

Juvenilní xantogranulom v novorozeneckém a kojeneckém věku

MUDr. Jiří Bufka^{1,2}, MUDr. Ilona Ngoc Šleisová³, MUDr. Magdalena Daumová, Ph.D.⁴

¹Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

²Oddělení revmatologie dětí a dospělých, Fakultní nemocnice Motol

³Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

⁴Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Juvenilní xantogranulom (JXG) je benigní, proliferativní léze patřící do skupiny kožních a mukokutánních *non-Langerhans-cell* histiocytóz. Představuje nejčastější histiocytózu dětského věku. V článku je uveden popis, diagnostika, diferenciální diagnostika a základní léčba.

Klíčová slova: JXG, histopatogeneze, klinické hodnocení, diferenciální diagnostika, léčba.

Juvenile xanthogranuloma in newborn and infant age

Juvenile xanthogranuloma, benign, proliferative disorder, most common of the non-Langerhans cell histiocytosis, mentioned in the article with regard to its histopathological background, clinical evaluation, diagnostic, differential diagnosis and treatment.

Key words: JXG, histopathogenesis, clinical evaluation, differential diagnosis, treatment.

Úvod

Juvenilní xantogranulom (JXG) je benigní, proliferativní jednotka patřící do skupiny kožních a mukokutánních *non-Langerhans-cell* histiocytóz. Představuje nejčastější histiocytózu dětského věku.

JXG se nejčastěji projevuje v prvních dvou letech jako solitární, nažloutlá nebo načervenalá kožní papula (**Obr. 1**), nejčastější lokalizací je hlava, krk a horní část trupu. Extrakutánní

nebo systémové formy jsou vzácné, ale mohou být závažné (1).

Histopatogeneze

Přesná příčina vzniku je neznámá. Histiocytózy vycházejí obecně z **CD34+** kmenových buněk, které se v určitém **cytokinovém prostředí** vyvinou do buněk **CD14-** nebo **CD14+**. Uvedený vývoj je znázorněn v tabulce 1.

Obr. 1. Solitární kožní manifestace juvenilního xantogranulomu (foto archiv autora)



DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(6):398-400

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.075>

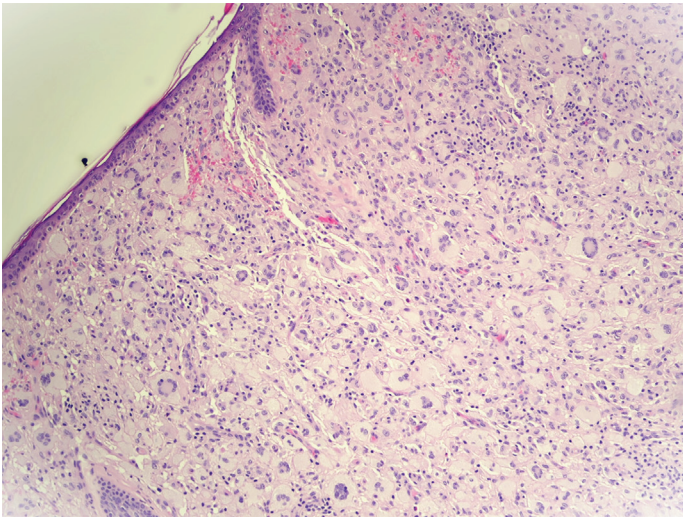
Článek přijat redakcí: 20. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 10. 2024

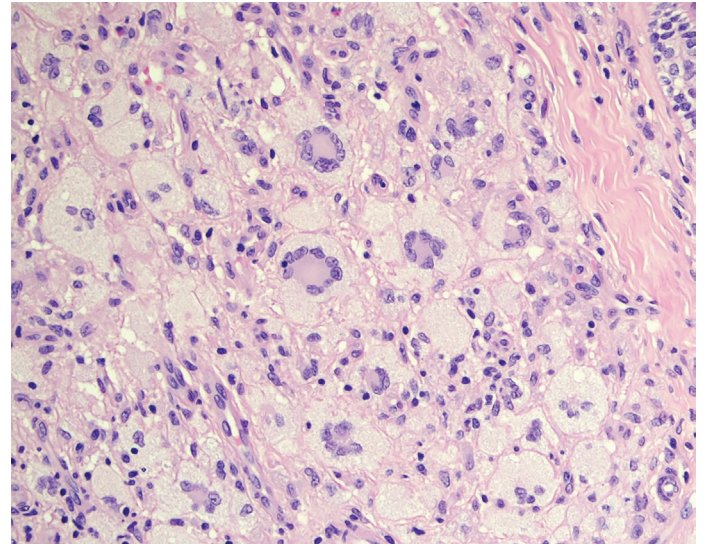
MUDr. Jiří Bufka

bufkaj@gmail.com

Obr. 2. JXG. Dermální infiltrát složený z mononukleárních histiocyťů s pěnitou cytoplasmou a obrovských mnohojaderných buněk Toutonova typu. Fokálně je přítomna zánětlivá celulizace (HE, zvětšení 100×) (foto archiv autorů)



Obr. 3. JXG. Skupina obrovských mnohojaderných buněk Toutonova typu (HE, zvětšení 200×) (foto archiv autorů)



Dle většiny studií solitární kožní léze JXG postrádají identifikovatelné genetické změny (2), ty jsou patrné u vzácných systémových forem JXG. V sérii 12 případů ve studii zabývající se systémovou formou JXG, mělo sedm mutací v několika genech dráhy MAPK, včetně ARAF, KRAS, MAP2K1 a NRAS (3).

