

CASOS CLÍNICOS

Xantomatosis perifolicular: hallazgo histológico clave en la enfermedad de Fox-Fordyce

J. Mataix^a, J.F. Silvestre^a, M. Niveiro^b, A. Lucas^a y M. Pérez-Crespo^a

^aServicio de Dermatología. ^bAnatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Resumen. La enfermedad de Fox-Fordyce es una rara dermatosis caracterizada por la presencia de múltiples pápulas foliculares pruriginosas en áreas corporales con riqueza de glándulas apocrinas como axilas, areolas mamarias o región genital. Los hallazgos histopatológicos que definen la enfermedad de Fox-Fordyce son muy variados. Además de los hallazgos descritos como típicos de esta entidad, como la dilatación del infundíbulo y la hiperqueratosis y espongiosis del epitelio infundibular, se pueden observar otros muchos hallazgos histológicos. Presentamos el caso de una mujer de 21 años de edad afectada por esta enfermedad y recalamos la importancia de la xantomatosis perinfundibular como hallazgo histológico clave en el diagnóstico de esta entidad.

Palabras clave: enfermedad de Fox-Fordyce, miliaria apocrina, xantomatosis perifolicular.

PERIFOLLICULAR XANTHOMATOSIS AS A KEY HISTOLOGICAL FINDING IN FOX-FORDYCE DISEASE

Abstract. Fox-Fordyce disease is a rare skin condition characterized by the presence of multiple pruritic follicular papules in areas rich in apocrine glands, such as the axillae, mammary areolae, or genital regions. There is a high degree of variability in the histological findings seen in Fox-Fordyce disease. In addition to those described as typical of this entity, such as dilation of the infundibulum and hyperkeratosis and spongiosis of the infundibular epithelium, many other histological changes can be observed. We report the case of a 21-year-old woman with Fox-Fordyce disease and highlight the importance of perifollicular xanthomatosis as a key histological finding in the diagnosis of the disease.

Key words: Fox-Fordyce disease, apocrine miliaria, perifollicular xanthomatosis.

Introducción

La enfermedad de Fox-Fordyce (EFF) fue descrita por primera vez por los doctores George Henry Fox y John Addison Fordyce en 1902¹. En 1956, Shelley y Levy propusieron el término de miliaria apocrina para referirse a esta entidad².

La EFF es una rara dermatosis que afecta en un 90% de los casos a mujeres de edades comprendidas entre los 13 y 35 años. El cuadro clínico es muy sugestivo y se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas foliculares blanco-amarillentas que se distribuyen de manera simétri-

ca en ambas axilas y, en ocasiones, en otras áreas ricas en glándulas sebáceas como la piel periareolar o el área genital. Las lesiones suelen ser pruriginosas y dicha sintomatología empeora durante los meses de verano o en situaciones de estrés emocional³.

Presentamos el caso de una mujer afectada por esta rara enfermedad y discutimos la variedad de datos histológicos encontrados en la literatura. Recalamos la importancia de la xantomatosis perinfundibular como hallazgo histológico clave en el diagnóstico de esta entidad.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 21 años que consultó por la presencia de lesiones cutáneas en ambas axilas de 5 años de evolución. La paciente refería que en el momento de la consulta estas lesiones eran asintomáticas, pero que, de manera constante, en los meses más calurosos del año eran extremadamente pruriginosas. La paciente no tenía antece-

Correspondencia:
Javier Mataix.
Servicio de Dermatología.
Hospital General Universitario.
Avda. Pintor Baeza s/n.
03010. Alicante. España.
mataixdiaz@hotmail.com

Aceptado el 19 de junio de 2007.



Figura 1. Múltiples pápulas blanco-amarillentas foliculares en la región axilar.

