Syringome

Syringomas

Autoren

G. Wagner¹, C. Diaz²

Institute

¹ Hautklinik, Klinikum Bremerhaven Reinkenheide (Chefarzt: Dr. G. Wagner)

² Einsendungslabor für Dermatopathologie, Freiburg

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995669
Akt Dermatol 2008; 34:
85–89 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Gunnar Wagner
Klinikum Bremerhaven
Reinkenheide
Postbrookstr. 103
27574 Bremerhaven

Zusammenfassung

Bei einem 24-jährigen Patienten hatten sich in der Pubertät erythematöse Papeln am Hals und am vorderen Dekolleté entwickelt. Der klinisch-morphologische Befund ließ differenzialdiagnostisch an eine Urticaria pigmentosa, an ein Granuloma anulare disseminatum oder an eine klein-

knotige Sarkoidose denken. Erst die histopathologische Beurteilung, bei der ein Adnextumor mit ekkriner Differenzierung nachgewiesen werden konnte, führte zur Diagnose eruptiver Syringome. Die hier vorgestellte Kasuistik wird zum Anlass genommen, die verschiedenen klinischen und histopathologischen Variationen der Syringome zu besprechen.

Einleitung

Die kutanen Adnextumoren, von denen über 60 verschiedene Formen beschrieben worden sind, präsentieren eine heterogene Gruppe meist gutartiger, nur selten maligner Tumoren der Hautanhangsorgane [1]. In dieser Gruppe finden sich histogenetisch unterschiedliche Tumorformen, zu denen neben den echten Neoplasien, also den autonom wachsenden Tumoren im eigentlichen Sinne, auch Hyperplasien und Hamartome bzw. Nävi gezählt werden. Da die klinische Morphologie der Adnextumoren häufig keine Diagnose erlaubt, wird diese in der Regel erst durch histologische Untersuchungen gestellt. Die Klassifikation der Adnextumoren beruht auf histopathologischen, immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Befunden, wobei die große Vielfalt dieser Befunde zu einer bisweilen verwirrenden Terminologie geführt hat. Einerseits werden für Tumoren mit identischer Histologie zahlreiche Synonyma verwendet, andererseits können definierte Adnextumoren in Abhängigkeit von ihrer Entwicklung unterschiedliche histopathologische Merkmale aufweisen. Unabhängig von der Problematik der unterschiedlichen Terminologie werden bei der Einteilung der Adnextumoren neben der Beurteilung der Differenzierungsmerkmale der Hautanhangsorgane auch histogenetische Konzeptionen berücksichtigt, z. B. die Konzeption des genetischen Mosaiks bei linearer Manifestation einer Dermatoze [2–4]. Auf dieser

Grundlage unterscheidet man Adnextumoren mit Haarfollikeldifferenzierung, Talgdrüsendifferenzierung sowie apokriner und ekkriner Differenzierung, wobei auch Übergänge zwischen den einzelnen Tumorformen vorkommen können [5]. Zu den Adnextumoren mit ekkriner Differenzierung zählen als benigne Formen ekkrine Hamartome bzw. Nävi, Syringofibroadenome, die Porom-Gruppe, Spiradenome, Syringome und Zylindrome sowie als maligne Tumorformen die verschiedenen, insgesamt nur selten vorkommenden Schweißdrüsenkarzinome, z. B. das Porokarzinom [5]. Innerhalb der Gruppe der ekkrinen Adnextumoren werden die Syringome am häufigsten beobachtet, wobei nach klinischen Merkmalen vier verschiedene Manifestationsformen voneinander abgegrenzt werden können. Hierzu zählen die umschriebenen lokalisierten und die generalisiert auftretenden Syringome, die Syringome beim Down-Syndrom und familiär vorkommende Formen [6]. Aufgrund der Anzahl, der speziellen Topografie und der Wachstumsdynamik der Syringome erfahren die lokalisierten und generalisiert auftretenden Formen eine weitere Unterteilung. Dabei werden die eruptiven Syringome, deren klinisches Bild in der folgenden Kasuistik beispielhaft beschrieben werden soll, als eine Variante der generalisierten Syringome verstanden.

