

Meinhard Schiller · Birgitta Kütting · Thomas Luger · Dieter Metze
Hautklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. T. Luger)

Umschriebene retikuläre Hyperpigmentierungen – ein weites klinisches Spektrum

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 34jährige gravide Patientin, bei der sich seit der Pubertät in den großen Beugen, an den Handrücken und genitoperianal dunkelbraune retikuläre Hyperpigmentierungen entwickeln. Histologisch finden sich umschrieben adenoide hyperpigmentierte Proliferationen der Epidermis und der Follikelinfundibula, vereinzelt imponieren kleine Epidermalzysten. Immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch zeigt sich eine normale Anzahl von Melanosomen, ihre verlängerten Dendriten weisen gehäuft ausgereifte Melanosomen auf. In den umliegenden Keratinozyten sind die Melanosomen vergrößert und liegen überwiegend dispers verteilt vor, die Zahl der Melanosomenkomplexe ist reduziert. Aufgrund dieser Befunde konnte die Diagnose umschriebene retikuläre Hyperpigmentierung gestellt werden. Anhand des vorgestellten Falles werden das klinische Bild, die Ätiologie und die Behandlungsmöglichkeiten dieser komplexen Genodermatose diskutiert, deren mannigfaltige Erscheinungsformen lange Zeit als eigene Entitäten geführt wurden. Die Kenntnis des klinischen Spektrums der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen ist insbesondere aufgrund der Differentialdiagnose zur Acanthosis nigricans und Melanosis der Vulva von praktischer Bedeutung.

Schlüsselwörter

Retikuläre Hyperpigmentierung · Morbus Dowling-Degos · Morbus Kitamura · Haber-Syndrom · Genitale Hyperpigmentierung

Umschriebene retikuläre Hyperpigmentierungen der Haut und der angrenzenden Schleimhäute sind das Leitsymptom einer Reihe von Erkrankungen wie Morbus Dowling-Degos, Morbus Kitamura und Haber-Syndrom, die ursprünglich als eigenständige Entitäten angesehen wurden.

Bei den Erkrankungen aus dem Formenkreis der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen handelt es sich um kosmetisch störende Hautveränderungen ohne weitere pathologische Relevanz. Aufgrund des z.T. ähnlichen klinischen Bildes und Verteilungsmusters müssen jedoch insbesondere die Acanthosis nigricans, die ein paraneoplastisches Syndrom darstellen kann, und die Schleimhautmelanosis ausgeschlossen werden. Eine umfassende differentialdiagnostische Kenntnis der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen ist daher von praktischer Bedeutung.

Anhand der folgenden Kasuistik werden die histologischen, ultrastrukturellen und diagnostischen Kriterien des klinischen Spektrums der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen ausführlich dargestellt.

Fallbericht

Anamnese

Die 34jährige gravide Patientin wurde uns von ihrem behandelnden Gynäkologen zur Abklärung multipler kreisrunder, makulärer Hyperpigmentierungen der großen und kleinen Labien überwiesen. Die Patientin berichtete über

eine seit der Pubertät kontinuierlich zunehmende, bräunlich-schwärzliche Pigmentierung der Genitalregion. Darüberhinaus seien fleckige Pigmentierungen im Schulterbereich nach einer 1. bis 2.-gradigen Verbrennung vor ca. 12 Jahren entstanden. Anamnestisch besteht kein Anhalt für eine Akne inversa. In der Familienanamnese kein Hinweis auf das Vorliegen punktförmiger oder retikulärer Hyperpigmentierungen an Akren oder Beugen.

Hautbefund

Im Bereich der Leisten, der gesamten Vulva und perianal weist die Patientin teils gesprenkelte, teils netzartige 1–5 mm große braunschwarze Hyperpigmentierungen auf. Zusätzlich sind inguinal und perianal disseminiert stehende kleine folliculäre braune Hyperkeratosen und vereinzelt kleinste stahlblaue Papeln erkennbar (Abb. 1). Die Vaginalschleimhaut selbst zeigt keine Hyperpigmentierungen. In den Axillen, den Ellenbeugen, an den Handgelenken und auch Handrücken finden sich diskrete hellbraune punktförmige Hyperpigmentierungen (Abb. 2). Im Vergleich zum Inguinalbereich sind die Hyperpigmentierungen in den Beugen deutlich geringer ausgeprägt. Folliculäre Einziehungen im Gesicht bestehen nicht. In den alten Verbrennungsarealen nuchal und im oberen Rückenbe-

