

Infektionsassoziierte Hautblutungen

Die Kombination von Fieber und hämorrhagischen Effloreszenzen, in der Regel Petechien, ist für jeden Kinderarzt alarmierend, da sie hinweisend auf eine fulminante bakterielle Sepsis sein kann. Meist liegt dieser Symptomkombination jedoch eine selbstlimitierende virale Infektion zugrunde. Entsprechend groß ist das Dilemma zwischen den möglicherweise fatalen Konsequenzen einer verzögerten Diagnosestellung auf der einen und unnötiger invasiver Diagnostik auf der anderen Seite. Im vorliegenden Beitrag werden ein Überblick über die Pathogenese und die Ursachen verschiedener infektionsassoziierter Hautblutungen im Kindesalter gegeben und ein differenzialdiagnostischer Algorithmus zur Diagnosefindung vorgeschlagen.

Einführung – Terminologie

Hämorrhagische Effloreszenzen werden in

- Petechien,
- Purpura,
- Ekchymosen,
- Sugillationen und
- Hämatome

unterteilt. Verbindendes Merkmal dieser Effloreszenzen ist die Extravasation von Erythrozyten, die klinisch durch das fehlende Abblassen auf Druck mit einem Glasspatel überprüft werden kann.

Petechien und Purpura. Petechien sind kleine *flohstichartige* Hautblutungen. Der Begriff Purpura wird im deutschen Sprachgebrauch für das generalisierte,

exanthemartige Auftreten von Haut- und Schleimhautblutungen verwendet. Im Unterschied dazu werden in der englischen Literatur mit „petechiae“ in der Regel kleine (1 mm), mit „purpura“ dagegen größere Hautblutungen (ab 2 oder 3 mm Durchmesser) bezeichnet.

Ekchymosen. Mit diesem Begriff werden größere, fleckförmige Blutungen bezeichnet.

Sugillationen. Von ihnen spricht man bei flächenhaften, konfluierenden Haut- oder Schleimhautblutungen.

Hämorrhagische Effloreszenzen vasculitischer Genese können ein buntes klinisches Bild bieten. Sie präsentieren sich meist in Form einer palpablen Purpura, können aber auch als hämorrhagische Vesikel oder Urtikaria auftreten.

Pathophysiologie und Differenzialdiagnostik infektionsassoziierter Hautblutungen

Unabhängig von ihrer Genese sind für die Entstehung von Haut- und Schleimhautblutungen 3 wesentliche Pathomechanismen verantwortlich:

- Störungen der plasmatischen Gerinnung (Koagulopathien),
- numerische oder funktionelle Veränderungen der Thrombozyten (Thrombozytopenien und -pathien) oder
- Erkrankungen der Gefäße (Vasopathien).

Klinisch manifestieren sich Störungen im plasmatischen Gerinnungssystem meist

als Ekchymosen oder Sugillationen. Erkrankungen des thrombozytären Systems werden hingegen als Petechien, Schleimhautblutungen (englisch: „wet purpura“) oder seltener als ZNS-Blutungen (ZNS: Zentralnervensystem) manifest. Für Vasopathien ist die palpable Purpura ein typisches Symptom [13].

Pathologische Veränderungen von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und Gefäßen können im Rahmen von Infektionen isoliert und in Kombination auftreten. Ein Beispiel für eine isolierte Störung der Thrombozytenbildung ist die konnatale CMV-Infektion (CMV: Zytomegalievirus; [1]). Ein typisches Beispiel für eine Beteiligung aller 3 Systeme (plasmatische Gerinnung, Thrombozyten, Gefäßsystem) ist die disseminierte intravasale Gerinnung [Verbrauchskoagulopathie, DIC („disseminated intravascular coagulation“)].

Disseminierte intravasale Gerinnung

Die DIC ist keineswegs pathognomonisch für Infektionen, sondern kann auch durch onkologische Erkrankungen, Traumen, Verbrennungen, Fehltransfusionen oder schwere Organ dysfunktionen, z. B. Lebersversagen und Pankreatitis, ausgelöst werden. Sie stellt die schwerste Ausprägung einer infektionsbedingten Gerinnungsstörung dar. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist komplex und nur unvollständig verstanden. Ihr übergeordneter Mechanismus ist die Störung des Gleichgewichts aus pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Dabei können gleichzeitig eine überschießende Gerinnungsaktivität mit ausgedehnten intravaskulä-



Abb. 1 ◀ Typische infektiöse und nichtinfektiöse Hautblutungen im Kindesalter: **a** Säugling mit fortgeschrittener DIC durch *Haemophilus influenzae* (mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. M. Krüger), **b** 17-jähriger Jugendlicher mit fulminanter Meningokokkensepsis (mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. M. Krüger), **c** 9-jähriger Junge mit Purpura Schönlein-Henoch, **d** periorale Petechien bei Gastroenteritis mit rezidivierendem Erbrechen, **e** „blueberry muffin baby“ bei konnatalen Röteln. (Aus [4], mit freundl. Genehmigung von Current Medicine LLC, Philadelphia, Pennsylvania)

ren Fibrinablagerungen und disseminierten (Mikro-)Thrombosen in verschiedenen Organen und eine Blutungsneigung vorliegen.

» Die DIC ist die schwerste Form einer infektionsbedingten Gerinnungsstörung

Die überschießende Gerinnung wird durch 3 wesentliche Entzündungsmechanismen vermittelt [23]:

- Wichtigster Faktor ist das Hochregulieren prokoagulatorischer Signalwege v. a. durch die zytokinvermittelte Induktion des TF-Signalwegs (TF: „tissue factor“). TF wird auf der Oberfläche von Endothelzellen, Monozyten, dendritischen Zellen und Thrombozyten exprimiert. Er aktiviert den Gerinnungsfaktor VII und löst so über die extrinsische Gerinnungskaskade die Thrombinbildung aus. Das Monozyten-Makrophagen-System scheint dabei eine zentrale Rolle zu spielen.
- Antikoagulatorische Faktoren, wie Protein C, werden gehemmt und verbraucht.
- Die Fibrinolyse, und somit der Abbau von Mikrothromben, wird gehemmt.