JXG je poměrně dobře ohraničená neopouzdrěná histiocytární léze lokalizovaná v dermis, která v některých případech může zasahovat až do podkoží (**Obr. 2**). Histologický obraz a morfologie histiocytárních elementů závisí na stádiu léze. Časně formy jsou tvořeny proliferací mononukleárních histiocyťů s oválnými či vřetenitými jádry a různě intenzivní příměsí lymfocytů, eosinofilních granulocytů, plasmatických buněk, neutrofilních granulocytů a žírných buněk. U starších lézí přibývá množství pěnitých buněk (přítomnost lipidů) a obrovských mnohojaderných buněk Toutonova typu s cytoplasmou, která tvoří periferní pěnitý lem a jádra uspořádanými do věnce či prstence (**Obr. 3**). V pozdních fázích se zvyšuje množství fibroblastů a dochází k progresivní náhradě buněk vazivem. Epidermis může být ztenčená a vzácně ulcerovaná.

V rámci diferenciální diagnostiky je významné imunohistochemické barvení. Buňky JXG pozitivně reagují s protilátkami proti **CD68**, **CD163**, **CD4** a **CD14**. Časně léze jsou pozitivní v imunohistochemickém průkazu faktoru **XIIIa**, starší léze a léze tvořené vřetenitými elementy mohou být pozitivní v průkazu **hladkosvalového aktinu** (SMA) a **fascinu**.

Tab. 1. Znázornění vývoje histiocytóz v závislosti na určitém cytokinovém prostředí

CD34+ kmenové buňky a cytokinové prostředí	
CD14-	CD14+
Langerhansovy buňky histiocytózy z Langerhansových buněk	monocyto/makrofágová linie dermální/intersticiální dendrocyty ■ prekurzorová buňka non-Langerhans-cell histiocytóz

Tab. 2. Možná distribuce JXG dle různých zdrojů (6, 7)

Solitární kožní léze	až 70 %
Povrchové nebo hluboké léze měkkých tkání	až 16 %
Mnohočetné kožní léze	až 10 %
Systémové postižení (s kožními lézemi nebo bez nich)	až 5 %
Postižení očí (s kožními lézemi nebo bez nich)	až 0,3 %

Barvení protilátkami proti CD1a, langerinu (markery specifické pro Langerhansovy buňky), S100 a ALK bývá negativní (4).

Klinické hodnocení a diferenciální diagnostika

JXG se typicky projevuje na kůži jako načervenalá, nažloutlá papula ev. makulopapula dosahující velikosti až 2 cm. Časně léze bývají více načervenalé a vystouplé, ale jak dozrávají, tak postupem času v nich přibývá více lipidů, nabývají žlutější barvy a často se zplošťují. Léze jsou obvykle **solitární**, ale mohou se vyskytnout i **vícečetné** v jakékoli lokalizaci, ale nejčastěji na hlavě, krku a horní části trupu.

JXG vzniká až v 70 procentech v **prvním roce života**. Setkáváme se i s případy, kdy je léze přítomna již při narození (5). Distribuce lézí dle různých zdrojů je uvedena v tabulce 2 (6, 7).

V některých případech lze pozorovat jemné teleangiektázie překrývající léze. Vzácně může dojít k extrakutánnímu a systémovému

postižení, kdy mohou být postiženy všechny orgány a systémy.

Dle recentní studie, zahrnující soubory pacientů se systémovým JXG, byl nejčastěji postiženým místem **centrální nervový systém** (41 %), dále **játra** (31 %), **plic** (19 %) a **oko** (18 %). Léze se mohou vyskytovat dále v kostech, lymfatických uzlinách, slezině, ledvinách a gastrointestinálním traktu. Systémová forma JXG může, ale nemusí být spojena s kožními lézemi (6, 7).

Oční JXG je vzácnou formou, která se typicky vyskytuje u malých dětí (< 2 roky) a přibližně v jedné třetině případů je spojena s koexistujícími kožními lézemi (6). Nejčastějším místem postižení oka je duhovka, dále oční víčko, očníce, rohovka a episklera. Klinicky můžeme pozorovat zarudlé oko, hyfému (hyphema), vznikající krvácením do přední komory oka, dále uveitidu a heterochromii duhovky. Komplikací může být vznik jednostranného glaukomu v důsledku akutního zvýšení

nitroočního tlaku z krvácení nebo expanze samotného JXG.