Dr. M. Schiller
Hautklinik der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Von-Esmarch-Straße 56,
D-48149 Münster

Localized reticulate hyperpigmentation

Summary

A 34 year-old pregnant woman presented with reticulate pigmentation of the flexures, the dorsum of the hands and the genitoperianal region. She was in good health and her family history was unremarkable. Histologic examination of the hyperpigmented patches revealed pigmented filiform downgrowths of the interfollicular epidermis and follicular infundibula, as well as small epithelial cysts. Upon immunohistochemical and ultrastructural studies, the number of melanocytes appeared normal. The elongated dendritic processes of the melanocytes contained many mature melanosomes. In the adjacent keratinocytes large melanosomes did not aggregate into complexes. The diagnosis of localized reticulate pigmentary disorder was established. The knowledge of the broad clinical spectrum of localized reticulate hyperpigmentations with its favorable prognosis is of practical importance. Genital or flexural pigmented lesions have to be differentiated from melanosis of the vulva or acanthosis nigricans. The presented case gives further evidence that many of the proposed entities characterized clinically by reticulate pigmented macules and hyperkeratotic follicular lesions are different phenotypic expressions of the same autosomal dominant genodermatosis.

Key words

Reticulate hyperpigmentation · Dowling-Degos disease · Reticulate acropigmentation of Kitamura · Haber's syndrome · Genital hyperpigmentation



Abb. 1 ▲ Teils gesprenkelte, teils netzartige, braunschwarze Hyperpigmentierungen im Bereich der gesamten Vulva

reich finden sich bizarr konfigurierte hellbraune Maculae. Die orientierend internistische Untersuchung der Patientin einschließlich einer Palpation der Lymphknoten zeigt keine Auffälligkeiten.

Histologie (Leiste, Labium majus)

Die Epidermis zeigt eine mäßiggradige kompakte Orthohyperkeratose, die Epidermisoberfläche ist leicht undulierend, vereinzelt finden sich kleinere pseudozytische Horneinschlüsse. Umschriebene deutlich adenoide Proliferation der Reteleisten. Die Keratinozyten an den Spitzen der Reteleisten sind in unregelmäßiger Verteilung deutlich hyperpigmentiert (Abb. 3). Von den leicht erweiterten, orthohyperkeratotischen Haarinfundibula gehen z.T. dermale epitheliale Zysten aus. Diese weisen eine kompakte orthokeratotische Verhornung unter Ausbildung eines Stratum granulosum auf, teilweise lassen die Zystenwände stark proliferierte Reteleisten erkennen, deren Keratinozyten deutlich hyperpigmentiert sind. Im übrigen keine entzündlich pathologischen Infiltrate.

Immunhistochemie

Die Keratinozyten der verlängerten Reteleisten färben sich lediglich mit dem

Pankeratin-CK-Antikörper (Dako) an, nicht jedoch mit den Antikörpern für Keratin-10 (K11, Dianova) und Keratin-1 (Enzo). In der Ki67-Färbung (MIB1, Dianova) vermehrte Proliferationsaktivität in den basalen Kertinozyten der Reteleisten. Die Melanozyten färben sich deutlich mit S100 (Dako) und HMB-45 (Enzo) an (Abb. 4). Immunhistochemisch sind die Melanozyten nicht vermehrt, ihre Verteilung jedoch etwas unregelmäßig. Die Dendriten der Melanozyten sind deutlich verlängert, die Zahl der CD1a positiven Langerhanszellen (Immunotech) ist deutlich vermindert.

Elektronenmikroskopie

An einzelnen Spitzen der Reteleisten zeigen sich die Melanozyten aktiviert. Die Zahl der Melanosomen, v.a. Melanosomen III und IV ist erhöht, einzelne Melanosomen wirken deutlich vergrößert. In den verlängerten Dendriten der Melanozyten finden sich gehäuft ausgereifte Melanosomen. Die umliegenden Keratinozyten sind extrem stark pigmentiert. Neben regelrechten Melanosomenkomplexen finden sich auch diffus verteilte einzeln liegende reife Melanosomen, die im Vergleich zu den aggregierten Melanosomen vergrößert erscheinen. Diese verstärkte Pigmentierung betrifft auch die suprabasalen Keratinozyten in der ersten bis dritten Zelllage. Die Keratinozyten oberhalb des Papillarkörpers weisen hingegen eine normale Pigmentierung auf, es finden sich hier regelrecht große, ausschließlich zu Komplexen aggregierte Melanosomen (Abb. 5).