Abb. 1 Multiple Syringome Hals und vorderes Dekolleté.

Abb. 2 Detailaufnahme.

Abb. 3 Gut abgrenzbare Proliferation von ekkrinen Gangstrukturen mit erweiterten bzw. pseudozystisch gestalteten Lumina in der oberen Dermis. Fokales lymphohistiozytäres Infiltrat im bindegewebsreichen Stroma (HE × 40).

Abb. 4 Kleine ekkrine Gangstrukturen, teilweise mit kaulquappenartiger Form. Bindegewebsreiches Stroma mit lockerem lymphohistiozytärem Entzündungsinfiltrat und Mastzellen (HE × 200).

Kasuistik

Bei dem jetzt 25-jährigen Patienten waren vor etwa 10 Jahren erstmals Hautveränderungen am vorderen Dekolleté bemerkt worden, deren Anzahl bis zu seinem 20. Lebensjahr in mehreren Episoden schubweise zugenommen hatte. Pruritus oder andere subjektive Missempfindungen wurden von dem Patienten verneint. Eine spontane Rückbildung auch einzelner Morphen war nicht beobachtet worden. Die allgemeine Anamnese des Patienten war unauffällig. Dabei konnten insbesondere keine internistischen Erkrankungen erfragt werden. Es ergaben sich keine Hinweise für die typischen klinischen Symptome einer okkulten Mastozytose. Die Familienanamnese war unauffällig. Eine dem Befund des Patienten vergleichbare Dermatose ist bei weiteren Familienmitgliedern bisher nicht bekannt geworden.

Dermatologischer Befund

Am vorderen Dekolleté sowie ventral und lateral am Hals disseminiert stehend bis maximal 4 mm durchmessende, flach erhabene, unscharf begrenzte, rotbraun tingierte Papeln. Darier-Zeichen nicht auslösbar (◉ **Abb. 1 u. 2**).

Histopathologischer Befund

Histologisch zeigt sich eine dermale Proliferation von kleinen ekkrinen Gangstrukturen in der oberen retikulären Dermis. Die Gangstrukturen lassen ein zweireihiges Epithel erkennen, eine äußere myoepitheliale Schicht und eine innere sekretorische Schicht aus kubischem Epithel. Einige Endothelzellen weisen ein vakuolisierendes Zytoplasma auf. Gelegentlich zeigen die beschriebenen Gangstrukturen eine kaulquappenartige Form. Einige davon sind erweitert und enthalten amorphes eosinophiles Sekret im Lumen. Das Stroma ist fibrös und zeigt ein lockeres entzündliches Rundzellinfiltrat mit Mastzellen sowie dilatierte Blutgefäße, teilweise von plumpen Endothelzellen ausgekleidet (◉ **Abb. 3 u. 4**).

Therapie und Verlauf

Die Behandlung einzelner Syringome besteht in ihrer chirurgischen Exzision. Da bei dem hier vorgestellten Patienten eine operative Entfernung der zahllosen Tumoren nicht sinnvoll erschien, konnte ihm keine Therapie angeboten werden.

Diskussion

Die von Friedman und Butler entwickelte, heute allgemein anerkannte Einteilung der Syringome beruht auf der Auswertung klinischer Merkmale, wobei die Anzahl, die Lokalisation und die Wachstumsdynamik der Syringome sowie das Auftreten assoziierter Erkrankungen Berücksichtigung finden. Auf dieser Grundlage unterscheiden die Autoren vier verschiedene Manifestationsformen:

