

XANTOGRANULOMA JUVENIL SOLITARIO Y MÚLTIPLE

Solitary and Multiple Juvenile Xanthogranuloma

Gustavo Lizardo Castro¹, Karen Cerrato Hernández²

RESUMEN

El Xantogranuloma Juvenil es un desorden relativamente raro, aunque es la forma más frecuente de la histiocitosis de células no Langerhans, principalmente en niños, afectando con frecuencia la cabeza y tronco. Está constituido típicamente por una pápula o nódulo único, de coloración eritematosa o amarillenta; las formas multilesionales son infrecuentes, asociándose ocasionalmente con compromiso visceral. Su pronóstico es usualmente bueno dada su naturaleza benigna y autolimitada, por lo que rara vez requieren tratamiento. **Objetivo:** presentar una serie de casos de xantogranuloma juvenil benigno así como frecuencia, manejo y pronóstico. **Casos clínicos:** se presentan 3 casos de varones con xantogranuloma juvenil atendidos en el Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras; uno con localización en el pie, otro con lesiones múltiples y el tercero con presentación inicial a la edad de 15 años. En los tres se sospechó clínicamente el diagnóstico confirmándose mediante histopatología los casos 1 y 3; en el caso 2 los datos histopatológicos no fueron suficientes, por lo que fue necesario realizar estudios de inmunohistoquímica que confirmaron el diagnóstico de xantogranuloma. **Conclusión:** la presentación de los 3 casos es atípica, ya que su diagnóstico es usualmente clínico, en ocasiones es necesario el estudio histopatológico y

con menor frecuencia estudios de inmunohistoquímica para lograr el diagnóstico definitivo.

Palabras clave: Xantogranuloma juvenil, histiocitosis de células no Langerhans, inmunohistoquímica

ABSTRACT

Juvenile xanthogranuloma is a relatively rare disorder, even though it is the most common form of non-Langerhans cell histiocytosis, often affecting the head and trunk, mainly in children. Typically, the main clinical feature is a solitary reddish-yellow papule or nodule; multiple lesions are rare, occasionally partnering with visceral involvement. Its prognosis is usually good because of its benign and self-limiting nature, for which it rarely requires treatment. **Objective:** to present a series of benign juvenile xanthogranuloma cases and its frequency, management and prognosis. **Clinical Cases:** We report 3 male cases that were evaluated in the University School Hospital, Tegucigalpa, Honduras and diagnosed with Juvenile Xanthogranuloma; one with location on his foot, one with multiple lesions and one who developed a lesion at the age of 15. All three were clinically suspected of having juvenile xanthogranuloma, and on case 1 and 3, the diagnosis was confirmed by histopathology only. In case 2, histopathologic data was not sufficient so it was necessary to do immunohistochemistry studies, which confirmed the diagnosis of xanthogranuloma. **Conclusion:** The presentation of these 3 cases is atypical, since the diagnosis of Juvenile Xanthogranuloma is usually based only on clinical data; sometimes it is necessary to perform histopathologic studies and rarely

¹ Pediatra, Dermatólogo Pediatra. Depto. de Pediatría, Servicio de Dermatología, Hospital Escuela Universitario / Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

² Dermatóloga, egresada del Posgrado de Dermatología, UNAH.

Autor corresponsal: Gustavo Lizardo Castro.
glizardoc@yahoo.com

Recibido: 30/10/16 Aceptado: 09/03/17

immunohistochemical studies to confirm the diagnosis.

Keywords: Xanthogranuloma juvenile, histiocytosis Non-Langerhans-Cell, immunohistochemistry

