

---



---

# Xantogranuloma juvenil: a propósito de un caso y revisión de la literatura

Eduardo Valerio Hernández<sup>1</sup>, Ricardo López Almaraz<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Martín Vela<sup>2</sup>, Carmen Nieves Hernández León<sup>3</sup>, Rosalba Sánchez González<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pediatra en Atención Primaria. Servicio Canario de Salud. <sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. <sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. <sup>4</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna

---



---

## Resumen

El Xantogranuloma Juvenil (JXG) es la histiocitosis no-Langerhans más frecuente en menores de 2 años, de carácter generalmente benigno y autorresolutivo. Su presentación clínica más frecuente es en forma de dermatosis cutánea, en una o múltiples lesiones con patrón dermatoscópico típico en "sol poniente". La biopsia cutánea con posterior análisis histológico e inmunohistoquímico (S100 -, CD1a -, Vimentina +, CD68 +, anti-F.XIIIa +) es diagnóstica en todas las formas y terapéutica en las lesiones solitarias. Puede asociarse a otras enfermedades como neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 y la leucemia mieloide crónica juvenil. Las formas cutáneas no requieren de tratamiento, aunque existen formas sistémicas con afectación de importantes órganos (hígado, médula ósea, SNC) que requieren de tratamiento quimioterápico, siendo el protocolo LCH-III el más utilizado y efectivo. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, incluso en los de afectación sistémica. Presentamos el caso de una lactante de 4 meses con JXG en su forma micronodular o papular con lesiones múltiples, sin afectación extracutánea y con evolución favorable sin tratamiento.

## Palabras clave

Xantogranuloma juvenile, Histiocitosis tipo II

## Juvenile Xanthogranuloma: a case report and literature review

## Abstract

The Juvenile Xanthogranuloma (JXG) is the most common non-Langerhans histiocytosis in children under 2 years old, usually benign and self-healing. The most frequent clinical sign is the skin dermatosis, showing one or multiple lesions with a typical dermoscopic pattern known as "sunset". Skin biopsy with subsequent histological and immunohistochemical analysis (S100 -, CD1a -, Vimentin +, CD68 +, anti-F.XIIIa +) is used for diagnosis in all types of JXG and as therapy in solitary lesions. JXG may be associated with other diseases, such as neurofibromatosis 1 and 2, and Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia (JCML). Cutaneous forms do not require treatment, although there are systemic forms that involve major organs damage (liver, bone marrow, CNS) and require chemotherapy, regularly following the effective LCH-III protocol. Prognosis is favorable in most cases, even when there is systemic spread. We present the case of a 4 months old infant with micronodular or papular JXG with multiple lesions, without extra-cutaneous impact and favorable progress without treatment.

## Keywords:

Juvenile xanthogranuloma, Histiocytosis type II

## Introducción

El Xantogranuloma Juvenil (JXG, en sus siglas inglesas) es el trastorno proliferativo de variante histiocítica no-Langerhans más frecuente en menores de 2 años, de carácter generalmente benigno y autorresolutiva en la mayoría de sus formas. Su incidencia y prevalencia reales, así como su etiopatogenia, son aún desconocidas<sup>1</sup>. Existe una leve prevalencia por el sexo masculino (1,5:1), que se hace más evidente en los casos de lesiones múltiples (hasta 12:1)<sup>2</sup>.

## Nota clínica

Lactante de 4 meses que presenta desde hace un mes lesiones cutáneas en número de entre 10 y 20, primero en cuero cabelludo, extendiéndose posteriormente a cuello, tronco y miembros inferiores. Dichas lesiones comienzan siendo maculares, redondeadas, de color parduzco-eritematosas y diámetro máximo de 10 mm, presentando en su centro una pápula, amarillenta, de aprox. 3 mm de diámetro. La lesiones más antiguas presentaban una regresión del halo peripapular, permaneciendo posteriormente una lesión

vesículo-papulosa, marronácea, sin que se modificara su tamaño (Figura 1).