Beurteilung

Aufgrund von Anamnese, dem charakteristischen klinischen Bild mit punktförmigen und retikulären Hyperpigmentierungen der großen Beugen und Handrücken, multiplen follikulären braunen Hyperkeratosen genitoperianal und dem histologischen Befund konnte die Diagnose einer umschriebenen retikulären Hyperpigmentierung gestellt werden. Das klinische Bild zeigt sowohl Merkmale des in die Literatur als eigenständige Entität eingegangenen Morbus Dowling-Degos als auch des Morbus Kitamura.

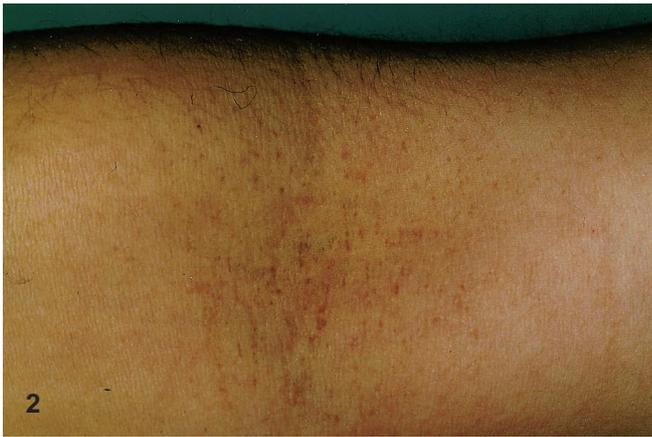


Abb. 2 ▲ In den Ellenbeugen diskrete, hellbraune, punktförmige Hyperpigmentierungen

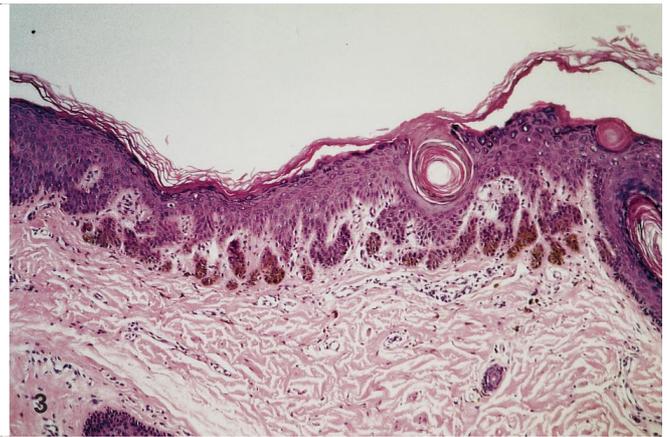


Abb. 3 ▲ Adenoid proliferierende, hyperpigmentierte Epidermis mit pseudozystischen Horneinschlüssen

Besprechung

Die umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen umfassen ein weites klinisches Spektrum. In Abhängigkeit von Lokalisation oder assoziierten Symptomen werden zwar Morbus Dowling-Degos, Morbus Kitamura, Haber-Syndrom, Pigmentatio reticularis faciei et colli mit epithelialer Zystomatose und familiär auftretende multiple follikuläre Hamartome als eigenständige Entitäten in der Literatur abgegrenzt (Tabelle 1) [23, 48, 56], es dürfte sich jedoch nur um Varianten einer autosomal dominanten Genodermatose handeln [10–12, 49].

Das Hauptcharakteristikum des Morbus Dowling-Degos stellt die retikuläre, zentral konfluierende Hyperpigmentierung der großen Beugen unter möglichem Einschluß der Hals- und Nackenpartie, der Sub- und Intermammärregion und der Handgelenke dar [2, 14, 16, 17, 29, 49, 56]. Gelegentlich kann eine retikuläre Pigmentierung der Genitalschleimhaut einziges oder erstes Symptom des Morbus Dowling-Degos sein [20, 40]. Zusätzlich können follikulär gebundene hyperkeratotische Pigmentierungen zumeist des Gesichtes, des Halses aber auch der großen Falten sowie schüsselförmige, kleinste, akneiforme, periorale Närbchen bestehen. Der Morbus Dowling-Degos manifestiert sich, einem autosomal dominanten Erbgang folgend, meist in der 2. Lebensdekade [3, 6, 8, 10, 56]; sporadische Fälle, wie auch bei der hier vorgestellten Patientin, wurden in der Literatur mehrfach beschrieben [4, 27, 40].

