

XANTOGRANULOMI MULTIPLI GIOVANILI: UN CASO

Pierangela Murabito, Pietro Cardone, Maria Teresa Giura, Donatella Albertazzi

S.C. Dermatologia U, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino (Direttore: Prof.ssa M.T. Fierro)

Giungeva alla nostra osservazione una lattante di sette mesi con papule giallastre e rosso-brunastre di diametro variabile dai 2 ai 5 millimetri diffuse in sede cefalica, sul tronco e sull'arto superiore di destra clinicamente suggestive per "Xantogranulomi giovanili". In anamnesi veniva documentata la presenza di glaucoma a seguito della quale veniva richiesta rivalutazione oculistica per escludere interessamento oculare da Xantogranuloma. Si richiedevano esami di approfondimento ematochimici con riscontro di linfocitosi ed ipogammaglobulinemia, interpretate dai colleghi ematologi come linfocitosi da attivazione fisiologica da virusi asintomatiche.

Alla rivalutazione oculistica veniva documentata una formazione biancastra a livello angolare inferiore, cornea edematosa, ipertonia e uveite all'occhio di destra. In corso di visita oculistica, eseguita presso altra sede, si effettuava biopsia cutanea per esame istologico, che confermava la diagnosi di "Xantogranuloma giovanile".

Su indicazione dei colleghi oculisti la piccola veniva sottoposta a RMN encefalo e orbite con riscontro di ispessimento della parte inferiore del corpo ciliare dell'occhio di destra. Veniva quindi formulata la diagnosi di "Xantogranuloma endoculare" ed impostata terapia steroidea topica (collirio) e sistemica.



Lo Xantogranuloma giovanile (XG) è il più frequente disordine delle istiocitosi non Langerhans.

Si manifesta prevalentemente nell'infanzia con una o più lesioni cutanee papulo-nodulari di colorito variabile dal rosso-brunastro al giallastro, localizzate in genere a livello del distretto testa-collo, potendo tuttavia interessare anche tronco e arti. Le dimensioni possono variare da alcuni millimetri a molti centimetri.

Dal punto di vista dermatoscopico si presenta con lesioni giallo-brunastre e giallo-rossastre di aspetto omogeneo, saltuariamente sormontate da fini teleangectasie. (1)

È una manifestazione tipica dell'infanzia, che può comunque interessare anche la popolazione adulta. Può essere presente già alla nascita; non sono tuttavia stati riscontrati fattori genetici predisponenti. Nella maggior parte dei casi le lesioni compaiono nei primi anni di vita (età media 2 anni) e possono manifestarsi come lesioni solitarie o multiple. È stata notata una prevalenza nel sesso maschile soprattutto in casi di lesioni multiple. L'incidenza dello XG si aggira intorno a 1 caso/1000000 di bambini ma probabilmente è sottostimata a causa della frequente regressione delle lesioni solitarie.

I pazienti con lesioni multiple micronodulari presentano numerosi piccoli xantogranulomi e più frequentemente manifestano problematiche oculari, mentre i soggetti con lesioni multiple macronodulari in genere possono presentare episodi febbrili e coinvolgimento viscerale.

Le varianti cliniche di XG sono numerose: papule lichenoidi, placche, lesioni sottocutanee e l'interessamento nasale a tipo Cyrano. (1)

La diagnosi è clinica, ma in caso di verifica istologica si riscontra un infiltrato macrofagico dermico con dendrociti ed eosinofili; caratteristici sono gli accumuli di cellule istiocitarie non Langerhans (prive dei tipici granuli di Birbeck) dette cellule giganti di Touton, multinucleate, S100 e CD1a negative mentre risultano positive per CD68, CD163, CD14, vimentina e fattore XIIIa. (2)

Possono essere riscontrate occasionalmente delle positività al marcatore S100 in Xantogranulomi giovanili tipici; tuttavia in caso vi siano ampie quote di istiociti S100 positivi è più probabile che ci si trovi davanti a una istiocitosi a cellule di Langerhans o ad una variante.

Talora, più spesso nelle forme iniziali, si identifica un infiltrato monomorfo di cellule vacuolate; tale variante istologica è denominata xantogranuloma a cellule mononucleate.

La variante istologica meno tipica è quella a cellule fusate; tali lesioni, più frequenti nell'adulto, possono essere confuse clinicamente e istologicamente con i dermatofibromi. (3)

La patogenesi è sconosciuta, tuttavia recenti studi suggeriscono che l'attivazione patologica della cascata enzimatica di ERK possa avere un ruolo, e in particolare sono state riscontrate mutazioni di PI3KCD e di NF1.

Un'altra ipotesi è quella del processo reattivo a una infezione virale (citomegalovirus, virus della varicella-zoster) che però non sempre si è in grado di identificare. (4)

Tabella 1

PRINCIPALI DIAGNOSI DIFFERENZIALI
• MASTOCITOMA
• NEVO DI SPITZ
• XANTOMA
• DERMATOFIBROMA

Lo XG può associarsi ad altre patologie concomitanti; l'associazione più significativa descritta è la triade neurofibromatosi 1, xantogranulomi giovanili multipli e leucemia mieloide cronica; in questi casi il rischio di sviluppo di leucemia mieloide è di 20-30 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Recentemente è stato documentato come il gene della neurofibromina sia una GTPasi che regola negativamente la cascata di RAS, causando una ridotta apoptosi delle cellule progenitrici della linea mieloide linfoide.

Sono stati inoltre riportati numerosi xantogranulomi nell'orticaria pigmentosa e nelle istiocitosi a cellule di Langerhans. (5)

Tabella 2

Locale	Sistemica
☉ CUTE: exeresi chirurgica	☉ Vinblastina
☉ OCCHIO: corticosteroidi intralesionali, topici, subcongiuntivali	☉ Steroidi
	☉ Etoposide
	☉ Cladribina

Generalmente lo XG non necessita di terapia poiché le papule regrediscono spontaneamente nell'arco di 3-6 anni. In caso di forme solitarie o sistemiche o oculari le opzioni terapeutiche sono riassunte nella tabella 2. (6) (7)

Il caso da noi descritto risulta peculiare per l'aspetto clinico multicentrico delle lesioni con coinvolgimento anche extra-cutaneo (oculare).

L'approccio multidisciplinare è fondamentale in casi come quello descritto e il ruolo del dermatologo può risultare determinante nel porre la corretta diagnosi e nell'orientare il successivo iter diagnostico-terapeutico.

- Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathological study of 129 patients from the Kiel pediatric tumor registry. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):21-28
- Misery L, Boucheron S, Claudy AL. Factor XIIIa expression in juvenile xanthogranuloma. Acta Derm Venereol 74:43-44, 1994
- Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 1997;36: 355-67
- Chakraborty R, Hampton OA, Shen X et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. Blood. 2014;124(19): 3007- 3015
- Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. Arch Dermatol 1995;131:1390-1
- Rajendra B, Duncan A, Parslew R, Pizer BL. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. Pediatr Blood Cancer. 2009;52(3):413-5
- Avin S, Cuvellier JC, Vinchon M, et al. Subdural effusion in a CNS involvement of systemic juvenile xanthogranuloma: a case report treated with vinblastine. Brain Dev. 2008; 30(2): 164-168