Como antecedentes personales fue una gestación controlada y fisiológica con posterior parto eutócico a término. Al tercer día de vida presentó convulsiones neonatales que requirieron de tratamiento (Fenobarbital) durante 17 días, sin causa aparente. La resonancia magnética (iRM) al ingreso no mostró hallazgos patológicos y el EEG fue normal a los 2 meses de vida. Como antecedentes familiares, el abuelo materno y un tío materno presentaron “quistes en el cuerpo” en edad adulta, sin más detalles al respecto, mientras que una prima materna los tuvo desde la infancia.

La exploración física mostrada en la evaluación inicial hospitalaria, a parte de las lesiones presentes antes mencionadas, se mostraba dentro de la normalidad para su edad.

La exploración dermatológica mostraba el patrón característico descrito previamente. Las pruebas complementarias iniciales incluyeron hemograma, bioquímica, estudio del hierro y coagulación, las cuales se encontraban den-



Fig. 1.  
Lesiones iniciales  
a los 3 meses de  
vida.

Fig. 1

... tro de los límites normales. Se realizó biopsia cutánea de una de las lesiones mediante "punch". La histología macroscópica mostró células linfo-monocitarias y eosinofílicas, no-HCL (CD1a y S-100 negativas), CD4 y CD8 positivas, con un índice proliferativo Ki-67 (marcador de proliferación celular) de al menos un 10%, mitosis y alguna atipia.

Para su correcto y definitivo análisis y caracterización se remitió bloque de parafina al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). El diagnóstico definitivo de las lesiones fue histiocitosis de clase II o histiocitosis de células fagocito-mononucleares no Langerhans o histiocitosis no X, según la clasificación de la *Hystiocite Society*, en la forma clínica de lesiones múltiples cutáneas micro-nodulares o papulares.

Posteriormente al diagnóstico anatomopatológico, se realizaron pruebas complementarias para descartar asociaciones extracutáneas: poblaciones linfocitarias T y B, valoración oftalmológica, iRM cerebral y de vías ópticas y ecografía abdominal, que resultaron dentro de la normalidad.

## Discusión

El primer caso descrito de XGJ fue presentado por Adamson en 1905 como Xantoma Congénito Múltiple en la *Dermatological Society of London*, aunque no obtuvo biopsia de las lesiones<sup>3</sup>. McDonough, primero en 1909 con la comunicación de un caso clínico con resolución espontánea y, posteriormente en 1912, con la adición de 4 casos más a los cuales practicó biopsia, realizó la primera descripción anatomoclínica de la entidad. Propuso un posible origen en el endotelio capilar, por lo que la denominó nevoxantoendotelioma<sup>4,5</sup>. No es hasta 1936 cuando Senear y Caro establecen el origen xantomatoso de la enfermedad y la denominan xantoma juvenil<sup>6,7</sup>. En 1937, Laurb y Lain publicaron el primer caso de xantoma juvenil con afectación visceral<sup>8</sup> y en 1954 Helwig y Hackney, además de hacer referencia a una posible primera descripción por Rudolf Virchow en un caso clínico publicado en 1871, un niño con xantomatos cutáneos, propusieron tras presentar 53 nuevos casos, el nombre con el que se conoce actualmente<sup>7,9</sup>.

La nueva clasificación de las histiocitosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS; WHO), realizada en 1997, reestructuraba la

propuesta en 1987 por la *Writing Group of the Histiocyte Society* de Filadelfia (Pensilvania), basada en las características patológicas celulares de las histiocitosis, y que constaba de tres clases: I, II y III; siendo englobado el JXG en la clase II o histiocitosis primarias de células no-Langerhans formadas por células del sistema linfocítico-hemofagocítico<sup>10</sup>. La actual de la OMS está compuesta igualmente por tres clases, pero se realiza una distinción más clara entre las variantes malignas (clase III) y las "alteraciones del comportamiento biológico" (clases I y II), catalogando al JXG y procesos relacionados; así como a las histiocitosis de células de Langerhans (LCH) como histiocitosis de células dendríticas o clase I<sup>11</sup>. Entre dichos procesos se incluyen la enfermedad de Erdheim-Chester<sup>12</sup>, el xantoma papular, la histiocitosis cefálica benigna y la histiocitosis hemofagocítica<sup>13</sup>. A pesar de la nueva clasificación de la OMS, muchos laboratorios y especialistas; así como publicaciones recientes, continúan utilizando como referencia la clasificación de la *Histiocyte Society*.