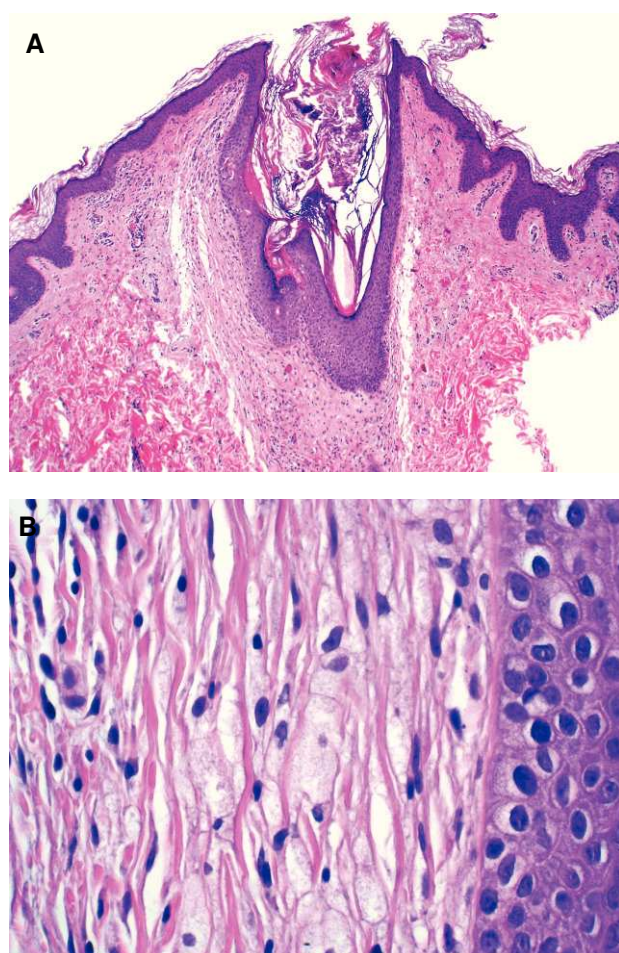


Figura 2. (A) Dilatación e hiperqueratosis en el infundíbulo folicular junto con un infiltrado perifolicular de macrófagos xantomizados. (Hematoxilina-eosina, $\times 40$.) (B) Detalle donde se observa la naturaleza del infiltrado perifundibular. (Hematoxilina-eosina, $\times 200$.)

dentos personales ni familiares de interés y no tomaba de manera habitual ninguna medicación.

A la exploración física se apreciaba la presencia de pápulas foliculares blanco-amarillentas que se distribuían de manera simétrica en ambas axilas (fig. 1).

El estudio histológico de una de esas pápulas reveló la presencia de una dilatación e hiperqueratosis del infundíbulo folicular junto con la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario perianexial (fig. 2A). Por otra parte, llamaba la atención la presencia de abundantes macrófagos xantomizados en la dermis que rodeaba el infundíbulo folicular (fig. 2B).

El resto de pruebas complementarias no identificaron alteraciones hormonales o metabólicas reseñables.

Se decidió instaurar tratamiento tópico con pimecrolimus (2 aplicaciones/día). Tras 3 meses de tratamiento continuado no se obtuvo ninguna respuesta por lo que se suspendió. Dado que la paciente rechazó cualquier otra intervención más agresiva, se mantuvo una actitud conservadora y se pautaron antihistamínicos orales en caso de presentar prurito.