Durch thrombotische Gefäßverschlüsse kommt es zu Hautnekrosen und Organ-dysfunktionen unterschiedlicher Ausprägung bis zum therapierefraktären Multiorganversagen [MODS („multiple organ dysfunction syndrome“), [30]]. Neben thrombotischen Komplikationen entwickeln sich auch diffuse Blutungen in Haut, Schleimhäuten und einer Vielzahl anderer Organe [14]. Auslöser hierfür sind die verminderte Synthese und der vermehrte Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Durch dieses parallele Auftreten von thrombembolischen und hämorrhagischen Komplikationen ist das klinische Bild der DIC hochvariabel.

Mit der Erkrankung werden häufig v. a. gramnegative Erreger in Verbindung gebracht [15]. Allerdings ist ihre Inzidenz bei Infektionen mit grampositiven Erregern vergleichbar hoch [14]. Die DIC tritt bei 25–50% der Erwachsenen mit Sepsis auf [30]. Neben bakteriellen Pathogenen kann sie auch durch Infektionen durch

Tab. 1 Infektionserkrankungen durch endemisch vorkommende Viren als Ursache der Hautblutungen^a

Pathogener Erreger	Klinik	Klinische Besonderheiten	Diagnostik
Masernvirus	Petechien Palpable Purpura Hämorrhagien	Biphasischer Verlauf Hämorrhagien auch bei milden Verläufen möglich	Serologie
ZMV	Palpable Purpura HSS „blueberry muffin baby“ bei konnataler Infektion	Risikofaktoren Immunsuppression und Neugeborene	Serologie Zellkultur PCR (EDTA-Blut, Serum) Antigen (Urin)
EBV	Palpable Purpura Hämorrhagien	Trias der infektiösen Mononukleose: Fieber – Tonsillitis – generalisierte Lymphadenopathie	Serologie PCR (EDTA-Blut, Serum)
VZV	Hämorrhagien Purpura fulminans	Wichtigste Differenzialdiagnose: bakterielle Superinfektion mit <i>Streptococcus pyogenes</i>	Serologie PCR (Hauteffloreszenz) Evtl. Zellkultur
HSV	Purpura fulminans Hämorrhagien (v.a. bei konnataler Infektion)	Risikofaktoren Immunsuppression und Neugeborene	Zellkultur PCR (Hauteffloreszenz)
Rötelnvirus	Palpable Purpura „blueberry muffin baby“ bei konnataler Infektion	Meist selbstlimitierende Purpura Schwere Verläufe bei Neugeborenen	Serologie Evtl. Zellkultur oder PCR
Coxsackieviren (A4, A9, B5)	Petechien Palpable Purpura	Milde fieberhafte Exantheme Sommergrippe	Zellkultur PCR (respiratorische Sekrete, Stuhl, Hautbiopsat)
Echoviren (4, 9, 16)	Petechien Palpable Purpura	Milde fieberhafte Exantheme Sommergrippe	Zellkultur PCR (respiratorische Sekrete, Stuhl, Hautbiopsat)
Parvovirus B19	Petechien Palpable Purpura HSS „blueberry muffin baby“ bei konnataler Infektion	Milde fieberhafte Exantheme HSS bevorzugt bei jungen Erwachsenen	Serologie PCR (EDTA-Blut, Serum, Hautbiopsat)
HAV, HBV, HCV	Petechien Palpable Purpura HSS	Hepatitis	Serologie PCR (EDTA-Blut, Serum)
Adenoviren	Sepsisassozierte Purpura fulminans	Schweres Krankheitsgefühl	Zellkultur PCR (EDTA-Blut, Serum)
Rotaviren	Petechien Palpable Purpura	Seltene Verlaufsform	Antigentest (Stuhl) PCR (Stuhl, Hautbiopsat)
RSV	Petechien Palpable Purpura	Untere Atemwegsinfektion	Antigentest (respiratorische Sekrete) PCR (respiratorische Sekrete, Hautbiopsat)
Hantaviren (Puumala-, Dobrava-, Belgradvirus)	Hämorrhagisches Fieber	Interstitielle Nephritis	Serologie ab Tag 5 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut)

CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, EDTA Ethylendiamintetraessigsäure, HAV, HBV, HCV Hepatitis-A-/B-/C-Virus, HSS Handschuh-Socken-Syndrom, HSV Herpes-simplex-Virus, PCR Polymerasekettenreaktion, RSV „respiratory syncytial virus“, VZV Varizella-zoster-Virus ^aPetechien, Hämorrhagien, Ekchymosen

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:545–555
DOI 10.1007/s00112-012-2633-5
© Springer-Verlag 2012

R. Elling · M. Hufnagel · P. Henneke

Infektionsassoziierte Hautblutungen

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionserkrankungen kann mit hämorrhagischen Effloreszenzen einhergehen. Die Symptomkonstellation Fieber und Petechien kann Vorbote einer fulminanten bakteriellen Sepsis sein, die einer sofortigen intensiven Therapie zugeführt werden muss. Viel häufiger liegt der Symptomatik aber ein harmloser selbstlimitierender Virusinfekt zugrunde, sodass man in Bezug auf das Ausmaß der notwendigen Diagnostik vor einem Dilemma steht. Der vorliegende Beitrag gibt eine Übersicht über die Differenzialdiagnosen und Pathophysiologie infektionsassoziiierter Hautblutungen, und es wird ein differenzialdiagnostischer Algorithmus für die Diagnosefindung bei der Konstellation Fieber plus Petechien vorgeschlagen.

Schlüsselwörter

Petechien · Purpura · Sepsis · Meningitis · *Neisseria meningitidis*

Hemorrhagic skin lesions associated with infections

Abstract

A broad spectrum of bacterial, viral, and parasitic infections is associated with hemorrhagic skin lesions, typically petechiae. The most prominent underlying entity is fulminant bacterial sepsis, which requires urgent and intensive treatment. In most cases, however, a self-limiting viral disease is the underlying cause. Thus, the pediatrician frequently encounters a diagnostic dilemma between timely diagnosis of sepsis and unnecessary invasive diagnostics. This article reviews the broad differential diagnosis and pathophysiology of infection-associated hemorrhagic skin lesions and proposes a diagnostic algorithm for the combination of fever and petechiae.