La descripción fenotípica del JXG se ha realizado de diversas formas a lo largo del tiempo en la literatura moderna: según su anatomía patológica y estructura celular (Janssen y Harms, 2005), forma y tamaño de las lesiones (Gianotti, 1985) o número y localización de las mismas (Dehner, 2003).

Desde el punto de vista anatomopatológico, su presentación más frecuente es la denominada forma clásica (Classic, cJXG), consistente en una única pápula-nódulo solitario de 0,5-2 cm, de color amarillo-rojizo y consistencia firme y rugosa. Las zonas afectadas más frecuentes son cabeza y cuello (42%) y tronco (20-40%)<sup>14</sup>. Histológicamente presenta abundantes vacuolas e histiocitos espumosos con células gigantes tipo Touton (se crean de la fusión de macrófagos con un anillo de núcleos rodeados por un citoplasma espumoso).

La forma temprana (early, eJXG) muestra a la anatomía patológica histiocitos mononucleares de pequeño-mediano tamaño con infiltrado en forma laminar (sheet-like), sin atipias celulares, que tampoco muestran los demás tipos; poco tejido adiposo y ausencia de células gigantes tipo Touton, mientras que la forma transicional (tJXG) presenta predominantemente células en forma de huso, semejantes a histiocitos fibrosos benignos con histiocitos espumosos, además de ocasionales células gigantes<sup>15,16</sup>.

El análisis inmunohistoquímico (IHQ) permite diferenciar este tipo de histiocitosis de las formadas por células de Langerhans (LHC), ya que son S100 y CD1a negativas, típicos de este tipo de histiocitosis. El panel básico de IHQ necesario para un correcto diagnóstico del JXG incluye, además del S100 y CD1a, vimentina, CD-68 y anti-F.XIIIa, a los cuales muestra positividad<sup>2</sup>. También muestran positividad para CD14, Ki-M1P,  $\alpha$ -1-antitripsina y anti-CD4, entre otros<sup>1,16</sup>. Ni la negatividad del F.XIIIa ni la positividad del S100 deberían excluir el diagnóstico de JXG<sup>16</sup>.

Gianotti en 1985 estableció dos variantes clínicas según la forma y tamaño de las lesiones. Actualmente se sigue utilizando para la descripción clínica en algunos casos, aunque restringida únicamente para las formas cutáneas. Distinguió entre formas micronodular o papular, la más frecuente, con pápulas de 2-5 mm; y forma macropapular o nodular, con lesiones de hasta 20 mm. Hay formas mixtas con pápulas que pueden unirse y nódulos de diversos tamaños<sup>18</sup>. Existe una forma gigante con nódulos de más de 2 cm<sup>19</sup>.

La exploración dermatológica del JXG puede aportar mucha información en la visita inicial al especialista. El patrón dermatoscópico general muestra un patrón en "sol poniente" (setting sun pattern), fondo amarillo-anaranjado, "nubes" (clouds) de depósitos de un amarillo más pálido y vasos ramificados y lineales<sup>20,21</sup>.

Dehner (2003) delimitó clínicamente en su estudio, el más amplio realizado hasta ahora en JXG con 179 pacientes, según el número y localización de las lesiones. La lesión cutánea solitaria, ya fuese en cabeza o cuello, únicas regiones afectadas en esta forma, fue la más prevalente con 116 casos en dicho estudio (67%, 62 varones y 54 mujeres), abarcando prácticamente todas las edades estudiadas, aunque no hallaron casos neonatales ni en menores de tres meses. Las siguientes formas por frecuencias fueron la masa solitaria subcutánea o de tejidos blandos con 28 casos (16%), con una frecuencia en sexos muy similar y de menor tamaño que las que se encontraban en planos más profundos, lesiones múltiples cutáneas (13 pacientes, 7%) mostraron una predisposición por el sexo masculino de hasta 12:1 con aparición de nuevas lesiones en el transcurso del seguimiento clínico de los pacientes, lesión única extracutánea que no se presentaba en tejidos

blandos (9 casos, 5%) y la forma sistémica (8 pacientes, 5%) con afectación de dos o más órganos con presencia de lesiones cutáneas o subcutáneas. Los órganos afectados fueron hígado, pulmones, bazo, riñones, cerebro, tracto gastrointestinal, afectación ósea multifocal y páncreas. El escroto e incluso el pene en los niños pueden ser zonas afectadas y por lo tanto, de obligada exploración. Las lesiones óseas se muestran como largas lesiones osteolíticas, de márgenes bien delimitados y mostrando en la anatomía patológica células gigantes similares a osteoclastos (Osteoclast-Like).

Un órgano especialmente afectado en los JXG y que no presentó ningún caso en el estudio anteriormente citado, es el globo ocular. Desde 1949<sup>22</sup> se han descrito casos de localización intraocular con afectación de las diferentes partes del ojo, siendo la parte anterior (iris y cuerpos ciliares) los más frecuentemente afectados<sup>23</sup>. En el trabajo de Chang et al. de 1996<sup>24</sup> se estableció una incidencia del 0,3% de los casos descritos. En el 40% de los casos se trataban de formas múltiples cutáneas, unilaterales en la mayoría de los casos y con desarrollo de glaucoma secundario.

La descripción clínica realizada por Dehner aporta algo más información al clínico que las anteriormente mencionadas por sí solas. Incluyendo las descripciones de Dehner y Gianotti, como se verá posteriormente en el caso clínico, nos confiere una idea general de la afectación global del paciente, la necesidad o no de tratamiento e incluso dar un pronóstico bastante aproximado a los familiares.

El diagnóstico es clínico y anatomopatológico. No hay esquema protocolizado sobre las pruebas complementarias a realizar ante un caso de JXG. En la literatura existen casos publicados con afectación cutánea, sobre todo en las formas múltiples donde se realizan algunas pruebas complementarias para comprobar si hay extensión extracutánea, tales como examen ocular, ecografía abdominal y iRM cerebral<sup>19</sup>, además de las rutinarias, que suelen constar hemograma, bioquímica y coagulación, las cuales se encuentran en la mayoría de los casos, dentro de la normalidad, incluido perfil lipídico. Sólo en casos neonatales muy graves pueden hallarse alteraciones de la función hepática, tales como hepatoesplenomegalia, ictericia, fallo hepático, trombocitopenia y éxitus. La investigación inicial de una posible forma sistémica en las

... formas múltiples cutáneas se hace necesaria, sobre todo ante la existencia de sintomatología, o posteriormente al confirmar el diagnóstico mediante biopsia cutánea<sup>14,25</sup>. En un trabajo referente de Freyer et al. de 1996 fueron publicados una serie de 36 casos con afectación sistémica, en donde menos del 50% mostraron lesiones cutáneas<sup>26</sup>. Esto diverge de los resultados de Dehner, en donde todas las formas sistémicas mostraron lesiones cutáneas. Podemos concluir pues que no todas las formas cutáneas, ya sean solitarias o múltiples, presentan lesiones extracutáneas; pero tampoco las formas sistémicas tienen porqué presentar lesiones a nivel cutáneo y, por lo tanto, ser descubiertas por sintomatología según órgano.

El diagnóstico diferencial ha de realizarse principalmente con la LCH, entidad con la que más frecuentemente es confundida<sup>15</sup>, de ahí la importancia de la IHQ, además de con algunas entidades similares en su presentación y edad de inicio, como son la histiocitosis benigna cefálica, xantogranuloma papular (puede persistir hasta la edad adulta), xantomas tuberosos, histiocitoma eruptivo generalizado (más frecuente en adultos, resolución espontánea con cicatriz), hiperplasia nodular progresiva, urticaria pigmentosa, reticulohistiocitosis congénita, dermatofibroma, linfocitoma, mastocitosis, hemangiomas y nevus de Spitz<sup>1,27,28,29</sup>.

El JXG se ha asociado a múltiples enfermedades sin un nexo u origen común entre ellas. Se ha relacionado frecuentemente con la neurofibromatosis tipo 1<sup>30</sup> y 2<sup>31</sup>, con aparición de manchas cutáneas "café con leche", y leucemia mielóide crónica juvenil, e incluso con las dos entidades asociadas<sup>32,33</sup>. Otras asociaciones publicadas han sido con linfoma folicular en un caso adulto<sup>34</sup>, pilomatrixoma<sup>2</sup>, nevus sebáceo de Jadassohn<sup>2</sup>, enfermedad de Rosai-Dorfman<sup>35</sup> e incluso como secuela de una histiocitosis de célula de Langerhans<sup>36,37</sup> o precediendo a una leucemia linfoblástica aguda de células T<sup>38</sup>.

La forma más frecuente de JXG y sus variantes benignas no requieren de tratamiento. En los casos de lesión solitaria, la resección biopsica es tanto diagnóstica como terapéutica y no se han descrito recidivas en los casos publicados, incluso en aquellos con márgenes histológicos afectados<sup>2</sup>. En los casos múltiples cutáneos no está indicada la resección de las lesiones que pudiera tener el paciente, sólo una única

con objetivo diagnóstico.

En las formas sistémicas el tratamiento quimioterápico no está estandarizado. En la mayor parte de los casos se utilizan los corticoides y los derivados alcaloideos de la vinca (vinblastina o vincristina), asociando o no metotrexato y/o etopósido. Básicamente se recomiendan esquemas basados en las LCH<sup>39,40</sup>. Así mismo, los dos primeros son los más recomendados por mostrar tasas más altas de remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable.

En casos sistémicos resistentes a tratamientos de primera línea, se ha utilizado como terapia compasiva y experimental el análogo purínico 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA o cladribina), también usado en otras enfermedades, LCH de alto riesgo, diferentes clases de leucemias y esclerosis múltiple principalmente, como antiproliferativo de histiocitos y linfocitos<sup>41,42,43</sup>. Su uso no está estandarizado para el JXG ni es de primera línea, además de existir riesgos importantes como mielosupresión prolongada, aplasia de médula ósea o efectos inmunosupresivos<sup>44</sup>, aunque generalmente es bien tolerada. Por el momento se restringe a un uso compasivo en formas agresivas.

Se ha llevado a cabo el reclutamiento para dos ensayos clínicos en histiocitosis (<http://clinicaltrials.gov>) cuyo objetivo es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con/sin deplección de células T, en el Masonic Cancer Center de Minnesota. En ninguno se incluye el Xantogranuloma Juvenil como enfermedad / criterio de inclusión de dichos ensayos. Existe un trabajo publicado de un caso con JXG, linfocitosis hemofagocítica y leucemia mielomonocítica juvenil tratado mediante trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con buenos resultados<sup>45</sup>. En el uso de cladribina, hay múltiples trials (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cladribine>) en curso para dicho fármaco, aunque ninguno para su uso en JXG.

El pronóstico es muy favorable. Las formas cutáneas involucionan espontáneamente hasta su desaparición sin dejar cicatrices en meses-años en la mayoría de los casos, y dependiendo del número y extensión de las lesiones<sup>1</sup>, como sucedió en nuestro caso. Aquellos casos sistémicos con masas retroperitoneales, hepáticas, en médula ósea o en SNC suelen tener una alta supervivencia con tratamiento

quimioterápico; aunque pueden darse casos muy agresivos, con fallecimiento del paciente a pesar de un tratamiento quimioterápico adecuado<sup>40</sup>.

Nuestra paciente ha evolucionado favorablemente sin tratamiento alguno, con aparición de algunas lesiones nuevas, sobre todo en espalda, durante el seguimiento clínico (Figura 2).

Realiza controles periódicos de las lesiones por el Servicio de Dermatología y ha sido dada de alta por parte de la Unidad de Oncohematología Pediátrica. No ha presentado hasta el momento, a la edad de 3 años, y según los controles realizados, ninguna complicación extracutánea.



## Comentarios

- El Xantogranuloma Juvenil es la histiocitosis no-Langerhans más frecuente en menores de 2 años.
- Su presentación habitual es en forma de dermatosis, afectando excepcionalmente a otros órganos, en forma de lesión solitaria con patrón dermatoscópico en forma de “sol poniente”.
- La biopsia con análisis histológico e inmunohistoquímico es diagnóstico, mostrando positividad a la vimentina, anti-F.XIIIa y CD68; y negatividad a S100 y CD1a.
- Pruebas complementarias posteriores al diagnóstico, tales como estudio hematológico, iRM cerebral, ecografía abdominal y examen oftalmológico son necesarias para descartar formas extracutáneas; sobre todo en aquellas de presentación cutánea con lesiones múltiples.
- Las formas cutáneas no necesitan de tratamiento alguno.
- Para las formas sistémicas, el protocolo quimioterápico más efectivo es aquel que incluye corticoides y derivados de alcaloides de la vinca. La cladribina ha sido utilizada en algunos casos refractarios y agresivos.
- El pronóstico es favorable en la gran mayoría de los casos, con regresión espontánea de las lesiones.

Figuras 2 y 3. Lesiones en espalda y cuero cabelludo al año de vida

## ... Bibliografía

1. Allen C, McClain K. Juvenile xanthogranuloma (JXG). URL: <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=48>.
2. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: A clinicopathologic study of 174 cases with the cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 579-93.
3. Adamson, HG. Society intelligence: the Dermatological Society of London. *Br J Dermatol* 1905; 17: 222.
4. McDonaugh JER. Spontaneous Disappearance of Endotheliomata (Nevoxanthoma). *Br J Dermatol* 1909; 21:254.
5. McDonaugh JER. A contribution to our knowledge of the naevoxantho - endotheliomata. *Br J Dermatol* 1912; 85-99.
6. Senear FE, Caro MR. Nevoxanthoendothelioma or Juvenile Xanthoma. *Arch Derm* 1936; 34: 195.
7. Sanders TE. Intraocular juvenile xanthogranuloma (nevoxanthogranuloma): a survey of 20 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1960; 58: 59-74.
8. López Zaragoza I, Rodríguez Acar M, Ramos Garibay JA. Xantogranuloma Juvenil Solitario. *Dermatología Rev Mex* 2007; 51: 112-6.
9. Helwig EB, Hackney VC. Juvenile xanthogranuloma (nevoxanthoendothelioma). *Am J Pathol* 1954; 30: 625-6.
10. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 208 -9.
11. Favara BE, Feller AC, Pauli M et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157- 66.
12. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 53-9.
13. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. *Pediatric Hematology* [Internet]. Third edition. Chapter 15. Histiocytic Disorders Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2006.
14. Sivapirabu G, Sugo E, Wargon O. Juvenile xanthogranuloma: challenges in complicated cases. *Australas J Dermatol* 2011; 52: 284-7.
15. 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: 21-8.
16. Fan R, Sun J. Neonatal systemic juvenile xanthogranuloma with an ominous presentation and successful treatment. *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5: 157-61.
17. Kraus MD, Haley JC, Ruiz R, et al. 'Juvenile' xanthogranuloma: an immunophenotypic study with a reappraisal of histogenesis. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 104-11.
18. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 383-404.
19. Ayechu Díaz A, et al. Xantogranuloma juvenil gigante. *An Pediatr (Barc)*. 2012 May;76(5):300-1.
20. Song M, Kim SH, 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: 259-63.
21. Rubegni P, Mandato F, Fimiani M. Juvenile xanthogranuloma: dermoscopic pattern. *Dermatology* 2009; 218: 380.
22. Blank, H, Eglich P.G, Beerman H. Nevoxanthoendotelioma with Ocular Involment. *Pediatrics* 1949; 4: 349.
23. Zimmerman LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma: nevoxanthoendothelioma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60: 1011-35.
24. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 445-9.
25. Boström J, Janssen G, Messing-Jünger M, Felsberg JU, Neuen-Jacob E, Engelbrecht V, Lenard HG, Bock WJ, Reifenberger G. Multiple intracranial juvenile xanthogranulomas. Case