Discusión

Los hallazgos histopatológicos que definen la EFF son muy variados. Sin embargo, a pesar de esta amplia variedad, la presentación clínica siempre es similar. Los hallazgos microscópicos más constantes son la dilatación y la hiperqueratosis del infundíbulo folicular. Existen datos histológicos adicionales que aparecen de manera menos constante como la espongirosis y disqueratosis del epitelio infundibular, la degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica o la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario perianexial. Aunque de una manera más inconstante, se ha descrito también como característica de la EFF la presencia de paraqueratosis en el epitelio infundibular en forma de laminillas cornoides. En 2004, Kossard y Dwyer publicaron el caso de una paciente con lesiones clínicas indistinguibles de la EFF para la que propusieron el término «xantomatosis perifolicular axilar»⁴. Estos autores excluyeron el diagnóstico de EFF basándose en: *a*) la ausencia de prurito importante, *b*) la localización exclusiva de las lesiones en la axila, *c*) la ausencia de otros datos histológicos típicos de la EFF y *d*) la presencia de un llamativo infiltrado de macrófagos xantomizados perinfundibulares. En una excelente revisión posterior, Böer⁵ consideró la presencia de este infiltrado xantomatoso en la dermis perinfundibular como uno de los hallazgos típicos de la EFF. Adicionalmente, Bormate et al⁶, tras estudiar los hallazgos histológicos de 6 pacientes con EFF, otorgaron a este criterio histológico una importancia crucial en el diagnóstico de esta entidad. Este hallazgo histológico tiene su correlación clínica, ya que la presencia de estos macrófagos espumosos en

la dermis perinfundibular contribuye a la elevación de las lesiones y les otorga esa coloración amarillenta tan característica⁵. De esta manera, no debemos considerar la «xantomatosis perifolicular axilar» como una entidad aislada, sino como una importante clave diagnóstica dentro del amplio espectro de hallazgos histológicos de la EFF.

Aunque el término miliaria apocrina ha sido ampliamente utilizado en la mayoría de textos científicos, ciertos autores como Ackerman^{7,8} o Boer⁵ han criticado su uso al considerarlo inadecuado. En opinión de estos autores, existen suficientes diferencias clínicas e histológicas como para no considerar la EFF como una entidad análoga a la miliaria cristalina con afectación del acrosiringio. En la miliaria ecrina el hallazgo histológico clave es la presencia de una vesícula de retención inmediatamente por debajo del nivel de obstrucción correspondiente a cada subtipo: el estrato córneo para la miliaria cristalina, el estrato espinoso en la miliaria rubra y la unión dermoepidérmica en la miliaria profunda. Sin embargo, la presencia de una dermatitis esponjiforme o de una auténtica vesícula de retención en el infundíbulo folicular intraepidérmico no es un hallazgo histológico constante en la EFF. Su ausencia no excluye, por tanto, el diagnóstico ya que el espectro de hallazgos histológicos en esta enfermedad es mucho más amplio.

El mecanismo fisiopatológico exacto es desconocido. La teoría más aceptada actualmente propone que la causa subyacente de la enfermedad es la obstrucción mecánica producida por la formación de un tapón hiperqueratósico en la porción del infundíbulo folicular cercana a la salida del conducto apocrino^{2,3,9,10}. Se ha postulado que esta obstrucción determinaría la retención y posterior extravasación de un material rico en lípidos al infundíbulo folicular intraepidérmico y a la dermis perinfundibular. Este material apocrino sería fagocitado posteriormente por macrófagos, los cuales adquirirían esa apariencia xantomatosa tan característica⁵. Sin embargo, no parece adecuado considerar la EFF como tan sólo un problema mecánico. Se ha sugerido que determinados factores hormonales influyen en su aparición debido, por una parte, a que existen casos de remisión total o parcial durante el embarazo, la menopausia o tras la administración de anticonceptivos hormonales¹¹ y, por otra parte, a que es excepcional que aparezca durante la edad prepuberal. Sin embargo, no se ha podido demostrar ninguna alteración hormonal en los pacientes afectados por la EFF^{12,13} o en aquellos que, de manera excepcional, presentan la enfermedad durante la edad prepuberal¹⁴. Por último, la existencia de casos familiares apoyaría la teoría de una predisposición genética subyacente¹⁵.