Die umschrieben lokalisiert auftretenden Syringome, die generalisierten Varianten, die Syringome beim Morbus Down und familiäre Manifestationen [6]. Bei den lokalisierten Formen werden typischerweise multiple Syringome symmetrisch verteilt in einem anatomisch umschriebenen Areal beobachtet, während die ebenfalls vorkommenden solitären Exemplare des Tumors nur sehr vereinzelt beschrieben worden sind [7,8]. Als häufigste Lokalisation multipler Syringome gelten die Unterlider sowie die hier angrenzenden Bereiche der Stirn und der Wangen. Dabei sind Frauen im mittleren Alter bevorzugt betroffen [6,8]. Bei der Auswertung der Befunde von 530 Patienten mit lokalisierten Syringomen zeigten sich diese in 86% der Fälle an den Lidern, wobei der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv 75% betrug. Die Diagnose wurde bei etwa 60% aller Patienten zwischen der dritten und fünften Lebensdekade gestellt [9]. Klinisch finden sich gruppiert stehende, maximal 4–5 mm durchmessende, hautfarbene oder gelblich tingierte, flach erhabene Papeln von fester Konsistenz. In Ausnahmefällen konfluieren benachbarte Syringome und bilden dann größere, plaqueförmige Tumorstrukturen [8,10,11]. Neben der Manifestation an den Lidern können lokalisierte Syringome am Nacken, im Genitalbereich, an den Extremitäten und als Rarität auch am Stamm und axillär auftreten [4,8,9,12]. Als weitere Varianten der lokalisierten Form gelten Syringome in unilateraler oder linearer Anordnung [4,10,13]. Diese besondere Verteilung der Tumoren kann als Folge einer genetischen Mosaikbildung gewertet werden, wie dies auch für andere Dermatosen postuliert wird, z. B. für den Lichen striatus, die Porokeratosis linearis unilateralis sowie für die lokalisierten bzw. segmentalen Formen des Morbus Darier oder des Morbus Recklinghausen [14–17]. Dabei wird unter einem genetischen Mosaik ein Organismus verstanden, bei dem sich aus einer einheitlichen Zygote zwei unterschiedliche Zellklone entwickelt haben, z. B. durch postzygote Mutationen. Klinisch resultiert aus der Mosaikbildung eine lineare Anordnung der Dermatosen im Verlauf der Blaschko-Linien [2,3,16]. Bei den generalisierten Formen werden Syringome in multifokalen Lokalisationen von eruptiv auftretenden, flächenhaften Manifestationen unterschieden. Berichte über multifokal auftretende Syringome finden sich in der Literatur jedoch nur ganz vereinzelt [12,18,19]. In mehreren Arealen, z. B. am Stamm, an den Extremitäten und am Kopf entwickeln sich gruppiert stehende Syringome in der bereits beschriebenen klinischen Morphologie. Davon abzugrenzen sind eruptive Syringome, die häufig bereits bei jungen Menschen in der Kindheit oder der Adoleszenz auftreten [20,21]. In einer Gruppe von 16 Patienten mit eruptiven Syringomen waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation 9 Patienten jünger als 20 Jahre [8]. In der Regel kommt es bei eruptiven Syringomen auch im Abstand von Jahren oder Jahrzehnten immer wieder zum Auftreten neuer Syringome in dann zeitlich jeweils begrenzten Phasen [9,20,21]. Zu den Prädispositionsstellen eruptiver Syringome zählen alle Hautbereiche mit ekkrinen Schweißdrüsen. Obwohl es aufgrund der anatomischen Verteilung der Schweißdrüsen zu erwarten wäre, sind die Lider keineswegs immer betrof-

