bambini più grandi si localizzano soprattutto alle estremità. Nelle forme severe, ovvero quelle generalizzate, è presente un coinvolgimento dell'intera superficie corporea mentre le superfici mucose sono di solito risparmiate [2]. La malattia segue usualmente un'infezione localizzata del tratto respiratorio superiore, dell'orecchio interno, della congiuntiva o del moncone ombelicale, anche se si sono riscontrati rari casi in pazienti con infezioni stafilococciche come polmoniti, artriti settiche, piomiositi e casi neonatali da ascessi materni a livello della mammella. Il quadro esordisce di solito con febbre, malessere, letargia, inappetenza, irritabilità, a cui fa seguito un *rash* eritematoso più intenso alle pieghe, che generalmente origina a livello di viso e collo e che si diffonde poi al resto del corpo in pochi giorni; caratteristico l'interessamento dell'area periorale. Successivamente si sviluppano bolle larghe e fragili che si rompono rapidamente alla minima pressione, soprattutto nelle aree di frizione, lasciando denudata la superficie cutanea sottostante che è molto sensibile e dolente. Tipicamente all'esame clinico si riscontra il segno di Nikolsky: strisciando con forza con il polpastrello del pollice su cute sana, specialmente su quella ai margini della lesione, si provoca facilmente lo scollamento della stessa. Le conseguenze della perdita di questo strato superficiale dell'epidermide consistono prevalentemente in cattiva capacità di termoregolazione, disidratazione e infezioni cutanee secondarie, in particolare da *Pseudomonas aeruginosa*. Nonostante l'elevata morbilità, la mortalità in età pediatrica, in presenza di un opportuno trattamento della SSSS, è inferiore al 5%, al contrario di quella in età adulta che è attorno al 60%, probabilmente a causa del fatto che la maggior parte degli adulti che sviluppano la SSSS sono pazienti con comorbilità come insufficienza renale, immunosoppressione iatrogena, immunodeficienza acquisita o neoplasie.

È opportuno ricordare che esiste inoltre una variante minore della SSSS definita febbre scarlattiniforme stafilococcica o eritrodermia scarlattiniforme, che rappresenterebbe una forma abortiva di SSSS, caratterizzata da lieve eritrodermia con cute ruvida, simile a carta vetrata, e febbre. Questa è seguita da una dermatite esfoliativa a larghe e spesse lamelle che rapidamente si estende a tutto il corpo in qualche giorno. Questa forma non è associata alla formazione di bolle ed è molto difficile differenziarla sia da una sindrome da *shock* tossico (TSS) sia dalla scarlattina [8].

Il gruppo di Lina *et al.* [9] ha analizzato 60 ceppi di *Staphylococcus aureus* isolati da bambini con sospetta SSSS, trovando che, nonostante i ceppi isolati dai pazienti con esfoliazione localizzata o generalizzata producessero le tossine ET, solo il 6% di esse produceva le tossine ET. Il restante 94% produceva invece la tossina della sindrome da shock tossico (TSST-1) o entrambe le due tossine. Si può quindi ipotizzare che alcuni casi, se non la maggior parte, di eritrodermia scarlattiniforme, non siano altro che forme fruste di TSS.

## Caso clinico

C., di 5 anni e 9 mesi, ha sempre sostanzialmente goduto di buona salute. In data 15/11/2010, in concomitanza di una puntata febbrile (TC max 38.7 °C), il piccolo ha iniziato a presentare al volto una dermatite esfoliativa a lamelle fini. La madre ha somministrato paracetamolo al piccolo con scarso beneficio e C. è rimasto febbrile fino al 17/11. Una volta divenuto apiretico, si è assistito a una evoluzione della dermopatia, che si è estesa alle pieghe ascellari e inguinali. In data 24/11 la dermatite esfoliativa si è estesa ulteriormente a mani, piedi, labbra e cavo orale, divenendo a lamelle ampie, con cute sottostante intensamente eritrosica e disidratata. La mamma riferisce di aver somministrato cetirizina al piccolo che lamentava intenso prurito, con parziale beneficio. C. giunge quindi in data 26/11 presso il Pronto Soccorso della Clinica Pediatrica del San Matteo di Pavia per scadimento delle condizioni generali, inappetenza e persistenza della dermopatia esfoliativa.

Dato il quadro cutaneo, si richiede urgente consulenza dermatologica, che evidenzia:

- presenza di dermatite a fine e superficiale desquamazione furfuracea in regione perineale, inguinale, ascellare e a livello del collo con cute sottostante intensamente eritrosica;
- presenza di desquamazione a ampie lamelle nelle regioni acrali (palmo delle mani e piante dei piedi);
- labbra iperemiche e fissurate;
- mucosa del cavo orale iperemica;
- iperplasia delle papille gustative linguali e iperemia della lingua.