En general, el tratamiento de la EFF es poco satisfactorio. Debido a la escasez de casos no existen estudios controlados y la mayoría de las recomendaciones se extraen de casos aislados o series pequeñas. Entre las modalidades terapéuticas utilizadas se encuentran los corticoides tópicos e intralesionales¹⁶, los retinoides tópicos o sistémicos^{17,18}, an-

tibióticos tópicos como la clindamicina¹⁹ o los anticonceptivos orales¹¹. Recientemente, Pock et al²⁰ han comunicado su experiencia personal con 3 pacientes con EFF a los que trataron con pimecrolimus tópico obteniéndose respuestas excelentes en todos ellos en un período relativamente corto de tiempo. Estos autores proponen que este fármaco actuaría como antiinflamatorio sobre el infiltrado linfocitario perianexial típico de la EFF. Por otra parte, Chae et al²¹ han recomendado la realización de una técnica modificada de liposucción para aquellos casos más recalcitrantes.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fox GH, Fordyce JA. Two cases of a rare papulare disease affecting the axillary region. *J Cut Genito-Urinary Dis.* 1902;20:1-5.
2. Shelley WB, Levy EJ. Apocrine sweat retention in men. II. Fox-Fordyce disease (miliaria apocrina). *Arch Dermatol.* 1956;73:38-49.
3. Ozcan A, Senol M, Aydin NE, Karaca S, Sener S. Fox-Fordyce disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:244-5.
4. Kossard S, Dwyer P. Axillary perifollicular xanthomatosis resembling Fox-Fordyce disease. *Australas J Dermatol.* 2004; 45:146-8.
5. Boer A. Patterns histopathologic of Fox-Fordyce disease. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:482-92.
6. Bormate AB Jr, Mc Calmont TH, Leboit PE. Perifollicular xanthomatosis is the hallmark of axillary Fox-Fordyce disease. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:232.
7. Ackerman AB. *Resolving Quandaries in Dermatology, Pathology, and Dermatopathology.* Philadelphia: Promethean Medical Press; 1995.
8. Ackerman AB, Chongchitvan N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
9. Macmillan DC, Vickers HR. Fox-Fordyce disease. *Br J Dermatol.* 1971;84:181.
10. Kamada A, Saga K, Jimbow K. Apocrine sweat duct obstruction as a cause for Fox-Fordyce disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:453-5.
11. Kronthal HI, Pomeranz JR, Sitomer G. Fox-Fordyce disease. Treatment with an oral contraceptive. *Arch Dermatol.* 1965; 91:243-5.
12. Turner TW. Hormonal levels in Fox-Fordyce disease. *Br J Dermatol.* 1976;94:317-8.
13. Rubio C, Mayor M, Martín MA, González-Beato MJ. Enfermedad de Fox-Fordyce. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95: 314-6.
14. Sandhu K, Gupta S, Kanwar AJ. Fox-Fordyce disease in a prepubertal girl. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:89-90.

15. Graham JH, Shafer JC, Helwig EB. Fox-Fordyce disease in male identical twins. *Arch Dermatol.* 1960;82:212-21.
16. Helfam R. A new treatment of Fox-Fordyce disease. *South Med J.* 1962;55:681-4.
17. Giacobetti R, Caro WA, Roenigk HH Jr. Fox-Fordyce disease. Control with tretinoin cream. *Arch Dermatol.* 1979;115:1365-6.
18. Effendy I, Ossowski B, Happle R. Fox-Fordyce disease in a male patient- response to oral retinoid treatment. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:67-9.
19. Feldmann R, Masouye I, Chavaz P, Saurat JH. Fox-Fordyce disease- successful treatment with topical clindamycin in alcoholic propylene glycol solution. *Dermatology.* 1992;184:310-3.
20. Pock L, Svrckova M, Machackova R, Hercogova J. Pimecrolimus is effective in Fox-Fordyce disease. *Int J Dermatol.* 2006;45:1134-5.
21. Chae KM, Marschall MA, Marschall SF. Axillary Fox-Fordyce disease treated with liposuction-assisted curettage. *Arch Dermatol.* 2002;138:452-4.