- ... report. *J Neurosurg* 2000; 93: 335-41.
26. Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996; 129: 227-37.
  27. Méndez Santillán E. Xantogranuloma juvenil múltiple (nevooxantooendotelioma múltiple). Un caso atípico. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68: 96-9.
  28. Blanco del Val A, Torres Nieto M<sup>ª</sup>A, Velasco Vaquero M<sup>ª</sup>E, Zulueta Garicano C, Silva Rico JC. Xantogranuloma juvenil múltiple: un diagnóstico que se debe considerar en atención primaria. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60:89-91.
  29. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 256-64.
  30. Tan HH, Tay YK. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis 1. *Dermatology* 1998; 197: 43-4.
  31. Iyengar V, Golomb CA, Schachner L. Neurofibromatosis, NF2, and juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 831-4.
  32. Gutmann DH, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1390-1.
  33. AlGhamdi KM, Al Suwaidan SN. Penile juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis type-1: risk association with juvenile myelomonocytic leukaemia? *East Mediterr Health J*. 2010 Apr;16(4):451-4.
  34. Narváez-Moreno B, et al. Xantogranuloma juvenil diseminado del adulto asociado a linfoma folicular, respuesta completa a quimioterapia y rituximab. Revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2012.
  35. Jimenez-Heffernan JA, Hardisson D, Gutierrez J, et al. Rosai-Dorfman disease and juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 527-30.
  36. Hoeger PH, Diaz C, Malone M, et al. Juvenile xanthogranuloma as a sequel to Langerhans cell histiocytosis: a report of three cases. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 391-4.
  37. Bains A, Parham DM. Langerhans cell histiocytosis preceding the development of juvenile xanthogranuloma: a case and review of recent developments. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 480-4.
  38. Perez-Becker R, Szczepanowski M, Leuschner I, Janka G, Gokel M, Imschweiler T, Völpel S, Niehues T, Klapper W. An aggressive systemic juvenile xanthogranuloma clonally related to a preceding T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 859-62.
  39. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-22.
  40. Stover DG, Alapati S, Regueira O, Turner C, Whitlock JA. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 130-3.
  41. Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, Presbury GG, Rieman M, Wang W. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2002; 69: 179-84.
  42. Blouin P, Yvert M, Arbion F, Pagnier A, Emile JF, Eitenschenck L, Machet MC, Plantaz D, Colombat P, Alla CA, Donadieu J. Juvenile xanthogranuloma with hematological dysfunction treated with 2CDA-AraC. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 757-60.
  43. Rajendra B, Duncan A, Parslew R, Pizer BL. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 413-5.
  44. Yamada K, Yasui M, Sawada A, Inoue M, Nakayama M, Kawa K. Severe persistent bone marrow failure following therapy with 2-chlorodeoxyadenosine for relapsing juvenile xanthogranuloma of the brain. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 300-2.
  45. Arachchillage DR, Carr TF, Kerr B, Hawkins K, Kelsey A, Judge M, Wynn RF. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis and cutaneous juvenile xanthogranulomata and successfully treated with allogeneic hemopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 152-5.