La restante obiettività si presenta nella norma, ad eccezione della presenza di un soffio sistolico dolce, di intensità pari a 1/6, udibile al *centrum*. Gli esami ematochimici eseguiti in Pronto Soccorso hanno mostrato: globuli bianchi 17500/mm<sup>3</sup> (di cui 58.3% neutrofili, 18.7% linfociti e 19.7% eosinofili), piastrine 552000/mm<sup>3</sup>, VES 38 a 1 ora, PCR negativa. Dato il quadro clinico e laboratoristico C. è stato ricoverato presso il reparto di Degenza della Clinica Pediatrica per gli accertamenti del caso. Fin dall'inizio la diagnosi differenziale è stata posta tra una SSSS (soprattutto la variante minore, ovvero la febbre scarlattiniforme stafilococcica), una forma streptococcica (una forma atipica di scarlattina?), e una reazione avversa ai farmaci (sindrome di Stevens-Johnson). In data 26/11 sono stati quindi eseguiti diversi accertamenti microbiologici per identificare l'eziologia del quadro clinico: tamponi cutanei multipli in diverse sedi corporee risultati poi negativi, un tampone del cavo orale per la ricerca di miceti risultato anch'esso negativo, un tampone nasale batterico risultato positivo per *Staphylococcus aureus* e un tampone faringeo batterico risultato positivo per *Streptococcus pyogenes*. Sono state inoltre eseguite sierologie virali che hanno mostrato infezione pregressa da HSV-1, EBV e CMV, e negatività per VZV e HSV-2. La sierologia per *Mycoplasma pneumoniae* è risultata negativa, mentre il TAS si è mostrato innalzato (250 UI/ml).

Da subito, nel forte sospetto di una eziologia batterica, è stata impostata terapia antibiotica ad ampio spettro con ceftriaxone e, su consiglio del collega dermatologo, si è inoltre impostata terapia topica con bendaggi occlusivi con vioformio oleato sostituita poi da vaselina alba ed olio d'oliva dopo il miglioramento della dermatite. In considerazione del tampone faringeo positivo per *Streptococcus pyo-*

*genes* e del TAS aumentato si è sospettato che il soffio sistolico rilevato all'esame obiettivo fosse di origine reumatica: tuttavia gli accertamenti cardiologici (ECG ed ecocardiografia) sono risultati nella norma, evidenziando solo una lieve insufficienza mitralica di nessun significato emodinamico.

Grazie alla terapia antibiotica e topica a livello delle lesioni cutanee si è assistito durante i giorni di ricovero a un miglioramento del quadro clinico e a una totale risoluzione della dermatite esfoliativa. Si è potuto quindi dimettere il piccolo C. in data 07/12 in buone condizioni generali.

## Discussione

Anche se la mortalità infantile per la SSSS è bassa, è necessario diagnosticare correttamente i casi pediatrici di SSSS al fine di iniziare il più rapidamente possibile un corretto trattamento per evitare l'insorgenza di complicanze. La SSSS può essere facilmente confusa con altre patologie, in particolar modo nei neonati. Entra in diagnosi differenziale soprattutto con le reazioni avverse ai farmaci (sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell), la epidermolisi bollosa, l'eritema bolloso multiforme, la listeriosi, la sifilide, la mastocitosi cutanea diffusa e la *graft versus host disease* [10].

Tra queste la più importante malattia che più facilmente può essere confusa con la SSSS è la sindrome di Lyell [1], dovuta a una reazione avversa ai farmaci, dove i più frequentemente coinvolti sono gli antibiotici e i FANS. Essa si presenta con prodromi come febbre, malessere, anoressia e faringite, seguiti dalla comparsa di un *rash* morbiliforme a cui fa seguito una dermatite esfoliativa. Come nella SSSS, si formano delle bolle fragili facili alla rottura e il segno di Nikolsky è positivo. Tuttavia, a differenza della SSSS, sono presenti lesioni mucose a livello di cavo orale, congiuntiva, trachea, bronchi, esofago, ano e vagina. L'epidermolisi bollosa congenita invece può presentarsi con esfoliazione della cute alla minima pressione meccanica ma, caratteristica peculiare, compare fin dalla nascita.

L'eritema multiforme è una malattia mucocutanea bollosa rara la cui eziopatogenesi è da ricercarsi in un processo autoimmune innescato da farmaci o infezioni prevalentemente virali. Si distinguono una forma minore, che si presenta con sintomi prodromici quali febbre, faringite, cefalea e malessere a cui dopo circa una settimana fanno seguito ulcere multiple a livello di labbra e cavo orale e lesioni cutanee caratteristiche a distribuzione simmetrica sulla superficie estensoria degli arti denominate "a bersaglio", a causa della morfologia ad anelli concentrici. L'EM maggiore invece è caratterizzato, a differenza della forma minore, da un coinvolgimento multiplo delle aree mucose (anche congiuntiva, bronchi, etc.) e da un più esteso coinvolgimento cutaneo.

