




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CLINIQUE

Xanthogranulome juvénile

Juvenile xanthogranuloma

I. Kupfer-Bessaguet^{a,*}, F. Staroz^b, P. Plantin^a,
la Société française de dermatologie pédiatrique

^a Service de dermatologie, centre hospitalier de Quimper, 14, avenue Yves-Thépot, BP 1757, 29107 Quimper cedex, France

^b Laboratoire d'anatomopathologie, Quimper, France

Reçu le 26 juin 2007 ; accepté le 23 juin 2008

Disponible sur Internet le 19 décembre 2008

La rédaction de cet article fait référence en grande partie à une revue générale sur le xanthogranulome publiée dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* en 1997 [1], complétée par une sélection d'articles publiés depuis 1997 répondant au mot-clé *juvenile xanthogranuloma* dans le moteur de recherche Pub Med.

Le premier cas de xanthogranulome juvénile a été rapporté en 1905 sous le terme de *congenital xanthoma multiplex*. Le terme de xanthogranulome juvénile (XGJ) a été utilisé à partir de 1954. Il s'agit de la forme la plus commune d'histiocytose non langerhansienne mais son incidence réelle est inconnue. Caputo et al. rapportent la survenue de 104 nouveaux cas en 20 ans de suivi dans leur consultation [2]. Le XGJ apparaît tôt dans la vie, il est présent à la naissance dans 5 à 17% des cas et dans les premières années de vie dans 40 à 70% des cas [1]. Il est plus rare chez l'adulte où le pic d'incidence est noté entre 20 et 30 ans, mais des lésions ont été observées jusqu'à l'âge de 80 ans [1].

Description clinique

Le XGJ est une papule ou un nodule bien limité, ferme, rond ou ovale dont la taille varie entre 0,5 et 2 cm de diamètre et dont la couleur varie du rose au rouge, parfois brun jaunâtre (Fig. 1–3). Quelques télangiectasies peuvent être présentes en superficie. Il est en général asymptomatique mais il peut s'ulcérer. Il est unique dans plus de 60% des cas, mais des formes multiples voire disséminées sont rapportées. Les zones de prédilection sont la tête et le cou, le tronc et les membres.

De nombreuses formes cliniques ont été décrites. Le XGJ a été rapporté dans toutes les localisations : paumes, plantes, doigts, orteils, organes génitaux externes, paupières, lèvres mais également au niveau muqueux [1,3,4]. Il peut être congénital. On note des formes macronodulaires (> 2 cm) voire géantes (10 cm), pouvant simuler un hémangiome de type «Cyrano» [2]. Les formes atypiques sur le plan sémiologique comprennent des éruptions lichénoïdes, réticulées, maculopapuleuses, en plaque, linéaires [1]. Le XGJ peut atteindre le tissu sous-cutané, avec la perception d'une masse bien limitée, avec peu ou pas de modifications de la peau en regard, celle-ci pouvant être jaunâtre en regard de la masse sous-cutanée [5]. Dans une série de 174 cas pédiatriques, sur les 28 enfants ayant une atteinte sous-cutanée, 50% des atteintes siègent au niveau de la tête et du cou [6]. Ces lésions peuvent entraîner une gêne fonctionnelle selon les zones où elles sont situées.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : i.kupfer@ch-cornouaille.fr
(I. Kupfer-Bessaguet).



Figure 1. Xanthogranulome juvénile du cuir chevelu forme nodulaire jaunâtre.



Figure 2. Xanthogranulome juvénile du tronc forme papuleuse, rosée.



Figure 3. Xanthogranulome juvénile du cuir chevelu forme nodulaire jaunâtre, plus étendue.

Aspect histologique

Il s'agit d'une infiltration, dense, bien limitée, d'histiocytes du derme papillaire, parfois réticulaire (Fig. 4). L'extension peut se faire au niveau du tissu sous-cutané, du fascia et des muscles. L'infiltrat peut amincir l'épiderme, voire l'ulcérer. Il est composé d'histiocytes, de cellules géantes, de cellules de Touton, de lymphocytes, d'éosinophiles, de neutrophiles et parfois de cellules mastocytaires. L'aspect des histio-

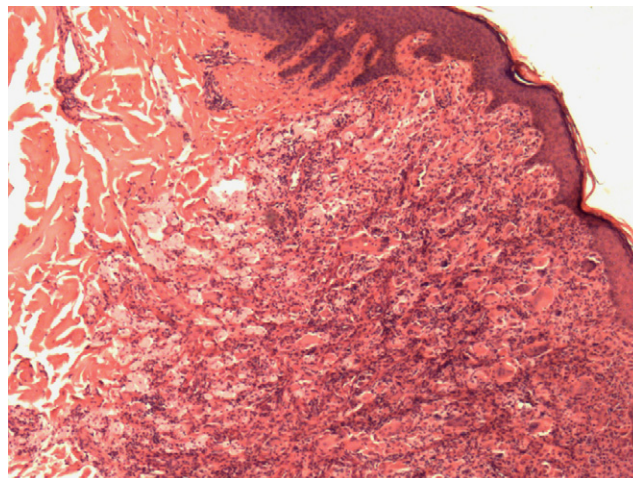


Figure 4. Examen histologique standard ($\times 40$) d'un xanthogranulome juvénile. On note un infiltrat dermique composé d'histiocytes, de cellules géantes et d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire.

cytes et la composition de l'infiltrat peut varier en fonction de l'ancienneté de la lésion. Dans les lésions débutantes, l'infiltrat inflammatoire est moins important et le cytoplasme est homogène et éosinophilique ou amphophilique. Dans les lésions plus anciennes, l'infiltrat inflammatoire est plus important et les histiocytes ont un cytoplasme vacuolé et xanthomateux. