

Xantogranuloma juvenil: experiencia en un hospital pediátrico

Juvenile xanthogranuloma: experience in a children's hospital

María Marta Buján¹, Graciela Sosa², Andrea Bettina Cervini³, Amelia Laterza⁴, Adrián Martín Pierini⁵

Resumen

Introducción. El xantogranuloma juvenil (XGJ) es una histiocitosis de células no Langerhans, de curso benigno y autolimitado, que afecta principalmente a lactantes y niños. Los pacientes pueden presentar compromiso extracutáneo, y las localizaciones más frecuentes son ojos, hígado, pulmón y SNC.

Objetivos. 1) Conocer las características clínicas de los pacientes con XGJ evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". 2) Describir las enfermedades asociadas y las posibles complicaciones. 3) Conocer la evolución de los pacientes.

Materiales y métodos. Se realizó un trabajo retrospectivo, observacional y longitudinal, en el que se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de XGJ desde agosto de 1988 hasta diciembre de 2006.

Resultados. Presentaron diagnóstico clínico de XGJ 86 pacientes, se obtuvo la confirmación histológica en 45 de ellos y se excluyó a los 41 pacientes restantes. En el 67% la enfermedad comenzó dentro del primer año de vida. En el 44% las lesiones eran únicas y en el 56% múltiples. La localización más frecuente fue el tronco 41%, seguido por la extremidad cefálica 33% y miembros 26%. El compromiso extracutáneo se presentó clínicamente en 4 pacientes (9%): hipema y glaucoma en 3, y compromiso multisistémico en 1.

Conclusión. El XGJ es una enfermedad de curso benigno y autorresolutivo, limitada en la mayoría de los casos a la piel, y no requiere tratamiento alguno. Sin embargo debe realizarse un seguimiento clínico multidisciplinario de los pacientes, con el fin de identificar compromiso extracutáneo y sus posibles complicaciones (Dermatol Argent 2010;16(4):262-267).

Palabras clave: xantogranuloma juvenil, histiocitosis de células no Langerhans, infancia.

Abstract

Background. Juvenile Xanthogranuloma (JXG), a non Langerhans histiocytosis, is a benign, self-healing disorder that affects mainly children. Extracutaneous involvement may also be present, such as ocular, liver, lung or central nervous system.

Objectives. 1- To identify the clinical features of patients with diagnosis of JXG as seen in the Department of Dermatology, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". 2- To describe the associated diseases and the complications of these patients. 3- To describe their outcome.

Materials and methods. Retrospective, observational, and longitudinal study which included all the patients with clinical and histopathological features of JXG evaluated since August 1998 to December 2006 in our Department.

Results. Clinical diagnosis of JXG was made in 86 patients and confirmed by biopsy in 45 of them. 41 patients were excluded because they didn't have histopathological confirmation. In 67% of the patients the disease appeared during the first year of life. The lesions were solitary (44%) or multiple (56%), and the most common location was the trunk (41%), followed by the head (33%) and extremities (26%). Extracutaneous involvement was present in 4 patients (9%), 3 of them with ocular manifestation with hyphema and glaucoma, and one presented multi-systemic involvement.

Conclusions. JXG is a benign, self-healing disorder, which in the vast majority of cases is limited to the skin and requires no treatment. Nevertheless, an adequate multidisciplinary follow-up must be done to identify the extracutaneous involvement and its complications (Dermatol Argent 2010;16(4):262-267).

Key words: juvenile xanthogranuloma, non Langerhans histiocytosis, children.

Fecha de recepción: 29/11/2009 | Fecha de aprobación: 5/1/2010

1. Médica residente, Servicio de Dermatología.
2. Médica becaria, Servicio de Dermatología.
3. Médica de planta, Servicio de Dermatología.
4. Médica consultora, Servicio de Anatomía Patológica.
5. Jefe del Servicio de Dermatología.

Servicio de Dermatología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Dra. María Marta Buján. e-mail: mariambujan@yahoo.com

Introducción

La descripción del primer caso de xantogranuloma juvenil (XGJ) fue realizada por Adamson (citado en la Ref. 1), en 1905, quien utilizó el término de múltiples xantomas congénitos. En 1954, Helwing y Hackney (citados en la Ref. 1) demostraron el origen fibrohistiocítico de las lesiones y las denominaron xantogranuloma juvenil, término con el que se las conoce desde entonces.

El XGJ se encuentra dentro de las histiocitosis de células no Langerhans o tipo II, en las cuales se agrupan las patologías caracterizadas por la proliferación benigna de células histiocita-

rias.² Recientemente, con el advenimiento de técnicas de inmunohistoquímica y estudios ultraestructurales, la Sociedad de Histiocitosis propuso reclasificar a las histiocitosis según el tipo celular predominante en 3 grupos: 1) Desórdenes derivados de células dendríticas (el cual incluiría a la histiocitosis de células de Langerhans y al XGJ entre otros), 2) Desórdenes derivados de macrófagos y 3) Enfermedades histiocíticas malignas.³

El XGJ es predominantemente una patología de la infancia temprana, caracterizada en la mayoría de los casos por pápulas amarillo anaranjadas, únicas o múltiples, de curso benigno y autorresolutivo (**Foto 1**). Habitualmente las lesiones se limitan a la piel, aunque en algunas ocasiones puede presentarse compromiso extracutáneo, en cuyo caso los órganos más frecuentemente afectados son los ojos, el SNC, los pulmones y el hígado.

Se han descrito asociaciones de XGJ con enfermedades mieloproliferativas y también con la neurofibromatosis tipo I (NF1), entre otras.⁴

Se caracteriza histológicamente por la presencia de un infiltrado histiocitario dérmico, con acúmulo de células gigantes multinucleadas cargadas de lípidos, llamadas células de Touton.⁵

En el siguiente trabajo se describen las características clínicas e histológicas así como las enfermedades asociadas, la presencia de complicaciones y la evolución de todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de XGJ evaluados en nuestro Servicio desde agosto de 1988 hasta diciembre de 2006.

Materiales y métodos

Se realizó un trabajo retrospectivo, observacional y longitudinal, en el cual se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de XGJ evaluados en el hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" desde su apertura, en el año 1988, hasta diciembre de 2006. El diagnóstico clínico de la enfermedad se constató en 86 pacientes; se realizó estudio histopatológico en 45 (52%) de ellos y los 41 pacientes restantes, sin confirmación histológica, fueron excluidos del presente estudio.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad de presentación, características de las lesiones, tiempo de involución de éstas, diagnóstico histológico e inmunohistoquímico, asociaciones con otras enfermedades, diagnósticos diferenciales y presencia de compromiso extracutáneo y/o complicaciones.

Para describir las variables consideradas se utilizó el programa Primer of Biostatistics versión 4.02.



Foto 1. Xantogranuloma juvenil micronodular múltiple en abdomen.



Foto 2. Xantogranuloma juvenil papular en mejilla, que simula nevo de Spitz o molusco contagioso.

Histología

Todas las biopsias fueron procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica y teñidas con hematoxilina y eosina. Se las clasificó según su estadio histológico en: XGJ inicial (inicio de la proliferación histiocitaria), proliferativo (al observarse células espumosas o células de Touton) o cicatrizal (cuando se evidenciaba fibrosis). Se realizó inmunomarcación a sólo 10 (22,2%) piezas por no contar con reactivos al momento del estudio anatomopatológico de las 35 biopsias restantes.



Foto 3. Tumor con costra hemática en cuero cabelludo.



Foto 4. Xantogranuloma juvenil ulcerado en región glútea.

Resultados

Hallazgos clínicos

La relación mujer:hombre fue de 1,25:1, ya que de los pacientes estudiados 25 (55%) eran mujeres y 20 (45%) hombres. Al momento de la primera consulta, la media de edad de los pacientes fue de 18,2 meses (desvío estándar 32,4, mediana 11, moda 3, mínimo 0,5 - máximo 180). La edad de aparición de las lesiones abarcaba un rango desde el nacimiento hasta los 15 años de vida (media de 14,35 meses, desvío estándar 25,9, mediana 6, moda 1), con el 67% (30) de los casos antes del primer año de vida. Según lo referido por los padres, el tiempo de evolución de las lesiones hasta el momen-

to de la primera consulta fue de 0,5 a 38 meses (media de 7,76 meses, desvío estándar 9,25). La duración de las lesiones sólo pudo corroborarse en 11 pacientes; en ellos, el tiempo de involución de las lesiones varió de 1 mes a 4 años (promedio 2,1 años).

El XGJ se presentó como pápulas (Foto 2) en 29 pacientes (65%), como tumor en 9 (20%) de los que uno era sangrante (Foto 3) y otro estaba ulcerado (Foto 4), como nódulo en 6 (13%) y como placa en 1 (2%). El tamaño de las lesiones varió de pocos milímetros a varios centímetros. La forma micronodular (menor de 1 cm) se presentó en 18 pacientes (40%), la macronodular (mayor o igual a 1 cm) en 23 (51%) y no se encontró especificación del tamaño en 4 pacientes (9%). En cuanto al número de lesiones, en el 56% (25) de los casos eran múltiples y en el 44% (20) únicas.

El tronco fue la localización más frecuente (41%), seguido por la cabeza (33%) y extremidades (26%); en la mayoría de los pacientes se observaron lesiones en distintas localizaciones en forma simultánea. En 2 pacientes (4%) no se consignó su localización (Cuadro 1). Cuando se evaluó por primera vez a los pacientes, el diagnóstico clínico de XGJ fue incluido dentro de los diagnósticos diferenciales en 37 de ellos (82%), mientras que en los otros 8 (18%) no se consideró a esta entidad como diagnóstico inicial probable.

El compromiso extracutáneo se presentó clínicamente en 4 pacientes (9%), de los cuales 1 tuvo compromiso multisistémico con afectación pulmonar, hepática, pancreática y renal y los 3 restantes tuvieron compromiso ocular.

La evaluación por el Servicio de Oftalmología se realizó solamente en 18 pacientes (40%), dentro de los cuales se hallaban los 3 pacientes mencionados.

Se encontraron enfermedades asociadas en 3 (7%) pacientes, que fueron NF1, leucemia mieloide crónica y mielodisplasia.

Los 41 pacientes (91%) con compromiso cutáneo exclusivo no realizaron tratamiento, esperando la resolución espontánea de las lesiones. Los 3 (7%) pacientes con afectación ocular recibieron tratamiento local con corticoides y atropina. Uno de ellos evolucionó favorablemente, pero los otros 2 debieron ser sometidos a cirugía por el grado de compromiso ocular presentado; uno de estos últimos requirió, además, tratamiento sistémico con corticoides. Ambos pacientes continúan en seguimiento por el Servicio de Oftalmología de nuestro hospital por presentar glaucoma. En cuanto a la paciente con compromiso visceral, se inició tratamiento con corticoides sistémico 2 mg/kg/día durante un mes. Debido a la mala respuesta, se planteó iniciar tratamiento alternativo con vincristina, pero lamentable-

mente la madre se negó a realizarlo y dejó de concurrir a nuestro hospital para el control de su hija.

Hallazgos histológicos

Todos los pacientes de este estudio (45) presentaron hallazgos histológicos compatibles con XGJ, dentro de los cuales: 3 (7%) fueron informados como XGJ reciente y 42 (93%) como XGJ en estado proliferativo (22 con células de Touton [Foto 5] y 20 con histiocitos con citoplasma vacuolado, sin células multinucleadas). No se hallaron XGJ cicatrizales. Se realizó inmunomarcación para CD68 a 10 biopsias (22%), y el resultado fue positivo en todas (Foto 6).

Discusión

El XGJ es un tumor benigno de células histiocíticas de aparición predominante en la infancia y la juventud temprana.⁶ Se ubica dentro del grupo de las histiocitosis tipo II⁷ y en la actualidad se la incluye en el grupo de las histiocitosis derivadas de células dendríticas.³

Se trata de un proceso benigno y autorresolutivo, constituido por histiocitos con un grado progresivo de lipidización, en ausencia de enfermedad metabólica, que afecta la piel y ocasionalmente los ojos y las vísceras.⁸ Su etiología es aún desconocida, aunque se supone que la proliferación histiocítica sería reactiva a un estímulo todavía no determinado.⁹ Se cree que su incidencia real es superior a la descrita, ya que el XGJ ocurre generalmente en etapas tempranas de la vida, es autorresolutivo y en ocasiones es confundido con otras enfermedades benignas.¹⁰ Si bien varias publicaciones describen una predilección por el sexo masculino,^{5,10-14} en nuestra casuística se evidenció mayor frecuencia del sexo femenino.

Según Sanders, el XGJ es 10 veces más frecuente en la raza blanca,¹⁰ pero en otras publicaciones no se pudo constatar dicha información;¹⁵⁻¹⁷ tales resultados no pudieron ser corroborados objetivamente en este trabajo, ya que la población de nuestro país es predominantemente blanca.

Desde el punto de vista clínico, el XGJ suele presentarse como una pápula o nódulo firme, bien demarcado. Es asintomático, aunque, en ocasiones, dependiendo de su localización o tamaño, puede presentar algún síntoma. Su color oscila de rosado, en los estadios tempranos, a amarillo amarillado; más tardíamente pueden presentarse telangiectasias en su superficie.¹⁸ Las formas clínicas más frecuentes observadas en nuestro trabajo fueron la papular, la nodular y la tumoral, lo que coincide con otras publicaciones,^{5,10,12,13} y no se hallaron formas atípicas como la agminada, en racimos o macular, descritas por otros autores.^{13,19-21}

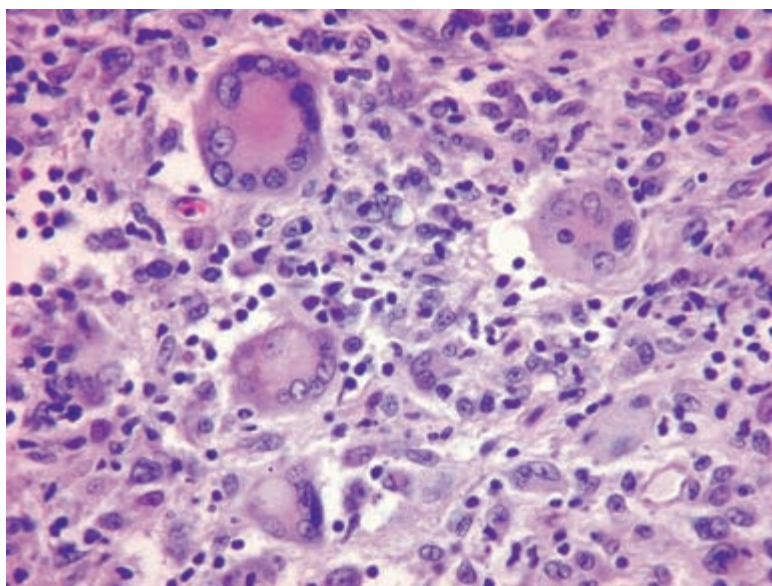


Foto 5. Infiltrado de predominio histiocitario con células gigantes tipo Touton y algún eosinófilo (H-E 40X).

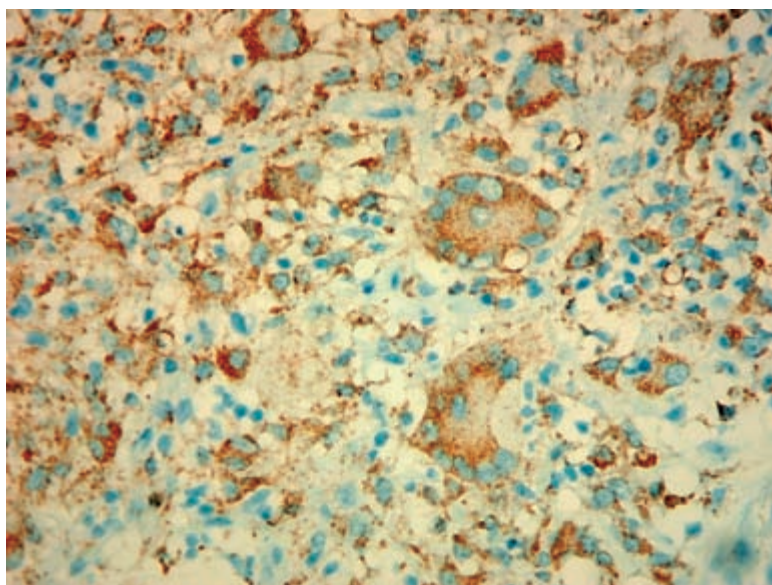


Foto 6. Infiltrado histiocítico con células de Touton CD68+ (CD68 40X).

La involución de las lesiones se inicia muy lentamente, con disminución de la infiltración y coloración central. Se produce entre el año y los 6 años después de la aparición de las lesiones, y deja a veces cicatrices residuales.^{17,22,23} En nuestro estudio, en sólo 11 pacientes se pudo corroborar el tiempo de involución de las lesiones, y en todos fue antes de los 5 años. En los 34 pacientes restantes no pudo recabarse este dato de las historias clínicas.

En cuanto a la edad de presentación de las lesiones, en el 66,7% (30) de los pacientes el XGJ apareció antes del año de vida, similar a lo publicado por otros autores,^{6,14} que describen una frecuencia de 40-75%. La edad de aparición no condicionaría el pronóstico ni la extensión del proceso.²⁴

De acuerdo con el tamaño, Gianotti distingue dos formas: la forma micronodular, más frecuente, con un tamaño menor a 10 mm, generalmente múltiples, y la forma macronodular, con lesiones nodulares de escaso número (entre 1 y 12) y con tamaño de entre 10 y 20 mm. Esta última forma

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES BIOPSIADAS.

Edad de aparición	<1 año: mujeres 17, hombres 13
	>1 año: mujeres 8, hombres 7
Tiempo de resolución	<5 años: 11
	No especificado: 34
Características clínicas	Pápula: 29
	Tumor: 9 (1 sangrante y 1 ulcerado)
	Nódulo: 6
	Placa: 1
Nº de lesiones	Únicas: 20
	Múltiples: 25
Tamaño	Menor 1 cm: 18
	Mayor o igual 1 cm: 23
	No especificado: 2
Localización	Tronco: 28
	Cabeza: 22
	Extremidades: 18
	No especificado: 2

está relacionada con lesiones sistémicas de pulmones, huesos, riñones, pericardio, colon, ovario y testículos.^{9,12,25-28} En nuestra experiencia, pudimos certificar el tamaño de las lesiones en 41 (91%) pacientes, de los cuales 18 (44%) presentaban la forma micronodular y 23 (56%) medían más de 1 cm. Cabe destacar que la paciente con compromiso multisistémico debutó con una forma macronodular y que los 3 pacientes que presentaron compromiso clínico intraocular presentaban XGJ múltiples menores de 1 cm, lo que coincide con otras publicaciones, donde se describe como factores de riesgo de compromiso intraocular a la presentación micronodular, múltiple en edades menores de 2 años.^{2,12,27}

A diferencia de lo publicado en la mayoría de los estudios realizados, en los que se describe mayor frecuencia de lesiones únicas,^{5, 10-13} en nuestro trabajo hemos hallado que el 56% (25) de los pacientes presentaban más de una lesión.

Si bien algunos autores citan al extremo cefálico como el sitio más frecuentemente afectado,^{5,10,12,13} nosotros hemos encontrado que en el 41% de las lesiones se localizaban en el tronco, 33% en cabeza y 26% en extremidades, como publicaron Jassen et al.¹¹ El compromiso de la mucosa oral es excepcional^{10,28} y ninguno de nuestros pacientes lo presentó.

Los diagnósticos diferenciales incluyen al nevo de Spitz, los xantomas y los moluscos.^{8,9,12,16,17,22,26,29} En nuestra revisión la histiocitosis de células de Langerhans, el granuloma piógeno, los nevos, quistes y verrugas fueron, además de los anteriores, otros diagnósticos presuntivos planteados.

En el XGJ con compromiso sistémico el sitio más frecuentemente afectado es el ojo, al que siguen en forma decreciente el sistema nervioso central, pulmones, hígado y bazo.¹³ En nuestro estudio, también fue el ojo el órgano extracutáneo más frecuentemente comprometido; no hallamos XGJ en SNC o bazo, pero sí, en hígado, páncreas, pulmones y riñón derecho en la única paciente con compromiso multisistémico. Dentro de la afectación ocular, las formas más frecuentes de presenta-

ción son el hipema, la uveítis, la irritación y la fotofobia.¹³ Los 3 pacientes que presentaron compromiso ocular, también lo hicieron con hipema. La incidencia del compromiso ocular descrita en la literatura oscila entre el 0,3 al 10%.^{2,3,6,7,9,10,13,27,29,30} Si bien en nuestros pacientes la afectación ocular fue del 7% (3 pacientes de 45), creemos que este valor es menor que el real debido a que 27 no fueron evaluados por Oftalmología, y es posible que alguno de éstos tuviera algún grado de compromiso ocular que no fue advertido.

Desde el punto de vista histológico, se puede observar un infiltrado denso en la dermis, que en diferentes proporciones incluye histiocitos, células gigantes, células de Touton, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. El XGJ evoluciona en tres períodos: inicialmente un período proliferativo, seguido por un infiltrado granulomatoso de histiocitos, células espumosas y células gigantes de Touton, que finaliza con fibrosis. El infiltrado de las lesiones recientes está constituido por histiocitos con muy poca o ninguna infiltración lipídica, linfocitos y eosinófilos. En el XGJ maduro, los histiocitos son vacuolados, por depósito de lípidos, y además aparecen en esta etapa células gigantes con una corona de núcleos y citoplasma periférico, también cargado de lípidos; éstas son las típicas células de Touton. En las lesiones en regresión se observa además fibrosis.^{9,10,17,24,31,32}

En cuanto a los hallazgos histológicos, en 3 (7%) pacientes fueron compatibles con XGJ inicial, en 22 (49%) se hallaron células de Touton, y en 20 (44%) un infiltrado histiocítico con citoplasma vacuolado sin células multinucleadas; no se hallaron estadios finales de fibrosis. Janssen et al., en un estudio sobre 129 pacientes, encontraron que el 27% correspondía a XGJ en estadio inicial y el 47% a la forma clásica con células de Touton,¹¹ hecho que concuerda parcialmente con nuestra casuística; la diferencia puede atribuirse al momento en que se tomaron las biopsias en las distintas series.

Kraus et al., en un estudio de 27 pacientes, demostraron una positividad del 100% en la inmunomarcación + para CD68.³³ En nuestra experiencia, las 10 biopsias que tuvimos la oportunidad de inmunomarcar también lo fueron.

La microscopía electrónica muestra macrófagos con pseudopodios complejos. En las lesiones maduras, los macrófagos contienen concentraciones variables de lisosomas con lípidos, aunque éstos en su mayoría se hallan localizados en vacuolas sin membrana trilaminar. No se observan células con gránulos de Birbeck.¹⁷ Este estudio no se realizó en nuestros pacientes.

EL XGJ ha sido asociado con urticaria pigmentosa, enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus, leucemia mieloide y neurofibromatosis tipo I (NF1). De todas éstas, la NF1 es la enfermedad en la que se han encontrado asociaciones estadísticamente más significativas.¹⁸ En nuestros pacientes sólo uno de ellos presentaba como enfermedad asociada la NF1, hecho que, creemos, está subestimado, ya que dentro de los pacientes excluidos del estudio, con diagnóstico clínico pero no histológico de XGJ, se observó una asociación con NF1 mucho mayor (4 pacientes con NF1 y XGJ).

La enfermedad mieloproliferativa más frecuentemente hallada es una variante de leucemia mielomonocítica o leucemia mielóide crónica tipo juvenil (LMC), con mala evolución y desenlace fatal en la mayoría de los pacientes.³⁴ Afortunadamente, esto no sucedió en ninguna de las 2 pacientes que presentaron LMC y mielodisplasia.

El tratamiento del XGJ dependerá de los síntomas y complicaciones que ocasione. En la mayoría de nuestros pacientes (91%), y tal como lo describen otros autores,^{32,34} no se evidenciaron signos de compromiso sistémico, motivo por el cual se esperó la regresión espontánea sin realizar tratamiento alguno. En los casos en que el XGJ presente compromiso multisistémico se debe iniciar tratamiento con corticoides y/o quimioterapia, terapéutica planteada a nuestra paciente, pero lamentablemente la madre se negó a su administración. En cuanto al compromiso ocular exclusivo, pueden realizarse, según la gravedad del caso, tratamientos quirúrgicos, radioterapia, corticoides sistémicos o locales.³¹ Nuestros 3 pacientes con compromiso ocular recibieron tratamiento local con corticoides, de los cuales 2 debieron ser sometidos a cirugía por el grado de compromiso ocular presentado y uno de ellos, además, debió recibir corticoides sistémicos.

Conclusiones

El XGJ es una enfermedad predominantemente de la infancia temprana, de curso benigno y autorresolutivo. Sin embargo, debe examinarse íntegramente a los pacientes y solicitar los exámenes complementarios correspondientes que permitan detectar un posible compromiso sistémico. En el caso de que éste exista, se requiere tratamiento precoz para evitar, así, las eventuales complicaciones que la enfermedad pudiese presentar.

Referencias

- Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996;5:490-504.
- Sidwell RU, Francis N, Slater DN, Mayou SC. Is disseminated juvenile xanthogranulomatosis benign cephalic histiocytosis? *Pediatr Dermatol* 2005;22:40-43.
- Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291-296.
- Magnin PH, Marini MA, Oxilia MR. Asociación de xantogranuloma juvenil y neurofibromatosis de von Recklinghausen. Seguimiento de un caso durante 21 años. *Rev Argent Dermatol* 1985;66:209-213.
- Borrego L, De Pablo P, Ruiz Rodríguez R, Gil Martín R y cols. Xantogranuloma juvenil. Estudio clínico e histológico de 18 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:273-276.
- Kesavan TM, Sreedevi PK. Juvenile xanthogranuloma. *Indian Pediatr* 2005;42:950.
- Tan HH, Tay YK. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis 1. *Dermatology* 1998;197:43-44.
- Rodríguez Nevado I, De Argila Fernández Durán D. Lesión nodular en cuero cabelludo. *Piel* 2002;17:81-82.

- Larralde M, Echevarría C, Santos Muñoz A. Lesiones papulosas pardo-amarillentas. Xantogranuloma juvenil. *Dermatol Argent* 1999;5:158-160.
- Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:355-367.
- Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence. A Clinicopathologic Study of 129 Patients from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29:21-28.
- Rodríguez Serna M, Febrer I, Aliaga A. Histiocitosis de células no Langerhans. Estudio clínico, histológico e inmunohistoquímico de 47 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:519-535.
- Chang M. Update on juvenile xanthogranuloma: unusual cutaneous and systemic variants. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 18:195-205.
- Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1995;131: 904-908.
- Pueyo ST, Mora EGd, Rolón M, Casas JG y cols. Xantogranuloma juvenil. *Rev Argent Dermatol* 1994;75:87-90.
- Crespi HG, Abalo PM. Forma inusual de xantogranuloma juvenil. *Rev Argent Dermatol* 1985;66:48-51.
- Scaletzky A, Calb IL, Gómez II, Cópola M y cols. Xantogranuloma juvenil diseminado. *Arch Argent Dermatol* 1996;46:129-135.
- Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ. Association of juvenile xanthogranuloma with cafe-au-lait macules. *Int J Dermatol* 2001;40:283-285.
- Villaruel AR, Formentini EO, Groba MH, Ocampo JC. Xantogranuloma juvenil (Granuloma giganteo celular infantil): forma macular. *Rev Argent Dermatol* 1995;76:34-37.
- Tangoren IA, Weinberg JM, Humphreys T, Murphy GF y cols. Agminated xanthogranuloma: an unusual presentation of juvenile xanthogranuloma. *Acta Derm Venereol* 1998;78:68-69.
- Caputo R, Cambiaghi S, Brusasco A, Gelmetti C. Uncommon clinical presentations of juvenile xanthogranuloma. *Dermatology* 1998;197:45-47.
- Peña E. Casos para el diagnóstico. Pápula amarillenta facial en un niño. Xantogranuloma juvenil solitario. *Piel* 1986;1:261-263.
- Moço C, Vassal H, Pessoa G, Rijo H. Xantogranuloma juvenil. Caso clínico. *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 1998;56:210-205.
- Molina Leguizamón EB, Raimondo NA. Xantogranuloma juvenil. *Med Cutan Iber Lat Am* 1981;9:241-246.
- Botella-Estrada R, Sanmartín O, Grau M, Alegre V, et al. Juvenile xanthogranuloma with central nervous system involvement. *Pediatr Dermatol* 1993;10:64-68.
- Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:383-404.
- Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:445-449.
- Consalvo L, González P, Echeverría C, Bosaleh A. Pápula en la cara. Xantogranuloma juvenil. *Arch Argent Dermatol* 2004;54:85-87.
- Bustamante RC, Magnabosco EM, Manfredini RL, Klock C. Xantogranuloma juvenil. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2003;11:182-184.
- Torres Iberico R, Yokota IK. Xantogranuloma juvenil con compromiso ocular. *Folia Dermatol Perú* 1995;6:37-38.
- Shaw M, Costantini SE, Pérez MB, Abulafia J y cols. Xantogranuloma juvenil. *Arch Argent Dermatol* 1984;34:91-99.
- Kubota Y, Kiryu H, Nokayamma J, Koga T. Histopathologic Maturation of juvenile xanthogranuloma in a short period. *Pediatr Dermatol* 2001;18:127-130.
- Kraus MD, Haley JC, Ruiz R, Essary L, et al. "Juvenile" xanthogranuloma: an immunophenotypic study with a reappraisal of histogenesis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:104-111.
- Pérez Wilson J, de Moragas JM. El xantogranuloma juvenil y su asociación con la neurofibromatosis. Revisión de la literatura. *Dermatología (Chile)* 1990;6:82-85.