Occasionalmente anche altri patogeni oltre allo *Staphylococcus aureus* possono causare quadri simili: batteri come streptococchi, *Escherichia Coli*, *Haemophilus spp.*, funghi come *Candida spp.* e anche virus come gli *Herpesvirus* e *Vaccinia virus*. Altre patologie che possono simulare la SSSS sono la malattia di Kawasaki [11], il pemfigo foliaceo e molte altre condizioni (Tabella 1).

Per quanto riguarda il piccolo C., le ipotesi diagnostiche principali che sono state prese in considerazione sono state 3: la reazione avversa ai farmaci, la SSSS e una forma streptococcica (una forma atipica di scarlattina?). La prima ipotesi, che poteva spiegare l'interessamento della mucosa del cavo orale, le lesioni cutanee, l'eosinofilia e la PCR negativa, è stata poi scartata, perché il paziente aveva assunto come agenti farmacologici solo la cetirizina, un antistaminico che spesso è utilizzato nella terapia stessa delle reazioni avverse ai farmaci, e il paracetamolo, che non rientra tra gli agenti che più frequentemente causano la sindrome di Stevens-Johnson. Decisamente più probabili le ipotesi batteriche, ovvero l'eziologia stafilococcica e la streptococcica. L'ipotesi streptococcica era avvalorata dalla positività del tampone faringeo (anche se C. poteva essere un portatore asintomatico), dall'aumento del TAS e dalla eosinofilia, presente nella scarlattina. Dal punto di vista clinico solo l'interessamento

di lingua e cavo orale deponeva per una forma streptococcica. Infatti se pensiamo alla scarlattina, mancano l'angina, il *rash*, la caratteristica maschera di Filatov, nonché la desquamazione è furfuracea, non a larghe lamelle come nel caso di C. Le lesioni cutanee depongono quindi più per una forma stafilococcica, sostenuta anche dalla positività del tampone nasale. L'esfoliazione infatti è a larghe lamelle, come se fosse un vero e proprio clivaggio dello strato più superficiale dell'epidermide; anche l'interessamento dell'area periorale è tipico della SSSS. Ovviamente in questo caso la SSSS si è presentata nella forma minore, la febbre scarlattiniforme stafilococcica, in cui non compaiono le bolle tipiche della SSSS conclamata. Bisogna inoltre sottolineare degli elementi atipici che non vengono spiegati appieno dalla SSSS, come l'interessamento della mucosa del cavo orale, l'eosinofilia e la PCR negativa. Per una diagnosi di certezza avremmo dovuto eseguire una biopsia cutanea, per valutare l'effettiva presenza di un clivaggio a livello dello strato granuloso dell'epidermide, in assenza di citolisi o reazioni infiammatorie. Quest'analisi avrebbe permesso di escludere inoltre con certezza la reazione avversa ai farmaci, in cui il sito di clivaggio è a livello della giunzione dermoepidermica [12].

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Diagnosi differenziale della SSSS.**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Ustione</li><li>• Ingestione di farmaci</li><li>• Sindrome da <i>shock</i> tossico</li><li>• Malattia di Kawasaki</li><li>• Eritema multiforme/necrolisi epidermica tossica</li><li>• Pemfigo foliaceo</li><li>• Porfiria</li><li>• Pellagra</li><li>• Deficit di zinco</li><li>• Deficit di biotina</li><li>• Deficit di acidi grassi essenziali</li><li>• Morbo di Wilson</li><li>• Epidermolisi bollosa acquisita</li><li>• <i>Graft-versus-host disease</i></li><li>• <i>Lichen planus</i> bolloso</li><li>• Mastocitosi bollosa</li><li>• Pustolosi subcorneale</li><li>• Amiloidosi bollosa</li><li>• Sindrome da glucagonoma</li></ul> |
|---|

---

## Bibliografia

1. Lahdani S, Joannou CL, Lochrie DP et al. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:224-242.
2. Lahdani S. Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Immunol Med Microbiol* 2003;39:181-189.
3. Patel KP and Finlay AY. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *Am J Dermatol* 2003;4(3):165-175.
4. Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins: "molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 2008;49:21-31.

5. Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C et al. Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2002;110:53-60.
6. Hanakawa Y, Selwood TWD, Lin C et al. Calcium-dependent conformation of desmoglein 1 is required for its cleavage by exfoliative toxin. *J Invest Dermatol* 2003;121:383-389.
7. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH et al. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 2000;6(11):1213-1214.
8. Melish ME. Staphylococci, streptococci and the skin: review of impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *Semin Dermatol* 1982;1:101-109.
9. Lina G, Gillet Y, Vandenesch F et al. Toxin involvement in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Infect Dis* 1997;25:1369-1373.
10. Easterley NB, Solomon LM. Neonatal dermatology II: blistering and scaling dermatoses. *J Paediatr* 1970;77:1075-1088.
11. Assadian A, Assadian O, Simon A et al. Infection control consequences – early Staphylococcal Scalded Skin Syndrome or Kawasaki Syndrome?. *GMS Krankenhhyg Interdiszip* 2009;4(2):Doc 5.
12. Lahdani S. Recent developments in Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:301-307.