Keywords

Petechiae · Purpura · Sepsis · Meningitis · *Neisseria meningitidis*

Tab. 2 Infektionserkrankungen durch importierte Viren (Zoonosen) als Ursache der Hautblutungen^a

Pathogener Erreger	Klinik	Klinische Besonderheiten	Diagnostik
Gelbfieberevirus	VHF (Südamerika, Panama, Afrika)	Plötzlich hohes Fieber (2 Spitzen/Tag) Relative Bradykardie Hepatitis Nephritis	Serologie ab Tag 7 (Speziallabor) Evtl. PCR Zellkultur (Blut)
Denguevirus	Petechien VHF bei Zweiterkrankung (Mittel-, Südamerika, Afrika, indischer Subkontinent, Südostasien)	Plötzlich hohes Fieber Hepatomegalie Thrombozytopenie Hämatokrit ↑ Schock	Serologie ab Tag 5 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut, nur in den ersten Tagen)
Chikungunyavirus	Selten VHF (Afrika, indischer Kontinent, Südostasien, Italien)	Grippeähnlich mit heftigen Arthralgien großer Gelenke	Serologie ab Tag 4 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut)
„Rift valley fever virus“	Selten VHF (Afrika, Naher Osten)	Dengueähnlich, in 10% Retinitis, evtl. fulminante Hepatitis	Serologie ab Tag 6 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut)
„Crimean Congo fever virus“	VHF (Afrika, Südosteuropa, Naher Osten, Zentralasien, indischer Subkontinent)	Mensch-zu-Mensch-Übertragung möglich Kapillarleck mit Gesichtsschwellung, Flush Ausgeprägte Myalgien	Serologie ab Tag 5 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut)
Lassa-, Marburg-, Ebola-virus	VHF (Afrika)	Fulminante Verläufe mit hoher Letalität	Serologie (Hochsicherheitslabor) Evtl. PCR (Blut)
„Omsk haemorrhagic fever virus“	VHF (Russland)	Papulovesikulöses Exanthem	Serologie (Speziallabor)
„Kyasanur forest virus“	VHF (Indien, Saudi-Arabien)	Grippeähnlich Im Verlauf Enzephalitis	Serologie (Speziallabor)
„O'nyong-nyong virus“	Selten VHF (Afrika)	Heftige Kopf- und Gelenkschmerzen	Serologie (Speziallabor)
„Ross river virus“	Selten VHF (Ozeanien)	Polyarthrit	Serologie ab Tag 5 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut, Synovialflüssigkeit)
Sindbisvirus	Selten VHF (Nordeuropa, China, Australien, Südafrika)	Grippeähnlich, evtl. Enzephalitis	Serologie ab Tag 8 (Speziallabor)
„Colorado tick fever virus“	Selten VHF (Nordamerika)	Grippeähnlich, biphasischer Verlauf	Serologie (Speziallabor) PCR (Blut)
Arenaviren (Junin-, Machupo-, Guanarivovirus)	VHF (Südamerika)	Gradueller Beginn, Intentionstremor	Serologie (Speziallabor)
Hantaviren (Hantaan-, Puumala-, Seoul-, Dobrava-, Belgradvirus)	Hämorrhagisches Fieber (Europa, Asien)	Interstitielle Nephritis	Serologie ab Tag 5 (Speziallabor) Evtl. PCR (Blut)

PCR Polymerasekettenreaktion, VHF virales hämorrhagisches Fieber ^aPetechien, Hämorrhagien, Ekchymosen

Parasiten [18] oder Viren [25] verursacht werden (■ **Tab. 1, 2, 3**).

Neugeborene und Säuglinge mit DIC zeigen im Vergleich zu älteren Kindern ein besonders hohes Blutungsrisiko [29]. Dafür werden niedrigere Serumkonzentrationen von Vitamin-K-abhängigen Ge-

rinnungsfaktoren (X, IX, VII, II) und gerinnungshemmenden Substanzen, eine reduzierte Thrombinsynthese und geringere Aktivierbarkeit von Thrombozyten bei Neugeborenen und Säuglingen verantwortlich gemacht (■ **Abb. 1a**).

Fieber plus Petechien als Warnzeichen der Meningokokkensepsis

Patienten mit Fieber und Petechien stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Während beim Vollbild der Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, s. unten) die intensivmedizinischen Aspekte im Vordergrund der Therapie stehen, bereiten die weitaus häufigeren Patienten mit Petechien, Fieber und gutem Allgemeinzustand in der Differenzialdiagnose die größeren Schwierigkeiten. Zum Prozedere bei Letzteren gibt es keinen generell akzeptierten Konsens. Eine Befragung von über 800 Pädiatern ergab beachtliche Unterschiede im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen [19].

Die Prävalenz einer Meningokokkenerkrankung bei der Konstellation Fieber plus Petechien betrug in pro- und retrospektiven Untersuchungen zwischen 5 und 15%. Insgesamt wurden invasive bakterielle Erkrankungen bei diesen klinischen Symptomen bei 8–20% der Patienten nachgewiesen [2, 6, 20, 27]. Eine prospektive Studie zum Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion bei Kindern unter 16 Jahren mit Petechien ergab eine gesicherte oder wahrscheinliche Meningokokkenerkrankung in 13% der Fälle [28]. Interessanterweise waren in dieser Studie bei der Diagnosestellung 5 von 24 Kindern (20%) afebril, und weitere 20% hatten eine Körpertemperatur <38,6°C.