fen [21,22]. Am häufigsten finden sich eruptive Syringome am Hals, am vorderen Dekolleté, im Bereich der Achseln und am ventralen Stamm [9,20,23]. Im Gegensatz zu den lokalisierten Formen manifestieren sich eruptive Syringome in einer großflächig disseminierten Aussaat. Darüber hinaus zeigen sich bei eruptiven Syringomen auch Variationen im Farbton der Tumoren. Neben hautfarbenen oder gelblichen Papeln werden erythematöse und braun pigmentierte Syringome beschrieben [8,22,24,25]. Dabei lässt besonders ein erythematöser Farbton die Syringome unscharf begrenzt erscheinen. Durch Reibung kann die Ausprägung des Erythems verstärkt werden, sodass erythematöse Syringome klinisch immer wieder als Urticaria pigmentosa fehlgedeutet wurden [8,23,25]. In Übereinstimmung mit den lokalisierten Formen können auch bei eruptiven Syringomen durch Aggregation einzelner Knoten plaqueförmige Tumoren entstehen [9]. Bei der Klassifikation der Syringome werden neben den lokalisierten und den generalisierten Manifestationsformen Patienten mit einem Down-Syndrom als eine weitere eigenständige Gruppe betrachtet, was auf die ungewöhnliche Häufigkeit der Syringome bei diesen Patienten zurückzuführen ist. Bei einer Untersuchung von Schepis et al. konnten bei 14 von 61 Patienten mit einer Trisomie 21 Syringome nachgewiesen werden, entsprechend einer Prävalenz von 23% [26]. Darüber hinaus zeigte sich eine deutlich unterschiedliche Geschlechtsverteilung. 13 der 14 betroffenen Patienten waren Frauen. Bezogen auf die insgesamt 31 weiblichen Patienten der gesamten Gruppe betrug die geschlechtsspezifische Prävalenz somit 42%. Unter Berücksichtigung der Altersverteilung ließ sich eine weitere Steigerung der Prävalenz für erwachsene Frauen über 18 Jahre nachweisen. Für diese Gruppe konnte eine Prävalenz von 55% ermittelt werden. Zu teilweise vergleichbaren Ergebnissen führte die Studie von Butterworth et al. [27]. Die Autoren konnten 200 Patienten mit einem Down-Syndrom untersuchen, von denen 37 Syringome aufwiesen.

Während die Gesamtprävalenz von 18,5% mit dem Ergebnis von Schepis et al. vergleichbar ist, fanden sich bei den Untersuchungen von Butterworth et al. abweichende geschlechtsspezifische Prävalenzen für Frauen von 26% (22/84) und für Männer von 13% (15/116). Neben der Häufigkeit der Syringome ist bei Patienten mit einem Down-Syndrom auch die monotope Verteilung und das frühe Manifestationsalter der Syringome ungewöhnlich. In den beiden Untersuchungen von Schepis und Butterworth fanden sich die Syringome ausschließlich in der lokalisierten Form im Bereich der Lider und der angrenzenden Hautareale. Nur ganz vereinzelt wurde in der Literatur über generalisiert auftretende Syringome bei Patienten mit einem Down-Syndrom berichtet [28–30]. Im Gegensatz zu den lokalisierten Syringomen bei Patienten ohne Chromosomen-Aberration treten Syringome bei Patienten mit einer Trisomie 21 bereits in der Kindheit oder während der Pubertät auf [27]. Die vierte klinische Variante der Syringome sind die familiär vorkommenden, erblichen Manifestationen. Sie sind nur selten beschrieben worden und gelten als Rarität [31,33]. Innerhalb der betroffenen Familien variieren die Ausprägung und die Verteilung, wobei in den verschiedenen Generationen sowohl lokalisierte als auch generalisierte Syringome beobachtet wurden. Als typisch gilt eine frühe Manifestation in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Die Verteilung der Merkmalsträger in den einzelnen Familien spricht für einen autosomal-dominanten Erbgang ohne Geschlechtsprädisposition [22]. Für alle beschriebenen klinischen Formen gilt im Übrigen, dass eine maligne Transformation in ein Schweißdrüsenkarzinom bisher nicht beobachtet wurde [9,33].

Die Diagnose der Syringome wird von Ausnahmen abgesehen durch histopathologische Befunde gestellt. Bei unauffälliger Epidermis zeigen sich kleine ekkrine Gangstrukturen, die im Stratum papillare und in der mittleren Dermis lokalisiert sind. Die runden oder ovalen Gangstrukturen weisen ein zweireihiges, kubisches Epithel auf, das aus einer äußeren myoepithelialen und einer inneren sekretorischen Schicht besteht. Innerhalb umschriebener Abschnitte einzelner Lumina ist ein amorphes eosinophiles Material nachweisbar. Im Bereich der Peripherie der Gangstrukturen können sich durch hier vorliegende solide Stränge der Epithelzellen kommaförmige Strukturen ausbilden, sodass ein kaulquappenartiges Bild entsteht, ein Befund, der für Syringome pathognomonisch ist. Das umgebende Stroma der Syringome ist meist deutlich fibrosiert [5,9]. Neben den beschriebenen Befunden sind bei Syringomen weitere histopathologische Besonderheiten beobachtet worden. Die Klarzellvariante der Syringome, bei der die Epithelzellen der Gangstrukturen von einem hellen, glykogenreichen Zytoplasma ausgefüllt sind, soll gehäuft mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein [34]. Eine weitere Variante zeichnet sich durch tubuläre Kalzium-Ablagerungen aus, die im Bereich regressiv veränderter Syringome nachgewiesen werden und eine transepidermale Ausschleusung erfahren. Das klinische Bild dieser Läsionen entspricht in typischer Weise dem Befund von Milien, die vereinzelt auch perforieren können. Im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch wurde das Krankheitsbild, das zunächst ohne den Nachweis von Syringomen beschrieben wurde, als „milia-like idiopathic calcinosis cutis“ bezeichnet. In Verbindung mit Syringomen ist diese Form einer Calcinosis cutis wiederholt bei Patienten mit einem Down-Syndrom beobachtet worden [24,29,35]. Die mit einer Urticaria pigmentosa vergleichbare klinische Morphologie der eruptiven Syringome veranlasste einzelne Autoren, bei den histopathologischen Untersuchungen zusätzlich Toluidinblau-Färbungen durchzuführen [25]. Dadurch konnte eine deutliche Vermehrung der Mastzellen im interstitiellen Bindegewebe nachgewiesen werden. Nachdem auch bei dem hier vorgestellten Patienten eine erhöhte Mastzellendichte gesehen werden konnte, wurden 10 Syringom-Präparate anderer Patienten mittels der Chloracetat-esterase-Färbung auf das Vorhandensein von Mastzellen untersucht. Die Anzahl der Mastzellen variierte dabei von Fall zu Fall. In 7 Präparaten fanden sich auffällig viele Mastzellen, während in den 3 übrigen Fällen keine nennenswerte Mastzellvermehrung im Tumorstroma beobachtet werden konnte. Ob die Mastzellen in der Histogenese der Syringome von Bedeutung sind, oder ob es sich um ein reaktives bzw. begleitendes Phänomen handelt, bleibt unklar, zumal Mastzellvermehrungen auch in anderen kutanen Neoplasien nachgewiesen wurden [36,37].

Bei den klinischen Differenzialdiagnosen der Syringome müssen in Abhängigkeit von der jeweils vorliegenden Manifestationsform unterschiedliche Dermatosen berücksichtigt werden. Bei den lokalisierten, an den Lidern auftretenden Syringomen sind Milien oder Xanthome abzugrenzen. Ein zusätzlicher Befall der Wangen und der Stirn sollte an eine Osteosis cutis multiplex faciei Arzt oder an andere Adnextumoren denken lassen, z. B. an Trichoepitheliome oder Fibrofollikulome [38–40]. Unilateral oder linear auftretende Syringome müssen von gleichartig vorkommenden Dermatosen differenziert werden. Hierzu zählen verschiedene Nävi, entzündliche Dermatosen und andere ekkrine Tumorformen [4]. Syringome der Vulva können mit dem Steatocystoma multiplex oder mit dem Lymphangioma circumscriptum verwechselt werden [12,41]. Zu den typischen Differenzialdiagnosen der eruptiven Syringome zählen die Urticaria

pigmentosa, das Granuloma anulare disseminatum, die klein-knotige Sarkoidose und das papulöse Syphilid [19,25,28]. Die Behandlung der Syringome ist schwierig. Orale Therapieversuche mit Retinoiden wurden in ihrer Wirksamkeit unterschiedlich bewertet. Während vereinzelt partielle Rückbildungen beobachtet wurden, konnte in anderen Fällen kein Einfluss der Behandlung auf die klinische Ausprägung der Syringome festgestellt werden [20,21]. Bei lokalisierten Syringomen besonders im Bereich der Lider wird die mikrochirurgische Exzision empfohlen [11]. Auch mit der von Dill-Müller und Zaun beschriebenen Technik der Shave-Exzision periorbitaler Syringome lassen sich gute kosmetische Ergebnisse erzielen [42]. Darüber hinaus sind bei lokalisierten Syringomen auch Behandlungen mit dem CO₂-Laser und dem Erbium-YAG-Laser durchgeführt worden [28,43]. Eine wirkungsvolle Therapie der generalisiert auftretenden Manifestationsformen kann hingegen nicht angeboten werden.

Abstract

Syringomas

A 24-years-old male suddenly developed red papules at the neck and the breast during his puberty. The clinical-morphologic findings led to the following differential-diagnosis: urticaria pigmentosa, disseminated granuloma anulare or sarcoidosis. Interestingly, the histological examination revealed an appendageal tumour of eccrine origin, with the diagnosis of eruptive syringomas. This case report is followed by the presentation of different clinical and histological variations of syringomas.

Literatur

- 1 Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 6. Aufl. Philadelphia: Lippencott, 1983
- 2 Happle R. Nichtmelanozytäre Nävi und nävoide Dermatosen. In: Traupe H, Hamm H (Hrsg). Pädiatrische Dermatologie. Berlin: Springer, 1999
- 3 Jung EG. Die „Schnyersche Regel“ zur Erblichkeit von Hauttumoren und ihre Ergänzung durch segmental angeordnete Fälle. Hautarzt 1989; 40: 761 – 762
- 4 Sala GP, Marinaro P, Rossi E et al. Einseitige nävoide Syringome. Hautarzt 1990; 41: 272 – 273
- 5 Kaddu S, Soyer H-P, Kerl H. Adnextumoren mit ekkriner Differenzierung. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg). Histopathologie der Haut. Berlin: Springer, 2003
- 6 Friedman SJ, Butler DF. Syringoma presenting as milia. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 310 – 314
- 7 Port M, Farmer ER. Syringoma of the ankle (letter). J Am Acad Dermatol 1984; 10: 291 – 292
- 8 Patrizi A, Neri I, Marzaduri S et al. Syringoma: a review of twenty-nine cases. Acta Derm Venereol (Stockh) 1998; 78: 460 – 462
- 9 Abenozo P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. 1. Aufl. Philadelphia: Lea u. Febiger, 1990
- 10 Chi HI. A case of unusual syringoma: unilateral linear distribution and plaque formation. J Dermatol 1996; 23: 505 – 506
- 11 Krüger M. Therapie von Syringomen der Augenlider. Z Hautkr 1990; 11: 1047 – 1048
- 12 Young AW, Herman EW, Tovell HM. Syringoma of the vulva: incidence, diagnosis, and cause of pruritus. Obstet Gynecol 1980; 55: 515 – 518
- 13 Yung CW, Soltani K, Bernstein JE et al. Unilateral linear nevoidal syringoma. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 412 – 416
- 14 Wagner G, Diaz C, Weyers W. Lokalisierter Morbus Darier. Akt Dermatol 2005; 31: 17 – 20
- 15 Wagner G. Porokeratosis linearis unilateralis. Akt Dermatol 2005; 31: 27 – 29