Histologisch zeichnet sich der Morbus Dowling-Degos durch eine fokale, schmale z.T. geweihartig verzweigte epitheliale Proliferation der Reteleisten aus (Abb. 3). Sie nimmt von der infundibulären Follikelwand und der interfollikulären Epidermis ihren Ausgang [2, 56]. Unsere immunhistochemische Untersuchung zeigt, daß diese Verlängerung der Reteleisten überwiegend aus undifferenzierten basalen Keratinozyten besteht. Die Ostien betroffener Haarfollikel sind zumeist durch konzentrisch geformte hyperkeratotische

Massen dilatiert [19, 31]. Die basalen Keratinozyten in den betroffenen Arealen sind in der Regel hyperpigmentiert, teilweise wurde auch eine Pigmentinkontinenz beschrieben [1, 2, 9, 25, 40]. Von den betroffenen Haarinfundibula können zusätzlich Infundibularzysten ausgehen, deren Zystenwände stark proliferierte Reteleisten mit hyperpigmentierten Keratinozyten aufweisen. Sie imponieren klinisch aufgrund der dermalen Lage als kleinste stahlblaue Papeln.

In den meisten histologischen und elektronenmikroskopischen Auswertungen zeigte sich eine unveränderte Zahl von Melanozyten [2, 19, 27, 40], lediglich einige Autoren wiesen eine geringe Vermehrung der Melanozyten nach [42, 46].

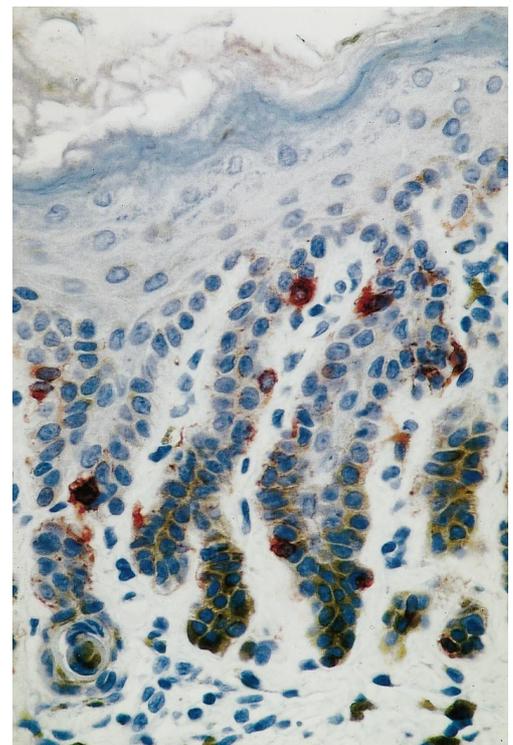


Abb. 4 ► Hyperpigmentierung der Keratinozyten in den Reteleisten. Melanozyten mit langen Dendriten durch braunrote Färbung für HMB-45 markiert (Immunhistochemie)

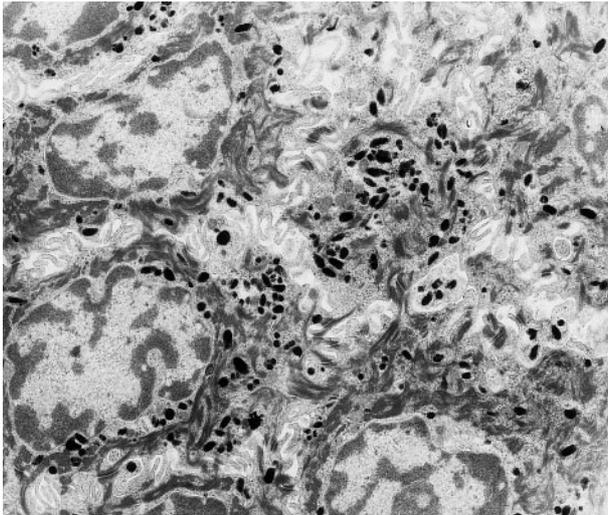


Abb. 5 ◀ **Keratinozyten mit großen, diffus verteilten Melanosomen. (Elektronenmikroskopie, Originalvergrößerung 4500fach)**

Ultrastrukturell zeichneten sich die Melanozyten durch verlängerte dendritische Ausläufer und eine gesteigerte Anzahl an unspezifischen Zellorganellen, Prämelanosomen und reifen Melanosomen als Zeichen einer gesteigerten

Melanogenese aus [24]. Die Aktivierung der Melanozyten wird auch durch die starke Reaktivität für HMB-45 bestätigt (Abb. 4) [52].

In den an den Spitzen der verlängerten Reteleisten gelegenen hyperpig-

mentierten Keratinozyten ist die Zahl der Melanosomen gesteigert. Die für Kaukasier typisch membrangebundenen Melanosomenkomplexe sind deutlich reduziert. Hingegen finden sich überwiegend große, diffus verteilte Melanosomen, wie sie beim negroiden Hauttyp vorkommen (Abb. 5) [1, 24, 27]. Ursache für diese Verteilungsstörung könnte die deutlich vergrößerte Melanosomengröße sein (Abb. 5) [36, 55, 57].

Neben dem Morbus Dowling-Degos umfaßt der Formenkreis der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen noch eine Reihe weiterer, in der Literatur ursprünglich eigenständig beschriebene Erkrankungen (Tabelle 1). Diese werden heute überwiegend als das klinische Spektrum einer autosomal dominanten komplexen Genodermatose interpretiert, der eine Proliferation der basalen Epidermisschichten mit einer stark gesteigerten Melanogenese zugrunde liegt [49]. Dabei findet sich am einen Ende des Spek-

Tabelle 1

Umschriebene retikuläre Hyperpigmentierungen – klinisches und histologisches Spektrum

	Klinisches Bild	Histologisches Korrelat
Morbus Kitamura [22, 34, 35, 42, 58]	Akrale retikuläre Hyperpigmentierungen mit Atrophie, Bruch der Reteleisten/palmar pits (zwischen 1. und 2. Lebensdekade, autosomal dominant)	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (interfollikuläre Epidermis), Atrophie der suprapapillären Epidermis
Morbus Dowling-Degos [6, 14, 17, 29, 49, 56]	Retikuläre Hyperpigmentierungen der Beugen, dunkle hyperkeratotische Follikel, periorale akneiforme Närbchen, (Jugendliche oder junge Erwachsene, autosomal dominant/sporadisch)	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (interfollikuläre Epidermis und infundibuläre Follikelwand), dilatierte Follikel mit Hyperkeratosen, z.T. Infundibularzysten, pseudozystische Horneinschlüsse
Morbus Galli-Galli [1, 41, 51]	Makulöse oder retikuläre Hyperpigmentierungen der Beugen, (Jugendliche oder junge Erwachsene, autosomal dominant)	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (interfollikuläre Epidermis und infundibuläre Follikelwand), Akantholyse der oberen Epithelschichten
Haber-Syndrom [11, 31, 32, 33]	Verruziforme Papeln des Stammes, rosazeartiges Gesichtserythem mit brauner Pigmentierung, Teleangiektasien, erweiterte hyperkeratotische Follikel, (Kindheit, autosomal dominant)	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (interfollikuläre Epidermis und infundibuläre Follikelwand), dilatierte Follikel mit Hyperkeratosen, z.T. Infundibularzysten, Kapillarproliferation und Lymphödem
Pigmentatio reticularis faciei et colli mit epithelialer Zystomatose [26, 38]	Retikuläre Hyperpigmentierungen im Gesichtsbereich, epitheliale Zysten	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (interfollikuläre Epidermis), Atrophie der suprapapillären Epidermis, pseudozystische Horneinschlüsse, Infundibular- und Trichilemmal Zysten
Familiär auftretende multiple follikuläre Hamartome [15]	Milienartige Zysten des Gesichtsbereiches, größere Zysten genitoperianal	Hyperpigmentierte Proliferation der Reteleisten (infundibuläre Follikelwand), dilatierte Follikel mit Hyperkeratosen, z.T. Infundibularzysten

Tabelle 2
**Umschriebene retikuläre
 Hyperpigmentierungen –
 Differentialdiagnosen**

Acanthosis nigricans
Neurofibromatose (Axillary freckling)
LEOPARD-Syndrom
Lentigo senilis
Melanosis der Vulva
Papillomatosis confluens et reticularis (Gougerot-Carteaud)
Lentiginosis profusa perigenitoaxillaris Laugier-Hunziker-Syndrom
Acropigmentatio symmetrica hereditaria (Dohi)
Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole- Engman)
Cantu-Syndrom
Naegeli-Franceschetti-Jadassohn-Syndrom
Dermatopathia pigmentosa reticularis
Prurigo pigmentosa
Atopische Dermatitis („ripple neck“)

trums dieser Erkrankungen der Morbus Kitamura, der klinisch lediglich die Facette der retikulären Hyperpigmentierung aufweist. Die Pigmentatio reticularis faciei et colli mit epithelialer Zystomatose und die familiär auftretenden multiplen follikulären Harmartome bilden mit den stark ausgeprägten follikulären und zystischen Läsionen das andere Ende des Spektrums (Tabelle 1). Zwischen diesen Endpunkten ist der Morbus Dowling-Degos, das Haber-Syndrom und der Morbus Galli-Galli einzuordnen [49]. Klinische Überlappungsformen, wie auch bei der hier vorgestellten Patientin, die neben den klinischen Merkmalen eines Morbus Dowling-Degos zusätzlich die für den Morbus Kitamura typische Hyperpigmentierung der Handrücken aufweist, sind in der Literatur mehrfach beschrieben worden und lassen sich in dieses Spektrum leicht einfügen [3, 5, 6, 9–12, 16, 18, 31, 32, 43, 46, 49].

In der Differentialdiagnose der als harmlos einzustufenden umschriebenen retikulären Pigmentierungen (Tabelle 2) muß insbesondere die Acanthosis nigricans, die ein paraneoplastisches Syndrom darstellen kann, Berücksichtigung finden. Die Acanthosis nigricans weist zwar ein ähnliches klinisches Verteilungsmuster wie der Morbus Dowling-Degos auf, kann aber klinisch zumeist aufgrund des fehlenden retikulären Musters sowie des

kopfsteinpflasterartigen Oberflächenreliefs von den umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen unterschieden werden. Histologisch gelingt die Abgrenzung der Acanthosis nigricans aufgrund der Akanthose sowie der ausgeprägten Papillomatose [27].

Desweiteren sind die Papillomatosis confluens et reticularis (Gougerot-Carteaud), die axillär betonte lentigoartige Pigmentierung („axillary freckling“, CROWE Zeichen) bei Neurofibromatosis von Recklinghausen [13], die Acropigmentatio symmetrica hereditaria (Dohi) [47] und der „ripple neck“ bei atopischer Dermatitis in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen. Bei Befall des Genitoanalbereiches ist insbesondere die Melanosis der Vulva [28, 53], die Lentiginosis profusa perigenitoaxillaris [37] und das Laugier-Hunziker-Syndrom [39] auszuschließen.

Erkrankungen mit generalisierten retikulären Hyperpigmentierungen, wie Dyskeratosis congenita, Naegeli-Franceschetti-Jadassohn-Syndrom, Dermatopathia pigmentosa reticularis und Cantu-Syndrom zeichnen sich insbesondere durch zusätzliche klinische Symptome wie Nageldystrophie, Hypohidrosis und palmoplantare Hyperkeratosen sowie typische histologische Merkmale aus [21, 23].

Histopathologisch kann die Abgrenzung der adenoiden seborrhoiden Keratose von den Erkrankungen der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen schwierig sein. Fehlende follikuläre Beteiligung, Nachweis von anastomosierenden Proliferationen und Papillomatosis helfen hier weiter [27]. Durch die bei den umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen fehlende Beteiligung des Bindegewebes kann ein generalisiertes Haarfollikelhamartom leicht ausgeschlossen werden [7, 50, 54].

Bisher besteht kein erfolgreiches therapeutisches Konzept in der Behandlung der asymptomatischen, lediglich kosmetisch störenden, umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen. Die lokale und systemische Anwendung von Retinoiden führte nicht zum gewünschten Erfolg [25, 44, 45]. Durch die lokale Anwendung von Azelainsäure ist zwar eine begrenzte Reduzierung der Hyperpigmentierung zu erreichen, diese nimmt nach Abset-

zen der Anwendung jedoch rasch wieder zu [30].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die als eigene Entitäten geführten Erscheinungsformen der umschriebenen retikulären Hyperpigmentierungen wahrscheinlich nur das weite klinische Spektrum einer seltenen autosomal dominanten komplexen Genodermatose repräsentieren, dessen Kenntnis zur Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Eingriffe von praktischer Bedeutung ist.

Literatur

- Bardach H, Gebhart W, Luger T (1982) **Genodermatose bei einem Bruderpaar: Morbus Dowling-Degos, Grover, Darier, Hailey-Hailey oder Galli-Galli?** Hautarzt 33:378–383
- Bardach HG (1981) **Morbus Dowling-Degos mit Beteiligung des Kapillitiums.** Hautarzt 32:182–186
- Becker SW, Reuter MJ (1939) **A familial pigmentary anomaly.** Arch Dermatol Syph 40:987–998
- Behdjiet H (1932) **Deux observations et quelques considérations sur l'„acanthosis nigricans“.** Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 39:192–212
- Berth Jones J, Graham Brown RA (1989) **A family with Dowling-Degos disease showing features of Kitamura's reticulate acropigmentation.** Br J Dermatol 120:463–466
- Biltz H, Kiessling M (1988) **Morbus Dowling-Degos – eine autosomal dominante Genodermatosis.** Z Hautkr 63:642–644
- Brown AC, Crouse RG, Winkelman RK (1969) **Generalized hair follicle hamartoma.** Arch Dermatol 99:478–493
- Brown WG (1982) **Reticulate pigmented anomaly of flexures.** Arch Dermatol 118:490–493
- Cox NH, Long E (1991) **Dowling-Degos disease and Kitamura's reticulate acropigmentation: support for the concept of a single disease.** Br J Dermatol 125:169–171
- Crovato F, Desirello G, Rebora A (1983) **Is Dowling-Degos disease the same disease as Kitamura's reticulate acropigmentation?** Br J Dermatol 109:105–110
- Crovato F, Rebora A (1982) **Haber's syndrome or Dowling-Degos disease? (letter).** Arch Dermatol 118:214
- Crovato F, Rebora A (1986) **Reticulate pigmented anomaly of the flexures associating reticulate acropigmentation: one single entity.** J Am Acad Dermatol 14:359–361
- Crowe FW (1964) **Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis.** Ann Intern Med 61:1142–1143