» Fieber und Petechien bei Kindern liegen am häufigsten Virusinfektionen zugrunde

Die häufigste zugrunde liegende Ursache bei Kindern mit Fieber und Petechien sind selbstlimitierende virale Infektionen durch beispielsweise Echo-, Coxsackie- oder Adenoviren (■ **Tab. 1**). Insbesondere zu Beginn der Erkrankung gibt es keine sicheren klinischen Zeichen oder Laborparameter, die zuverlässig die Unterscheidung zwischen einer invasiven bakteriellen und einer viralen Infektion ermöglichen. Eine aktuelle retrospektive Analyse an über 400 Kindern mit Meningokokkeninfektionen ergab, dass 49% der Pa-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 3 Infektionserkrankungen durch Parasiten und Mykosen als Ursache der Hautblutungen^a

Pathogener Erreger	Klinik	Klinische Besonderheiten	Diagnostik
Infektionserkrankungen durch Parasiten/Würmer			
Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>)	Petechien Palpable Purpura Hämorrhagien	IKZ 5 Tage bis Monate Initial grippeähnlich, hohes Fieber, Schüttelfrost, evtl. gastrointestinale Symptome Im Verlauf Multiorganversagen möglich	Dicker Tropfen Blutausstrich Antigentest (EDTA-Blut)
Viszerale Leishmaniasis (<i>Leishmania donovani</i>)	Petechien	IKZ 10 Tage bis 10 Jahre Ausgeprägte Hepatosplenomegalie	Serologie Mikroskopie Zellkultur PCR (EDTA-Blut; Knochenmark)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Palpable Purpura (v. a. konnatale Infektion)	IKZ 10 bis 23 Tage Risikofaktoren Immunsuppression, Neugeborene Hepatopathie mit Ikterus, interstitielle Pneumonie, Myokarditis, Enzephalitis, evtl. Chorioretinitis	Serologie PCR
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Lineare Purpura Purpura-fulminans-ähnlich	IKZ 3 bis 4 Wochen Risikofaktor Immunsuppression Differenzialdiagnose: Verschleppung von Darmbakterien bei Larvenwanderung	Serologie Mikroskopie (Stuhl, Duodenalflüssigkeit, Biopsat) PCR
<i>Acanthamoeba</i> spp.	Palpable Purpura	IKZ unbekannt Risikofaktor Immunsuppression	Serologie PCR
<i>Trichinella spiralis</i>	Hämorrhagien	IKZ 1 bis 2 Wochen Splitterförmige Einblutungen unter den Nägeln, Muskelschmerzen, Lid- und Gesichtsschwellungen, evtl. Meningitis, Myokarditis Eosinophilie	Serologie Mikroskopie (Muskelbiopsat)
Infektionserkrankungen durch Mykosen			
<i>Candida</i> spp.	Sepsisassoziierte Purpura fulminans (auch als konnatale Infektion) Ekchymosen	Risikofaktoren Immunsuppression, Neugeborene (v. a. Frühgeborene), Neutropenie, zentrale Katheter	Kultur (Blut, Hautbiopsat)
<i>Aspergillus</i> spp.	Sepsisassoziierte Purpura fulminans Ekchymosen	Risikofaktoren Immunsuppression (v. a. Neutropenie)	Kultur (Blut, Hautbiopsat)
<i>Mucor</i> spp.	Petechien Purpura Ekchymosen	Risikofaktoren Immunsuppression (v. a. Neutropenie) Schlechte Prognose	Kultur (Blut, Hautbiopsat)
<i>Cryptococcus</i> spp.	Selten palpable Purpura	Risikofaktoren Immunsuppression (v. a. Neutropenie) Immer Meningitis ausschließen	Kultur, Antigen (Serum, Liquor)

EDTA Ethylendiamintetraessigsäure, IKZ Inkubationszeit, PCR Polymerasekettenreaktion

^aPetechien, Hämorrhagien, Ekchymosen

Tab. 4 Typische fehlleitende klinische Befunde bei Meningokokkenerkrankungen^a

Klinisches Zeichen	Häufigkeit	Fehlinterpretation
Übelkeit/Erbrechen	76% vor Hospitalisierung [26]	Gastroenteritis
Fehlendes Fieber	Bei Hospitalisierung in 40% <38,6°C [28]	Übersehen der Erkrankung
Fehlende Effloreszenzen	40% bei Hospitalisierung (v. a. Säuglinge) [26]	
Fehlende meningeale Reizeichen	25–38% bei Hospitalisierung [12, 16]	
Respiratorische Symptome	24% innerhalb der vorangehenden 2 Wochen [26]	Viraler Infekt
Ausschließlich wegdrückbare Effloreszenzen	13% bei Hospitalisierung [17]	
Krampfereignis	10% vor der Aufnahme [26]	Fieberkrampf

^aIn Abhängigkeit von ihrer Häufigkeit

tienten nach dem ersten Arztkontakt wieder nach Hause entlassen wurden [26]. In **Tab. 4** sind häufige Probleme zusammengefasst, die bei Meningokokkenerkrankungen zu einer falschen oder verspäteten Diagnose führen.

Die invasive Meningokokkeninfektion verläuft typischerweise als Sepsis mit oder ohne Beteiligung der Meningen [21]. Selten sind rein meningitische Verläufe, die nicht die Kriterien für eine systemische Inflammation (SIRS: „systemic inflammatory response syndrome“) und damit auch nicht die Diagnosekriterien einer Sepsis erfüllen; die Diagnosekriterien sind in **Tab. 5** dargestellt.

Das Auftreten einer Meningitis ist von prognostischer Bedeutung: So gehen die

Tab. 5 Konsensusdefinition von SIRS und Sepsis im Kindesalter. (Mod. nach [8])

SIRS	Diagnose bei 2 von 4 erfüllten Kriterien; abnorme Körpertemperatur oder pathologische Leukozytenzählung obligat zur Diagnosestellung	Körperkern-temperatur	>38,6°C oder <36°C	
		Tachykardie	Mittlere Herzfrequenz > 2 Standardabweichungen über Altersnorm, bei Neugeborenen auch Bradykardie im Sinne einer mittleren Herzfrequenz <10. Altersperzentile Nicht anwendbar bei Vitium cordis oder Medikamenteneinfluss	
		Tachypnoe	Mittlere Atemfrequenz >2 Standardabweichungen über Altersnorm oder mechanische Beatmung Nicht anwendbar bei neuromuskulärer Grunderkrankung oder Allgemeinanästhesie	
		Leukozyten	Erhöhung oder Erniedrigung der Leukozytenzahlen in Bezug auf altersabhängige Normwerte oder über 10% Linksverschiebung	
Sepsis	SIRS plus vermutete oder nachgewiesene Infektion	Schwere Sepsis	Sepsis plus 1 weiteres Zeichen	Kardiovaskuläre Dysfunktion ARDS Mindestens 2 Organdysfunktionen
		Septischer Schock	Sepsis und anhaltende kardiovaskuläre Dysfunktion trotz Volumenbolus (40 ml/kg/h isotonisch)	
ARDS „acute respiratory distress syndrome“, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“				

häufigeren Sepsisverläufe ohne Meningitis im Vergleich zu meningitischen Verläufen mit einer bis zu 4-fach erhöhten Letalität (bis 40%) einher. Die dramatischste Form der Meningokokkensepsis mit fulminantem Kreislaufversagen und unkontrolliert fortschreitender disseminierter intravasaler Gerinnung wird als Purpura fulminans oder Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bezeichnet (▣ **Abb. 1b**). Bei ihr beträgt die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und letalem Ausgang z. T. nur wenige Stunden.

Die unspezifischen Prodromi der invasiven Meningokokkeninfektion sind Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Lethargie. Bei der Meningokokkenmeningitis kommt es darüber hinaus typischerweise zu Kopfschmerzen, Photophobie, Vigilanzminderung und meningealen Reizzeichen. Frühsymptome der septischen Verlaufsform sind Gliederschmerzen, zunehmende Apathie und eine beginnende Kreislaufzentralisation, die sich in einem auffällig blassen oder gräulichen Hautkolorit, kalten Extremitäten und einer verzögerten Rekapillarisation äußert.

Das hämorrhagische Exanthem tritt relativ früh im Krankheitsverlauf auf. In einer prospektiven epidemiologischen Studie wurden alle Meningokokkener-

krankungen der Niederlande von 2002–2005 untersucht, wobei sich ein medianes Auftreten der Effloreszenzen 11 h nach Einsetzen erster Symptome ergab [9]. Es handelt sich dabei somit oft um das erste spezifische Krankheitssymptom und den Grund der ärztlichen Vorstellung des Kindes durch die Eltern.

Bei hämorrhagischen Effloreszenzen wird histologisch in der Regel eine leukozytoklastische Vaskulitis mit Mikrothrombosen nachgewiesen [10]. Da Meningokokken auch in Endothelzellen und lokalen Leukozyten gefunden werden, kann die Biopsie frischer Hautläsionen zum Nachweis der Bakterien dienen.

▣ **Retrospektive Analysen ergaben, dass 60–90% aller Kinder mit Meningokokkenmeningitis im Verlauf ein Exanthem entwickeln [16, 26].**

Allerdings können die zu Beginn einer Meningokokkensepsis makulopapulöse imponierenden Effloreszenzen die Abgrenzung zu einem viralen Exanthem mitunter unmöglich machen [11]. Im Rahmen der Gerinnungsstörung als Folge der systemischen Inflammation schreitet das Exanthem jedoch rasch über die Sequenz Petechien, größere Purpura mit schließ-

lich dunkel-livider Verfärbung und letztlich hämorrhagische Nekrosen fort [7]. Es ist indes von praktischer Bedeutung, dass neben Meningokokken auch andere bakterielle, virale oder parasitäre Erreger ein hämorrhagisches Exanthem bis hin zur Purpura fulminans verursachen können (▣ **Tab. 1, 2, 3, 6**). Aus diesem Grund muss die initiale Antibiotikatherapie breit gewählt werden, wenn die Mikroskopie des Liquors keinen eindeutigen Befund für Meningokokken ergibt.

Differenzialdiagnostische Abgrenzung bei hämorrhagischen Effloreszenzen

In Abgrenzung zu Infektionen mit kutaner Manifestation gibt es viele nichtinfektiöse Ursachen von Hautblutungen, die sich wie oben angeführt in Koagulopathien, Thrombozytopathien und -penien sowie Vasopathien einteilen lassen. Exemplarisch seien die immunthrombozytopenische Purpura (ITP) als häufigste Ursache der kindlichen Thrombozytopenie und die Purpura Schönlein-Henoch (▣ **Abb. 1c**) als häufigste Vaskulitis im Kindesalter erwähnt.

Anamnestisch und durch eine eingehende klinische Untersuchung lässt sich die breite Differenzialdiagnose von Hautblutungen stark eingrenzen. Zentrale Elemente der Anamnese sind hierbei neben allgemeinen Aspekten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikation) die Erfassung der zeitlichen Dynamik und Lokalisation der Effloreszenzen, das Auftreten von Begleitsymptomen, insbesondere Fieber oder B-Symptomatik, und Hinweise für eine Blutungsneigung. Auch die Ernährung kann von Bedeutung sein, da schwere Malnutrition sowohl zu einer Koagulopathie (Mangel Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren) als auch zu einer Vasopathie (Skorbut) führen kann.

Ergeben sich bei einem Patienten mit hämorrhagischen Effloreszenzen Hinweise auf eine zugrunde liegende Infektion, muss zügig eine Abwägung getroffen werden, ob es sich um eine selbstlimitierende, in der Regel virale, oder eine invasive bakterielle Infektion handelt. Dabei ist der klinische Gesamteindruck der erfahrenen Kinderärztin, des erfahrenen Kinderarztes unabdingbare Säule eines jeden diagnostischen