JXG může být dle některých dat asociovan s neurofibromatózou typu 1 (NF1) u 3 až 10 % pacientů (8, 9). U malých dětí může být přítomnost **mnohočetných skvrn typu café-au-lait** a **JXG známkou NF1** i při absenci jiných spolehlivých diagnostických známek NF1 (10). Ve velké retrospektivní studii případ – kontrola u pacientů s NF1 nebylo zjištěno zvýšené riziko jakýchkoli malignit ve srovnání s těmi, kteří neměli manifestaci JXG (11).

Diagnóza JXG je ve většině případů stanovena **klinicky**, ev. **dermatoskopicky**. Bylo navrženo, aby dermatoskopické rysy korelovaly s úrovní zranění léze. U časných lézí je popisován dermatoskopický vzor tzv. „zapadajícího slunce“, tedy oranžovo-žlutá oblast obklopená erytematózním okrajem. U plně vyvinutých lézí je okolní erytém zmenšený a převažují zde vzory světle žlutých globulí. U pozdních regresivních lézí byly identifikovány spíše výrazné bělavé pruhy (12).

Při pochybnostech o diagnóze je nutná **biopsie kůže** s následným hodnocením **histologie** včetně **imunohistochemického barvení**.

Diferenciální diagnóza JXG u dětí zahrnuje histiocytózu z Langerhansových buněk,

mastocytom, névus Spitzové, dermatofibrom, ALK-pozitivní histiocytózu, benigní cefalickou histiocytózu a xanthom. Dermatoskopické a histologické vyšetření pomůže k rozlišení nejasných lézí.

Terapie

Onemocnění zpravidla samovolně ustupuje v průběhu měsíců až let, existují však případy přetrvání léze do dospělosti. Po zhojení může onemocnění zanechat atrofické změny kůže či hypopigmentace. Recidivy jsou extrémně vzácné (11).

Léčebnou metodou první volby je **excize** či **sledování**. Agresivní léčba připadá v úvahu pouze u vzácných případů novorozenců se závažným **systémovým postižením**. Uplatňují se zejména celkově podávané kortikosteroidy, případně v kombinaci s chemoterapií (prednison, metotrexát vinblastin a merkaptopurin) a chirurgickou intervencí.

Prognóza

JXG má ve většině případů benigní průběh. Spontánní regrese je u kožních lézí pravidlem a nastává přibližně za jeden až pět let, někdy zanechává atrofickou jizvu nebo hypopigmentace.

Extrakutánní a systémové formy JXG také ve většině případů spontánně regredují. Vrozená forma JXG s multisystémovým nebo rozsáhlým viscerálním postižením může vyžadovat agresivní léčbu (3, 5, 8).

Závěr

Juvenilní xantogranulom je benigní proliferativní jednotka patřící do skupiny kožních a mukokutánních *non-Langerhans-cell* histiocytóz. Vyskytuje se převážně u kojenců a batolat, nejčastěji v prvním roce života, vzácně může být JXG přítomen již při narození. Extrakutánní nebo systémový JXG je vzácný. Oční forma JXG se může objevit i v nepřítomnosti kožních forem, očními projevy mohou být hyphema, uveitida, léze rohovky nebo duhovky.

Diagnóza je ve většině případů klinická, ev. dermatoskopická. V nejistých případech je nutná diagnostická histologie včetně imunohistochemie.

Kožní forma JXG obvykle spontánně regreduje. Pacienti s oční formou JXG by měli být odesláni k oftalmologovi. Systémový JXG může vyžadovat léčbu (excizi, radioterapii a/nebo chemoterapii), pokud způsobuje příznaky.

Vhodná je mezioborová spolupráce pediatra, dermatologa, očního lékaře a patologa.

LITERATURA

1. So N, Liu R, Hogeling M. Juvenile xanthogranulomas: Examining single, multiple, and extracutaneous presentations. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:637.
2. Paxton CN, O'Malley DP, Bellizzi AM, et al. Genetic evaluation of juvenile xanthogranuloma: genomic abnormalities are uncommon in solitary lesions, advanced cases may show more complexity. *Mod Pathol.* 2017;30:1234.
3. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016;6:154.
4. Salari B, Dehner LP. Juvenile Xanthogranuloma: A Comparative Immunohistochemical Study of Factor XIIIa, CD11c, and CD4. *Am J Dermatopathol.* 2022;44:493.
5. Kundak S, Çakır Y. Juvenile xanthogranuloma: retrospec-

6. So N, Liu R, Hogeling M. Juvenile xanthogranulomas: Examining single, multiple, and extracutaneous presentations. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:637.
7. 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;27:579.
8. Ferrarì F, Masurel A, Olivier-Faivre L, et al. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* 2014;150:42.
9. Miraglia E, Laghi A, Moramarco A, et al. Juvenile xanthogranuloma in neurofibromatosis type 1. Prevalence and po-

10. Fenot M, Stalder JF, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:389.
11. Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A, et al. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1084.
12. Xu J, Ma L. Dermoscopic Patterns in Juvenile Xanthogranuloma Based on the Histological Classification. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 13;7:618946. doi: 10.3389/fmed.2020.618946. PMID: 33521026; PMCID: PMC7838354.