14. Degos R, Ossipowski B (1954) **Dermatose pigmentaire réticulée des plis. (Discussion de l'Acanthosis Nigricans).** Ann Dermatol Syphiligr 81:147–151
15. Delacrétaz J, Balsiger F (1979) **Hamartome folliculaire multiple familial.** Dermatologica 159:316–324
16. Dhar S, Kanwar AJ, Jebraili R, Dawn G, Das A (1994) **Spectrum of reticulate flexural and acral pigmentary disorders in Northern India.** J Dermatol 21:598–603
17. Dowling GB, Freudenthal W (1938) **Acanthosis nigricans.** Br J Dermatol 50:467–471
18. Erel A, Gurer MA, Edali N (1993) **Reticulate acropigmentation of Kitamura: two case reports.** Int J Dermatol 32:726–727
19. Fenske NA, Groover CE, Lober CW, Espinoza CG (1991) **Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurativa, and multiple keratoacanthomas. A disorder that may be caused by a single underlying defect in pilosebaceous epithelial proliferation.** J Am Acad Dermatol 24:888–892
20. Fernandez-Redondo V, Losada A, Zulaica A, Cebreiro C, Cervantes R, Toribio J (1990) **Enfermedad de Dowling-Degos.** Med Cutan Ibero Lat Am 18:96–100
21. Fulk CS (1984) **Primary disorders of hyperpigmentation.** J Am Acad Dermatol 10:1–16
22. Griffiths WA (1976) **Reticulate acropigmentation of Kitamura.** Br J Dermatol 95:437–443
23. Griffiths WA (1984) **Reticulate pigmentary disorders – a review.** Clin Exp Dermatol 9:439–450
24. Grosshans E, Geiger JM, Hanau D, Jelen G, Heid E (1980) **Ultrastructure of early pigmentary changes in Dowling-Degos' disease.** J Cutan Pathol 7:77–87
25. Hammer G (1984) **Morbus Dowling-Degos.** Z Hautkr 59:1179–1182
26. Hasegawa S (1980) **Lentiginosis senilis.** Hifubyo Shinryoh 2:499–502
27. Howell JB, Freeman RG (1978) **Reticular pigmented anomaly of the flexures.** Arch Dermatol 114:400–403
28. Jackson R (1984) **Melanosis of the vulva.** J Dermatol Surg Oncol 10:119–121
29. Jacyk W, Miklaszewska M (1973) **Acquired axillary and inguinal pigmentations.** Dermatologica 146:262–265
30. Kameyama K, Morita M, Sugaya K, Nishiyama S, Hearing VJ (1992) **Treatment of reticulate acropigmentation of Kitamura with azelaic acid. An immunohistochemical and electron microscopic study.** J Am Acad Dermatol 26:817–820
31. Kershenovich J, Langenberg A, Odom RB, LeBoit PE (1992) **Dowling-Degos disease mimicking chloracne.** J Am Acad Dermatol 27:345–348
32. Kikuchi I, Crovato F, Rebora A (1988) **Haber's syndrome and Dowling-Degos disease.** Int J Dermatol 27:96–97
33. Kikuchi I, Inoue S, Narita H, Tada S, Yoshinaga A, Amano F (1983) **The broad spectrum of Dowling-Degos disease, including Haber's syndrome – a hereditary abnormal reactivity to stimulation, increasing with age? – Case reports and management.** J Dermatol 10:361–375
34. Kitamura K (1976) **Acropigmentatio reticularis, eine allgemein in der Welt vorkommende Krankheit.** Hautarzt 27:352–354
35. Kitamura K, Akamatsu S, Hirokawa K (1953) **Eine besondere Form der Acropigmentation: Acropigmentatio reticularis.** Hautarzt 4:152–156
36. Konrad W, Wolff K (1973) **Hyperpigmentation, melanosome size and distribution patterns of melanosomes.** Arch Dermatol 107:853–860
37. Korting GW (1967) **Lentiginosis profusa perigenitoaxillaris.** Z Hautkr 42:19–22
38. Kubota Y, Hori Y (1982) **Pigmentatio reticularis faciei et colli with epithelial cystomatosis.** XVI Congressus Internationalis Dermatologiae Tokyo, University of Tokyo Press, Case Presentations:89–90
39. Kütting B, Kretzschmar L, Schwarz T (1995) **Das Laugier-Hunziker-Syndrom.** Z Hautkr 70:357–360
40. Milde P, Goerz G, Plewig G (1992) **Morbus Dowling-Degos mit ausschließlich genitaler Manifestation.** Hautarzt 43:369–372
41. Mittag H, Rupec M, Klingmüller G (1986) **Der Morbus Galli-Galli – eine Entität?** Akt Dermatol 12:41–46
42. Mizoguchi M, Kukita A (1985) **Behavior of melanocytes in reticulate acropigmentation of Kitamura.** Arch Dermatol 121:659–661
43. Montgomery H, Reuter MJ (1932) **Xeroderma pigmentosum.** Arch Dermatol Syph 26:256–267
44. Oppolzer G, Schwarz T, Duschet P, Brenner W, Gschnait F (1987) **M. Dowling-Degos: frustraner Therapieversuch mit Retinoiden.** Hautarzt 38:615–618
45. Oriba HA, Lo JS, Dijkstra JW, Bergfeld WF (1991) **Reticulate nonmelanocytic hyperpigmentation anomaly. A probable variant of Dowling-Degos disease.** Int J Dermatol 30:39–42
46. Ostlere L, Holden CA (1994) **Dowling-Degos disease associated with Kitamura's reticulate acropigmentation.** Clin Exp Dermatol 19:492–495
47. Ostlere LS, Ratnavel RC, Lawlor F, Black MM, Griffiths WA (1995) **Reticulate acropigmentation of Dohi.** Clin Exp Dermatol 20:477–479
48. Piñol Agudé J, Fernandez N (1973) **Enfermedad de los puntos pardos (dark dots disease).** Med Cutan Ibero Lat Am 7:257–262
49. Rebora A, Crovato F (1984) **The spectrum of Dowling-Degos disease.** Br J Dermatol 110:627–630
50. Ridley CM, Smith N (1981) **Generalized follicle hamartoma associated with alopecia and myasthenia gravis: report of a second case.** Clin Exp Dermatol 6:283–289
51. Rütten A, Strauss T (1995) **Morbus Galli-Galli – Ein weiterer Fallbericht.** Akt Dermatol 21:255–257
52. Schaumburg-Lever G, Metzler G, Kaiserling E (1991) **Ultrastructural localisation of HMB-45 binding sites.** J Cutan Pathol 18:432–435
53. Sison-Torre EQ, Ackermann AB (1985) **Melanosis of the vulva. A clinical simulator of malignant melanoma.** Am J Dermatopathol 7:51–60
54. Starink TM, Lane EB, Meijer CJLM (1986) **Generalized trichopathiomas with alopecia and myasthenia gravis: a clinicopathologic and immunohistochemical study and comparison with classic and desmoplastic trichoepithelioma.** J Am Acad Dermatol 15:1104–1112
55. Toda K, Pathak MA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Quevedo WC (1972) **Alteration of racial differences in melanosome distribution in human epidermis after exposure to ultraviolet light.** Nature New Biol 236:143–145
56. Wilson Jones E, Grice K (1978) **Reticulate pigmented anomaly of the flexures – Dowling-Degos disease. A new genodermatosis.** Arch Dermatol 114:1150–1157
57. Wolff K, Jimbow K, Fitzpatrick TB (1972) **The formation of melanosome complexes: a size dependent phenomenon.** J Invest Dermatol 58:257
58. Woodley DT, Caro I, Wheeler CE (1979) **Reticulate acropigmentation of Kitamura.** Arch Dermatol 115:760–761

Eingegangen am 29. Juli 1997

Angenommen am 6. Mai 1998