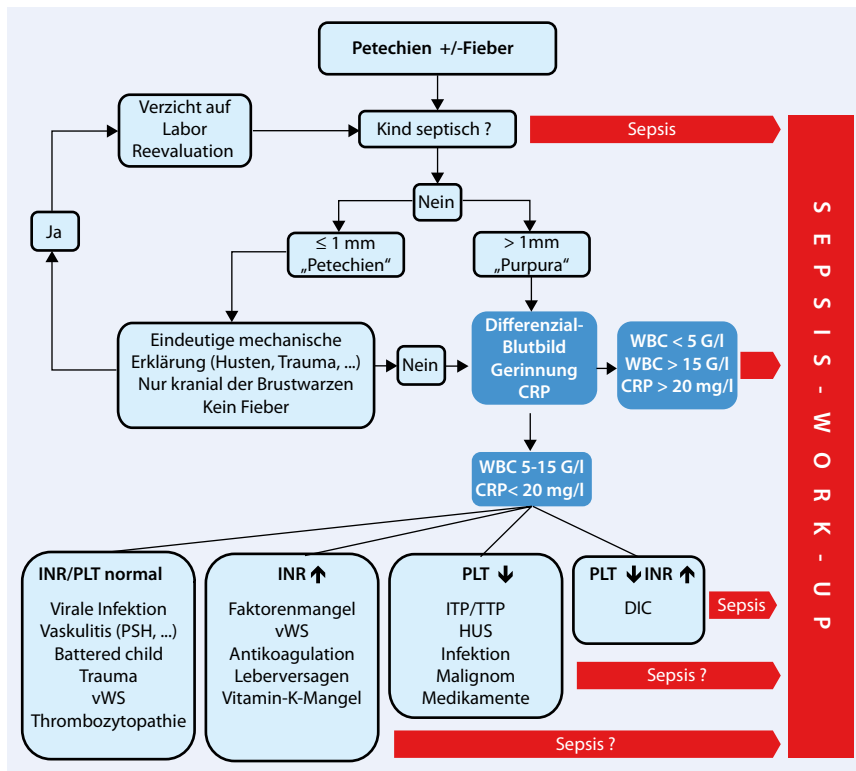


Abb. 2 Algorithmus zur Diagnosefindung beim Vorliegen hämorrhagischer Effloreszenzen, CRP C-reaktives Protein, DIC „disseminated intravascular coagulation“, HUS hämolytisch-urämisches Syndrom, INR „international normalized ratio“, ITP Immunthrombozytopenie, PLT Thrombozyten, PSH Purpura Schönlein-Henoch, TTP thrombotisch thrombozytopenische Purpura, vWS Von-Willebrand-Syndrom, WBC Leukozyten

und therapeutischen Algorithmus, denn kein Laborparameter besitzt einen ausreichenden negativ prädiktiven Wert – dies gilt auch für die Liquordiagnostik.

Differenzialdiagnostischer Algorithmus

Abb. 2 fasst den differenzialdiagnostischen Algorithmus beim Vorliegen hämorrhagischer Effloreszenzen zusammen. Bei hämorrhagischem Exanthem, Fieber und klinischen Zeichen einer Sepsis müssen umgehend eine Supportivtherapie im Sinne einer erweiterten „early goal-directed therapy“ (hämodynamische Stabilisierung, Sicherstellung von adäquater Sauerstoffversorgung und metabolischem Gleichgewicht) und eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden. Für eine ausführliche Übersicht der Sepsistherapie sei auf aktuelle Literatur verwiesen [5]. Vor der ersten Gabe von Antibiotika muss neben der Abnahme von Blutkulturen eine Liquordiagnostik erfolgen, sofern keine Kontraindikationen (Thrombozytopenie <30.000 G/l, fortgeschrittene

DIC, ausgeprägte Kreislaufinstabilität, fokale-neurologische Zeichen, beginnende Einklemmungssymptomatik) gegen eine Lumbalpunktion vorliegen.

Grundsätzlich gilt, dass die Diagnostik, auch die Lumbalpunktion, die notwendige Therapie nicht nennenswert verzögern darf.

Die erste Gabe des Antibiotikums soll innerhalb von 30–60 min nach Stellung der Verdachtsdiagnose erfolgen.

Im häufigeren Fall eines Kindes mit Fieber und hämorrhagischen Effloreszenzen, aber gering oder nicht beeinträchtigtem Allgemeinzustand fällt die differenzialdiagnostische Abgrenzung viel schwerer. Verschiedene Studien befassten sich mit der Frage, welche Parameter in diesen Fällen gegen das Vorliegen einer Meningokokkenerkrankung sprechen [9, 20, 21, 26, 28]. Petechien von maximal 1 mm Durchmesser sowie die Begrenzung der Effloreszenzen auf das Einzugsgebiet der oberen Hohlvene sind klinische Zeichen, die für

eine bakterielle Sepsis untypisch sind. Gibt es keine eindeutige mechanische Erklärung für die Effloreszenzen – wie beispielsweise das Auftreten von Stauungspetechien nach rezidivierendem Erbrechen (Abb. 1d) – muss, mit dem Ziel den Schweregrad eines infektiösen Geschehens besser beurteilen zu können, immer eine Blutentnahme erfolgen. Hilfreiche Laborparameter, die eher für ein selbstlimitierendes virales Geschehen sprechen, sind normale Werte für CRP (C-reaktives Protein), Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie Gerinnungsparameter. Bei unbeeinträchtigtem Allgemeinzustand und nicht oder nur wenig pathologisch veränderten Laborparametern kann demnach zunächst auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden. Allerdings muss bei diesen Patienten die Reevaluation des klinischen Verlaufs sichergestellt werden. Als einfache Schwellenwerte jenseits des 3. Lebensmonats können in diesen Fällen CRP-Werte von 20 mg/l oder 40 mg/l dienen, die einen negativ prädiktiven Wert von 99 und 95% haben [24]. Ein CRP >100 mg/l ist, wenn keine eindeutige anderer Ursache identifiziert werden kann, bis zum Beweis des Gegenteils auf eine Meningitis verdächtig. Wegen der Dynamik systemischer bakterieller Infektionen können sämtliche Laborparameter im Frühstadium noch unverdächtig sein und müssen im Zweifel wiederholt erhoben werden (einschließlich der Liquorzellzahl und -mikrobiologie). Wenn in ambivalenten Fällen initial auf eine Lumbalpunktion verzichtet wird, ist eine stationäre Beobachtung mit wiederholter Reevaluation (Klinik und Labor) eine wichtige Maßnahme.