INTRODUCCIÓN

El Xantogranuloma Juvenil (XGJ) es un desorden proliferativo de los histiocitos, de carácter usualmente benigno y es la forma más frecuente de histiocitosis de células no Langerhans, que puede infiltrar la piel y pueden afectar también a otros órganos y tejidos. Los histiocitos son los macrófagos no circulantes que se encuentran en los tejidos y en forma similar a las células de Langerhans, son derivados de la médula ósea, específicamente de la línea progenitora de monocito/macrófago. ⁽¹⁾ Fue descrito inicialmente en 1905 por Adamson, quien publicó un caso de lesiones amarillentas múltiples en un recién nacido y le llamó "Xantoma Congénito Múltiple", ⁽²⁾ pero en 1954 Helwing y Hackney describieron el origen fibrohistiocítico de las lesiones y la denominaron con el nombre de "Xantogranuloma Juvenil" ⁽³⁾ que se sigue utilizando; sin embargo, también se ha llamado xantoma múltiple de la infancia, xantoma juvenil, xantoma neviforme y granuloma juvenil de células gigantes. ^(1,4) A pesar de ser la histiocitosis más

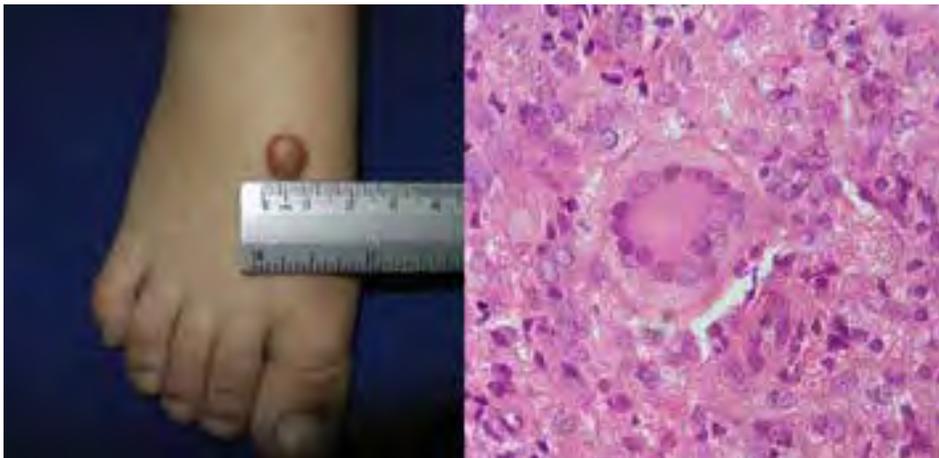
frecuente, su etiología e incidencia es aún desconocida. ^(1,5) El objetivo de este artículo es presentar tres casos de XGJ de los cuales dos tienen lesión única y uno lesiones múltiples; se discuten las implicaciones de este tipo de presentaciones, su frecuencia, manejo y pronóstico.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Masculino de 4 años procedente del Distrito Central, sin antecedentes de importancia, referido de centro de atención primaria al Servicio de Dermatología del Hospital Escuela Universitario (HEU) por lesión única en dorso de pie derecho, asintomática, de 1 año de evolución, constituida por nódulo naranja-marrón, de crecimiento lento de 10mm de diámetro, con bordes bien definidos, consistencia firme, y superficie lisa con telangiectasias (Figura 1). Clínicamente se establece el diagnóstico de Xantogranuloma Juvenil. La biopsia de piel reporta: dermis con histiocitos poligonales vacuolados, algunos con citoplasma espumoso y abundantes células multinucleadas tipo Touton (Figura 1). Manejo conservador con remisión espontánea y sin complicaciones.

Figura 1. Xantogranuloma Juvenil único en dorso del pie derecho.



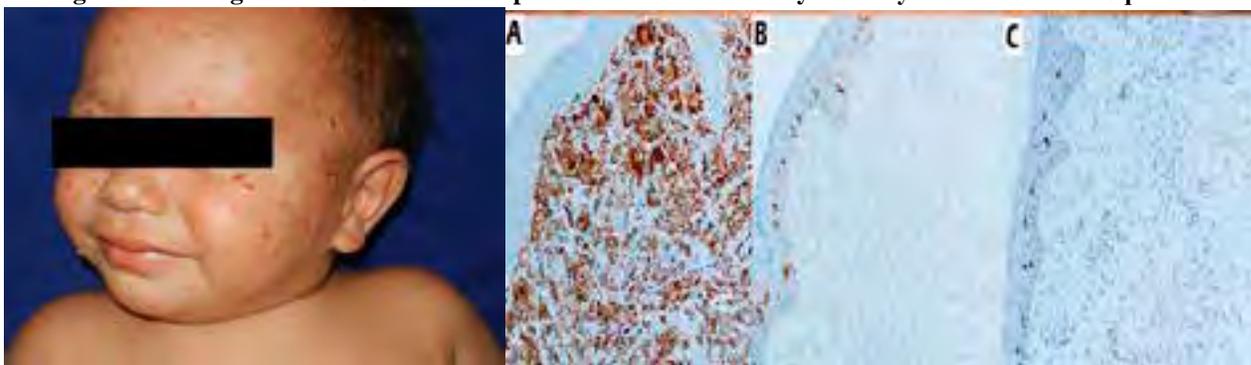
Se observa célula de Touton, que son células gigantes con una corona de núcleos y citoplasma periférico cargado de lípidos, hallazgo frecuente en lesiones maduras de Xantogranuloma Juvenil.

Caso 2

Masculino de 1 año producto de embarazo y parto normal, procedente del municipio de Orica, Francisco Morazán. Referido desde un hospital regional del norte del país al Servicio de Dermatología del HEU, por presentar lesiones múltiples en cara, cuello, tórax y espalda de 6 meses de evolución, caracterizadas por pápulas amarillo-naranja entre 1mm y 4mm de diámetro, de bordes definidos, consistencia firme (Figura 2), sin otras

manifestaciones de enfermedad. Con sospecha diagnóstica de XGJ Múltiple, se realiza estudio histopatológico que no encuentra información suficiente para confirmar el diagnóstico, por lo que se decide realizar pruebas de inmunohistoquímica en el extranjero, que reportan marcador CD68 y CD163 positivos, y marcadores CD1a, S100 y langerina negativos, las cuales confirman el diagnóstico de XGJ (Figura 2A, B y C). El paciente no acudió a citas de control.

Figura 2. Xantogranuloma Juvenil Múltiple con lesiones en cara y tronco y resultado de histoquímica.



Inmunohistoquímica: A) Inmunoreactividad positiva para CD68, B) Negativo para CD1a, C) negativo para Langerina.

Caso 3

Masculino de 15 años procedente de Tegucigalpa, estudiante de secundaria, evaluado en el servicio de Dermatología del HEU por presentar lesión en mejilla derecha de 5 meses de evolución, tipo nódulo de 7mm x 6mm de diámetro, color naranja-marrón claro, de consistencia suave, superficie lisa, bordes definidos y telangiectasias superficiales. (Figura 3)

Clínicamente impresiona como XGJ; se realiza excisión completa de lesión. El estudio histopatológico reporta proliferación circunscrita de histiocitos poligonales, con citoplasma espumoso y abundantes células tipo Touton que ocupan todo el espesor de la dermis. Se confirma el diagnóstico y se da alta.

Figura 3. Lesión nodular en mejilla derecha.



Lesión madura única, asintomática, superficie lisa con presencia de Telangiectasias en su superficie.

Cuadro 1. Resumen de casos

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Edad	4 años	1 año	15 años
Tiempo de Evolución	1 año	6 meses	5 meses
Lesión	Nódulo único	Múltiples pápulas y nódulos	Nódulo único
Localización	Pie derecho	Cara, cuello y tronco	Mejilla derecha
Tamaño	10mm	Entre 1mm y 5mm	7mm
Biopsia	Confirmatoria	Inespecífica	Confirmatoria
Inmunohistoquímica	No solicitada	Confirmatoria: CD68+, CD163+, CD1a- S100- Langerina	No solicitada
Tratamiento	Conservador	Conservador	Excisión completa (solicitud del paciente)

DISCUSIÓN

El Xantogranuloma Juvenil (XGJ) es una lesión cutánea fibrohistiocítica benigna.⁽⁵⁾ Las histiocitosis son en general procesos que se deben a la proliferación desordenada de histiocitos que infiltran la piel y pueden afectar también a otros órganos y tejidos; se han clasificado históricamente en 3 grupos: Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL), Histiocitosis de Células No Langerhans (HCNL) y desórdenes histiocíticos malignos.^(1,6) Sus manifestaciones clínicas son diversas y su evolución es variable.^(2,5) Pero entre las HCNL, el XGJ es la entidad más común.⁽¹⁾

La clasificación de las histiocitosis es compleja y todavía se encuentran en discusión algunas de las entidades que se han incluido en este grupo; en 2008 se propuso una nueva clasificación por la Sociedad del Histiocito, donde estos

desórdenes se reclasificaron según el tipo celular predominante, en tres grupos diferentes: 1) Desórdenes derivados de células dendríticas (el cual incluiría a la HCL y al XGJ entre otros), 2) Desórdenes derivados de macrófagos y 3) Enfermedades histiocíticas malignas.^(3,7)

A pesar de ser el desorden histiocítico más frecuente, la etiología del XGJ es aún desconocida;^(1,5) se considera un proceso reactivo y se han reportado múltiples etiologías probables: casos descritos en gemelos monocigóticos sugieren una probable predisposición genética; se han hecho otras asociaciones entre ellas infecciones virales como citomegalovirus, varicela,⁽⁸⁾ incluso traumas físicos; se considera que desencadenan la producción de citocinas, activando la proliferación clonal de células histiocíticas y dendríticas.⁽⁹⁾ También hay una relación importante pero no bien comprendida entre XGJ

con neurofibromatosis tipo 1 y leucemia mielomonocítica juvenil.^(9, 10)

La incidencia exacta del XGJ es desconocida, probablemente debido a sus variaciones clínicas que se confunden con otros diagnósticos diferenciales y también el hecho de que es autorresolutiva y asintomática en la mayoría de los casos, por lo que muchos pacientes nunca asisten a un servicio médico por esta causa. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación que va desde 1.4:1 hasta 12:1 ; los casos descritos todos fueron masculinos. La edad de aparición de mayor incidencia es durante el primer año de vida y hasta 85% de los casos aparecen en esta etapa,^(2,5) pero 5-20% pueden estar presentes desde el nacimiento.^(2,4) Es raro en adolescentes y adultos pero 10-15% de los casos pueden estar en este grupo etario como el caso 3 y aparecer entre la segunda y tercera década de la vida, aunque se han documentado casos que aparecen incluso después de los 60 años de edad;^(4,11) se les denomina entonces xantogranuloma juvenil del adulto o xantogranuloma del adulto.⁽¹¹⁾

Las formas cutáneas de XGJ son la presentación más frecuente.⁽⁷⁾ La lesión típica consiste en una pápula o nódulo bien definido de superficie lisa, con coloración rosa-rojiza al inicio y luego adquieren la coloración clásica amarilla, naranja o marrón; tienen consistencia firme y algunos presentan telangiectasias superficiales, siendo generalmente asintomático, con excepción de algunas localizaciones o cuando son muy grandes.^(1,7,12) Clínicamente tiene muchas variaciones, pero la forma más común es una lesión única en piel hasta en 80% de los casos,^(2,12) como fue en los casos 1 y 3, sin embargo pueden ser lesiones múltiples como el caso 2 e incluso se han reportado lesiones agminadas; las lesiones con afectación

subcutánea siguen en frecuencia a las formas puramente cutáneas.⁽¹³⁾

Cuando son formas multilesionales, las áreas más afectadas son cabeza, cuello y tronco, usualmente respetando extremidades, como en el segundo paciente, en este caso algunos autores clasifican las lesiones en micronodulares (2mm a 5mm) y macronodulares (5mm a 2cm).^(11,14) También se ha definido una forma gigante donde la lesión mide de 2cm a 20cm, que es infrecuente y puede ser congénita, usualmente aparece en los primeros meses de vida.⁽¹⁴⁾ Un estudio de 174 pacientes pediátricos con XGJ, encontró que las formas multilesionales tienden a aparecer en edades más tempranas, con una media a los dos años de edad como ocurrió en el caso 2 que inició su padecimiento a los seis meses de edad, en comparación con la media a los cinco años de edad en niños con lesiones únicas.⁽¹³⁾

Aunque las lesiones de XGJ se encuentran limitadas a la piel en la mayor parte de los pacientes, también se ha descrito varios casos de afectación extracutánea. Las localizaciones extracutáneas frecuentemente se asocian a formas cutáneas multilesionales, pero también pueden ocurrir sin lesiones cutáneas.⁽¹³⁾ Se ha reportado con mayor frecuencia en los ojos, seguido de Sistema Nervioso Central (SNC) y menos frecuente en hígado, pulmón, bazo, faringe, músculo, hueso, retroperitoneo, intestino, gónadas, médula ósea, riñón, corazón, etc; ^(1,7,13,15) las formas oculares aparecen generalmente en los primeros dos años de vida ⁽¹⁵⁾ hasta en 0.5% de los casos con lesiones cutáneas casi siempre multilesionales;^(1,5) se han reportado casos de afectación ocular sin lesiones cutáneas. Dentro de las manifestaciones oculares se encuentran hifema, glaucoma, uveítis, y heterocromía del iris, entre otras.^(1, 15)

La manifestaciones de compromiso del SNC son variables y dependerán de la localización de

la lesión.⁽¹⁵⁾ Las lesiones en hígado pueden ser severas y ocasionar falla hepática y muerte, pero se han reportado resultados satisfactorios al realizar tratamientos sistémicos y trasplante hepático.^(8,13,16) En muchos casos el diagnóstico de XGJ visceral se realiza hasta que se hace la excisión y estudio de la lesión, luego que ha causado alguna sintomatología inespecífica.⁽¹⁵⁾

Las formas sistémicas se definen por la afectación de dos o más vísceras en asociación con lesiones cutáneas, usualmente multilesionales, que se han reportado hasta en un 5% de los casos;⁽¹³⁾ aun así, estos pacientes solo deben estudiarse si presentan manifestaciones clínicas sospechosas,⁽¹⁶⁾ debiendo hacerles una evaluación y seguimiento minucioso por mayor incidencia de afectación visceral. En el caso 2 descrito no se encontró manifestaciones clínicas sugestivas de afectación extracutánea.

Varias enfermedades han sido asociadas anecdóticamente con la presencia de XGJ, entre ellas la histiocitosis de células de Langerhans, hiperlipidemia, urticaria pigmentosa, diabetes mellitus, trombocitopenia esencial y leucemia linfoblástica aguda.^(7,9,12) Sin embargo existe una relación particularmente importante entre el XGJ con la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ). La primera asociación entre XGJ y NF1 la hicieron Lamb y Laid en 1937 y desde entonces varias series de casos han documentado una mayor prevalencia de XGJ en pacientes con NF1. Los pacientes con NF1 tienen prevalencias de XGJ tan altas como 18-30%, la cual varía con la edad del niño, recordando que los XGJ tienden a desaparecer en la edad en que la NF1 se vuelve evidente.⁽¹⁷⁾

La “triple relación” entre XGJ, NF1 y LMMJ fue descrita por primera vez en 1958,⁽¹⁰⁾ y se ha documentado esta asociación en más de 20 casos. Pacientes que tienen NF1 y XGJ

concomitante tienen 20-30 veces más riesgo de desarrollar LMMJ que pacientes con NF1 sin XGJ.^(10,17)

El diagnóstico del XGJ comienza con la sospecha clínica de acuerdo a la historia, evolución y apariencia de la lesión. El diagnóstico es eminentemente clínico, pero en algunos casos se requiere confirmación histopatológica o inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico, como ocurrió con el caso 2.

Recientemente la dermatoscopia ha resultado una técnica de apoyo clínico importante en el consultorio, siempre que sea realizado por personas experimentadas.⁽⁹⁾ Los hallazgos dermatoscópicos característicos son la presencia de una lesión color amarillo-naranja, con un sutil halo eritematoso que da apariencia de “sol poniente”; ocasionalmente se observan con glóbulos en forma de nubes de color amarillo pálido sobre la lesión, vasos lineales ramificados en su superficie y estrías blanquecinas en lesiones totalmente maduras.⁽¹⁸⁾ Puede haber variaciones en lesiones de acuerdo a su etapa de desarrollo; la apariencia de “sol poniente” es más característica en etapas tempranas o lesiones completamente desarrolladas, pero no en las lesiones en etapa de regresión. Las “nubes” amarillo pálido se van volviendo evidentes en las lesiones maduras o en las que entran en período de involución y las estrías blanquecinas se van volviendo prominentes. Los vasos lineales pueden no ser observados ocasionalmente debido a la presión ejercida por el dermatoscopio al examinar la lesión.⁽¹⁸⁾

La biopsia, es un método que puede hacerse en casos donde la historia clínica, la dermatoscopia o la localización no es típica. No se realiza de rutina en vista de que es un proceso invasivo para diagnosticar una lesión benigna, auto resolutiva

y que afecta casi siempre a niños pequeños.⁽⁹⁾ Los hallazgos histológicos clásicos incluyen un denso infiltrado histiocítico dérmico y las células gigantes de Touton, que son células gigantes con una corona de núcleos y citoplasma periférico cargado de lípidos, que se encuentran presentes en 85% de los casos,⁽²⁾ observándose también presencia de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos en dermis papilar y reticular; la extensión a tejido subcutáneo, fascia y músculo ocurre hasta en 38% de los casos.⁽¹⁾ Sin embargo, se debe tener en cuenta que los hallazgos pueden variar de acuerdo a la evolución de la lesión en tres periodos proliferativo, donde se pueden apreciar cúmulos de histiocitos grandes, linfocitos, eosinófilos y algunos histiocitos con citoplasma claro por contenido lipídico, luego sigue un infiltrado granulomatoso de histiocitos, células espumosas y células gigantes de Touton y por último la fase de regresión donde se observa fibrosis⁽⁷⁾ y desaparece la xantomización. Se han comunicado casos atípicos, sin histiocitos espumosos ni células de Touton.⁽⁶⁾

La inmunohistoquímica juega un papel importante en la diferenciación entre la HCL y XGJ.⁽⁵⁾ Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los histiocitos en el XGJ son positivos para CD68 en todos los casos^(9,19) y también marcan positivo para otros, como el factor XIIIa, vimentina, HAM56, Fascina, HLA-DR, CD4, CD11c, CD163^(1,5,14,19) pero negativos para CD1a, S100 y Langerina. La langerina (CD207) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una proteína transmembrana tipo II asociado con los gránulos de Birbeck^(1,3,6) que parece ser más sensible y específica para células de langerhans que CD1a. Aun así, hay algunas disyuntivas, ya que Newman⁽¹⁾ cita que algunos casos pueden marcar positivo para CD1a y Kraus también observó que la negatividad del factor XIIIa no descarta el diagnóstico de XGJ.⁽¹⁹⁾ Pero en general, la

presencia de CD68+, CD1a- y S100- se pueden interpretar como confirmación del diagnóstico de XGJ^(6,9) como ocurrió en el caso 2 descrito, en quien también resultó positivo el CD163 y negativa la Langerina. Por último, si se realiza microscopía electrónica no se observan gránulos de Birbeck en el XGJ,⁽⁷⁾ los cuales son típicos de la HCL. Últimamente la Langerina ha venido a sustituir a la microscopía electrónica para el diagnóstico de HCL que es una técnica más larga y costosa.⁽⁶⁾

El diagnóstico diferencial varía de acuerdo a la presentación clínica del XGJ y son múltiples: otras HCNL, xantomas tuberosos, molusco contagioso, urticaria papulonodular pigmentosa, hemangiomas, neurofibromas, dermatofibromas, nevo de spitz, histiocitosis maligna, histiocitoma, reticulohistiocitosis congénita, xantogranuloma necrobiótico, mastocitomas solitarios entre otros.^(2,4,5,11)

La evolución del XGJ cutáneo es generalmente benigna y sufren regresión espontánea en el transcurso de meses o años, por lo que el tratamiento es conservador.^(2,5,6) En algunos casos puede encontrarse hiperpigmentación o cicatrices atróficas residuales. Las lesiones oculares usualmente no se autolimitan, y pueden requerir tratamiento con corticoide por vía oral, intralesional o cirugía.⁽⁷⁾ Las lesiones viscerales se tratan únicamente cuando comprometen la vida del paciente,⁽¹⁶⁾ sin embargo por ser formas raras no se cuenta con protocolos de manejo y los regímenes reportados en la literatura incluyen excisión quirúrgica, radioterapia.⁽¹⁶⁾ o quimioterapia similar a la usada para HCL^(16,20) (corticoesteroides, vinblastina, vincristina, metotrexate, cladribina o citarabina, etc., o una combinación de modalidades),⁽¹⁶⁾ sin embargo los casos reportados son pocos y su efectividad no ha sido bien estudiada, pero en la mayoría de casos los resultados parecen prometedores.

Conclusión: la presentación de estos 3 casos es atípica, ya que si bien su diagnóstico es usualmente clínico, en ocasiones es necesario el estudio histopatológico y con menor frecuencia estudios de inmunohistoquímica para lograr el diagnóstico definitivo.

Agradecimiento:

A la Dra Nelly Sandoval por su apoyo en los estudios histopatológicos y al Dr. Armando Peña, por su contribución para realizar estudios inmunohistoquímicos en St. Jude Children's Research Hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman B, Hu W, Nigro K, Giliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:302-16.
2. Cypel T, Zuker R. Juvenile xanthogranuloma: Case report and review of the literature. *Can J Plast Surg.* 2008;16(3):175-7.
3. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):291-6.
4. López Zaragoza I, Rodríguez Acar M, Ramos Garibay JA. Xantogranuloma juvenil solitario. *Dermatología Rev Mex.* 2007;51(3):112-6.
5. Pajaziti L, Hapçiu SR, Pajaziti A. Juvenile xanthogranuloma: a case report and review of the literatura. *BMC Research Notes.* 2014;7:174.
6. Fauconneau A, Beylot-Barry M. Histiocitosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC – Dermatología.* 2012;46(2):1-11.
7. Buján M, Sosa G, Cervini AB, Laterza A, Pierini AM. Xantogranuloma juvenil: experiencia en un hospital pediátrico. *Dermatol Argent.* 2010;16(4): 262-7.
8. Chantorn R, Wisuthsarewong W, Aanpreung P, Sanpakit K, Manonukul J. Severe congenital systemic juvenile xanthogranuloma in monozygotic twins. *Pediatric Dermatol.* 2008;25(4):470-3.
9. García Valencia C, Orozco Covarrubias L, Sáez de Ocariz M, Palacios López C, Durán McKinster C, Ruiz Maldonado R. Xantogranuloma juvenil gigante. *Dermatol Rev Mex.* 2012;56(5):358-61.
10. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert O, Toretsky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(1):173-5.
11. Montani MA, Castellanos Posse ML, Staiger H, Brau G, Marchesi C, Carabajal G, et al. Xantogranuloma juvenil del adulto. Comunicación de dos casos. *Dermatol Argent.* 2012;18(4):291-4.
12. Achar A, Naskar B, Mondal PC, Pal M. Multiple generalized xanthogranuloma in adult: Case report and treatment. *Indian J Dermatol.* 2011;56(2):197-9.
13. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5): 579-93.
14. Kariappa TM, Saha A. Juvenile xanthogranuloma in adult: A rare case report. *IJAR.* 2015;1(7):304-6.
15. Murphy JT, Soeken T, Megison S, Perez E. Juvenile xanthogranuloma: diverse presentations of noncutaneous disease. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2014; 36(8): 641-5.

16. Haughton AM, Horii KA, Shao L, Daniel J, Nopper AJ. Disseminated juvenile xanthogranulomatosis in a newborn resulting in liver transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):S12-5.
17. Jans SR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric Dermatol.* 2015;32(1):e29-e32.
18. Song M, Kim S, Jung DS, Ko HC, Kwon KS, Kim MB. Structural correlations between dermoscopic and histopathological features of juvenile xanthogranuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):259-63.
19. Kraus MD, Haley JC, Ruiz R, Essary L, Moran CA, Fletcher CD. Juvenile xanthogranuloma: an immunophenotypic study with a reappraisal of histogenesis. *Am J Dermatopathol.* 2001;23(2):104-11.
20. Stover DG, Alapati S, Regueira O, Turner C, Whitlock JA. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(1):130-3.