- 16 Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 157–190
- 17 Happle R. Segmental forms of autosomal dominant skin disorders: different types of severity reflect different states of zygosity. *Am J Med Genet* 1996; 66: 241–242
- 18 Carneiro SJ, Gardner HL, Knox JM. Syringoma: three cases with vulvar involvement. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 95–99
- 19 Odeh F. Syringome und ihre seltene Lokalisation. *Z Hautkr* 1976; 51: 251–256
- 20 Janninger CK, Brodtkin RH. Eruptive syringomas. *Cutis* 1990; 46: 247–249
- 21 Mainitz M, Schmidt JB, Gebhart W. Response of multiple syringomas to isotretinoin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66: 51–55
- 22 Metze D, Wigbels B, Hildebrand A. Familiäre Syringome. *Hautarzt* 2001; 52: 1045–1048
- 23 Haneke E, Gutschmidt E. Generalisierte Syringome. *Hautarzt* 1978; 29: 222–223
- 24 Schepis C, Torre V, Siragusa M et al. Eruptive syringomas with calcium deposits in a young woman with Down's syndrome. *Dermatology* 2001; 203: 345–347
- 25 Seifert HW. Multiple Syringome mit Vermehrung von Mastzellen unter dem klinischen Bild einer Urticaria pigmentosa. *Z Hautkr* 1981; 56: 303–306
- 26 Schepis C, Siragusa M, Palazzo R et al. Palpebral syringomas and Down's syndrome. *Dermatology* 1994; 189: 248–250
- 27 Butterworth TH, Streat LP, Beerman H et al. Syringoma and mongolism. *Arch Dermatol* 1964; 90: 483–487
- 28 Jacobs S, Grusendorf-Conen E-I. Disseminierte eruptive Syringome bei Down-Syndrom. *Hautarzt* 2004; 55: 70–72
- 29 Maroon M, Tyler W, Marks VJ. Calcinosis cutis associated with syringomas: a transepidermal elimination disorder in a patient with Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 372–375
- 30 Urban CD, Cannon JR, Cole RD. Eruptive syringomas in Down's syndrome. *Arch Dermatol* 1981; 117: 374–375
- 31 Hashimoto K, Blum D, Fukaya T et al. Familial syringoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 756–760
- 32 Yesudian P, Thambiah A. Familial syringoma. *Dermatologica* 1975; 150: 32–35
- 33 Metze D. Differenzierung der Adnextumoren-Bedeutung für Diagnostik und Therapie. *HuG* 1997; 72: 82–87
- 34 Furue M, Hori Y, Nakabayashi Y. Clear-cell syringoma. *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 131–138
- 35 Kanzaki T, Nakajima M. Milialike idiopathic calcinosis cutis and syringoma in Down's syndrome. *J Dermatol* 1991; 18: 616–618
- 36 Cawley EP, Hoch-Ligeti C. Association of tissue mast cells and skin tumors. *Arch Derm* 1961; 83: 92–96
- 37 Grabbe J, Tronnier M. Mastozytosen. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg). *Histopathologie der Haut*. Berlin: Springer, 2003
- 38 Wagner G, Lubach D, Jänner M et al. Osteosis cutis multiplex. *Akt Dermatol* 1987; 13: 60–62
- 39 Wagner G. Multiple Trichoepitheliome. *Akt Dermatol* 2007; 33: 317–320
- 40 Hey K, Schmeck-Lindenau HJ, Wagner G. Multiple Fibrofollikulome und Drüsenkörperzysten des Magens. *Akt Dermatol* 1996; 22: 71–73
- 41 Wagner G. Lymphangioma circumscriptum als Folge einer chirurgisch-radiologischen Therapie genitaler Malignome. *Akt Dermatol* 2005; 31: 163–166
- 42 Dill-Müller D, Zaun H. Shave-Exzision periorbitaler Syringome. In: Dummer R, Panizzon R, Burg G (Hrsg) *Operative und konservative Dermatookologie im interdisziplinären Grenzbereich*. Berlin: Blackwell, 1996
- 43 Wheeland RG, Bailin PL, Reynolds OD et al. Carbon dioxide (CO₂) laser vaporization of multiple facial syringomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 225–228