Dringend abgeraten werden muss von einer empirischen Antibiotikatherapie ohne eindeutigen Fokus. Dieses Vorgehen birgt das Risiko inadäquat behandelter Meningitiden mit erheblicher Morbidität.

Besonderheiten bei Neugeborenen und Säuglingen

Der aufgeführte differenzialdiagnostische Algorithmus (Abb. 2) ist für Säuglinge nur mit Einschränkungen anwendbar, in der Neonatalperiode ist er nicht gültig. Wegen der unspezifischen klinischen Zeichen von Sepsis und Meningitis in den ersten 12, insbesondere aber in den ersten 3 Lebensmonaten sollte die Indikation

Tab. 6 Bakterielle Infektionserkrankungen als Ursache der Hautblutungen^a

Pathogener Erreger	Klinik	Klinische Besonderheiten	Diagnostik
Infektionserkrankungen durch Bakterien mit Sepsis			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Petechien Palpable Purpura Purpura fulminans	Nach Meningitistrias suchen: Fieber – Kopfschmerzen – Meningismus Waterhouse-Friderichsen-Syndrom	Kultur (Blut, Liquor, Hauteffloreszenz) Antigen PCR (Liquor)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Petechien Purpura fulminans	Vor allem im Kleinkindalter auftretend Waterhouse-Friderichsen-Syndrom möglich	Kultur (Blut, Liquor, Pleuraflüssigkeit, Hauteffloreszenz) Antigen PCR in Liquor, Pleuraflüssigkeit, Urin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Petechien Purpura fulminans	Vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter auftretend Waterhouse-Friderichsen-Syndrom möglich	Kultur (Blut, Liquor, Hauteffloreszenz) Antigen PCR in Liquor
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Petechien Palpable Purpura Purpura fulminans Ekchymosen	Nekrotisierende Faszitis und Streptokokkentoxinschocksyndrom als potenzielle Komplikationen	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Purpura fulminans Petechien bei Endokarditis	Nach Eintrittspforten suchen Risikofaktor Vitium cordis	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
<i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus viridans</i>	Petechien bei Endokarditis	Risikofaktor Vitium cordis	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Petechien Purpura fulminans	Fulminante Verläufe gefürchtet	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz; bei <i>Salmonella typhi</i> auch Stuhl, Knochenmark)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Petechien Purpura fulminans Ekchymosen	Risikofaktoren Immunsuppression und nosokomiale Infektion	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
Rattenbissfieber (<i>Streptobacillus moniliformis</i> + <i>Spirillum minus</i>)	Zoonose mit Petechien Purpura fulminans	Zoonose (Ratten, Mäuse, Hamster)	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz – <i>Streptobacillus moniliformis</i>) Mikroskopie (Blut, Hauteffloreszenz – <i>Spirillum minus</i>)
Infektionserkrankungen durch Bakterien mit Purpura			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Konnatale Infektion mit Petechien, palpabler Purpura	Nur bei konnataler Infektion Mukopurulente Ophthalmia neonatorum	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
<i>Yersinia</i> spp.	Palpable Purpura	Risikofaktoren Immunsuppression, Eisenüberladung, Diabetes mellitus	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz, Stuhl) Serologie
<i>Campylobacter jejuni</i>	Palpable Purpura	Risikofaktor Antikörpermangel-syndrome	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz, Stuhl)
<i>Salmonella</i> spp.	Palpable Purpura	Risikofaktoren Säuglinge, hämolytische Anämien, Immunsuppression	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz, Stuhl)
<i>Shigella</i> spp.	Palpable Purpura	Seltene Verlaufsform Risikofaktor Malnutrition	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz, Stuhl)
<i>Moraxella</i> spp.	Petechien Palpable Purpura	Seltene Verlaufsform Risikofaktor Immunsuppression	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
Bartonellen spp.	Petechien Palpable Purpura	Seltene Verlaufsform Risikofaktoren Immunsuppression, Endokarditis, obdachloser Alkoholiker	Serologie PCR (Hautbiopsie) Kultur (Blut, Hauteffloreszenz; nur in Speziallabors)
<i>Ehrlichia</i> spp.	Petechien Palpable Purpura	Seltene Verlaufsform Oft mit Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Linksverschiebung	Kultur PCR (Blut) Serologie

Tab. 6 Bakterielle Infektionserkrankungen als Ursache der Hautblutungen^a (Fortsetzung)

Pathogener Erreger	Klinik	Klinische Besonderheiten	Diagnostik
<i>Brucella</i> spp.	Palpable Purpura	Meist importierte Fälle Risikofaktor unpasteurisierte Milchprodukte, direkter Tierkontakt	Kultur (Blut, Hautbiopsie, Knochenmark) Serologie
<i>Listeria</i> spp.	Palpable Purpura (v. a. konnatale Infektion)	Risikofaktor Immunsuppression (v. a. T-Zell-Defekte)	Kultur (Blut, Hauteffloreszenz)
<i>Treponema pallidum</i>	Konnatale Infektion mit palpabler Purpura	Nur bei konnataler Infektion	Serologie
Infektionserkrankungen durch Bakterien mit Petechien			
<i>Leptospira</i> spp.	Petechien Verbrauchskoagulopathie	Vor allem bei ikterischer Verlaufsform In der Regel mit interstitieller Nephritis	Kultur (Blut, nur in der 1. Woche) Serologie (ab Ende der 1. bis 2. Woche)
Rückfallfieber (<i>Borrelia</i> spp.)	Petechien Verbrauchskoagulopathie	Überträger außereuropäische Zecken oder Körperläuse in armen Hochgebirgsregionen (wie Eritrea, Äthiopien)	Mikroskopie (Blut) Serologie
<i>Rickettsia</i> spp. (<i>Rickettsia conorii</i> , <i>Rickettsia typhi</i> , <i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i>)	Petechien Purpura Verbrauchskoagulopathie	Überträger Zecken (meist außereuropäisch, aber auch in Südeuropa) „Tache noir“ an der Bissstelle Komplikation Myokarditis (mit schlechter Prognose)	Serologie PCR (Hautbiopsie; evtl. Blut)

PCR Polymerasekettenreaktion
^aPetechien, Hämorrhagien, Ekchymosen

für eine Lumbalpunktion großzügig gestellt werden.

» Bei Neugeborenen mit hämorrhagischen Effloreszenzen ist eine umfassende Diagnostik obligat

Bei Neugeborenen mit hämorrhagischen Effloreszenzen unterscheidet sich die Differenzialdiagnose von der in anderen Altersgruppen. Da eine ernsthafte zugrunde liegende Erkrankung wahrscheinlich ist, muss eine umfassende Diagnostik erfolgen. Zunächst sollten, wie angeführt, Sepsis und Meningitis ausgeschlossen bzw. ggf. empirisch behandelt werden. Bei einer konnatal auftretenden Purpura muss differenzialdiagnostisch auch an eine extramedulläre Hämatopoese gedacht werden. Die Effloreszenzen imponieren in diesem Fall als dunkelblau-livide nicht wegdrückbare indurierte Papeln und treten disseminiert am gesamten Körper auf (sog. „blueberry muffin baby“, **Abb. 1e**). Bis zur Einführung einer flächendeckenden Impfung war das Krankheitsbild meist Ausdruck von konnatalen

Röteln. Heute stellt die intrauterine CMV-Infektion die häufigste infektiöse Ursache dar. Daneben können auch intrauterine Infektionen mit Parvovirus B19 oder Coxsackieviren ein ähnliches klinisches Bild bei Neugeborenen auslösen [3]. Darüber hinaus können nichtinfektiöse Ursachen wie Rhesusinkompatibilität oder Anämie infolge eines fetofetalen Transfusionsyndroms zu einer extramedullären Erythropoese mit dem klinischen Aspekt eines „blueberry muffin baby“ führen.

Fazit für die Praxis

- Eine Vielzahl von bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionserkrankungen kann mit hämorrhagischen Effloreszenzen einhergehen.
- Die wichtigste Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Fieber und Petechien ist die fulminante bakterielle Sepsis. Die häufigste zugrunde liegende Ursache bei dieser Symptomkonstellation sind aber selbstlimitierende virale Infektionen.
- Klinische Parameter, die gegen das Vorliegen einer bakteriellen Sepsis sprechen, sind rein petechiale Efflo-

reszenzen von maximal 1 mm Durchmesser sowie die Begrenzung der Petechien auf das Einzugsgebiet der oberen Hohlvene. Die Suche nach Petechien muss deshalb immer die unteren Extremitäten mit einschließen.

— Letztlich gibt es keine klinischen Zeichen oder Laborparameter, die beim Vorliegen von Petechien eine invasive bakterielle Infektion mit Sicherheit ausschließen können. Daher muss in Zweifelsfällen immer eine umfassende Diagnostik inklusive Lumbalpunktion erfolgen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. P. Henneke
 Zentrum für
 Kinder- und Jugendmedizin,
 Universitätsklinikum Freiburg
 Mathildenstraße 1,
 79106 Freiburg
 philipp.henneke@
 uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aslam M, Anderson JL, Guglietti D, Cardwell D (2007) CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 24:429–434
2. Baker RC, Seguin JH, Leslie N et al (1989) Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 84:1051–1055
3. Baselga E, Drolet BA, Esterly NB (1997) Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 37:673–705
4. Bitnun A, Opavsky A, Lee F-J et al (2006) The hospital for sick children: atlas of pediatrics, Bd IA. Current Medicine LLC, Philadelphia, Chap 07
5. Brierley J, Carcillo JA, Choong K et al (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37:666–688
6. Brogan PA, Raffles A (2000) The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child* 83:506–507
7. Chalmers E, Cooper P, Forman K et al (2011) Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child* 96:1066–1071
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2
9. Greeff SC de, Melker HE de, Schouls LM et al (2008) Pre-admission clinical course of meningococcal disease and opportunities for the earlier start of appropriate intervention: a prospective epidemiological study on 752 patients in the Netherlands, 2003–2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:985–992
10. Guarner J, Greer PW, Whitney A et al (2004) Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. *Am J Clin Pathol* 122:754–764
11. Hart C (2006) Meningococcal disease and its management in children. *BMJ* 333:685–690
12. Kim KS (2010) Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 10:32–42
13. Leung AK, Chan KW (2001) Evaluating the child with purpura. *Am Fam Physician* 64:419–428
14. Levi M (2007) Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35:2191–2195
15. Levi M, Van der Poll T (2004) Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care* 8:99–100
16. Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Roca Martinez J et al (1997) Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr* 86:26–29
17. Marzouk O, Thomson AP, Sills JA et al (1997) Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. *Arch Dis Child* 66:485–487
18. Mohanty D, Ghosh K, Nandwani SK et al (1997) Fibrinolysis, inhibitors of blood coagulation, and monocyte derived coagulant activity in acute malaria. *Am J Hematol* 54:23–29
19. Nelson DG, Leake J, Bradley J, Kuppermann N (1998) Evaluation of febrile children with petechial rashes: is there consensus among pediatricians? *Pediatr Infect Dis J* 17:1135–1140
20. Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J et al (2001) Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 85:160–165
21. Rosenstein N, Perkins BA, Stephens DS et al (2001) Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378–1388
22. Saracco P, Vitale P, Scolfaro C et al (2011) The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatr Rep* 3:e30
23. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M (2012) Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res* 129:290–295
24. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T et al (1999) C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 134:725–729
25. Suharti C, Gorp ECM van, Setiati TE et al (2002) The role of cytokines in activation of coagulation and fibrinolysis in dengue shock syndrome. *Thromb Haemost* 87:42–46
26. Thompson MJ, Ninis N, Perera R et al (2006) Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 367:397–403
27. Van Nguyen Q, Nguyen E (1984) Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae. *Pediatrics* 74:77–80
28. Wells LC, Smith JC, Weston VC et al (2001) The child with a non-blanching rash: how likely is meningococcal disease? *Arch Dis Child* 85:218–222
29. Wynn J, Cornell TT, Wong HR et al (2010) The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 125:1031–1041
30. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA (2005) Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 128:2864–2875

Hier steht eine Anzeige.

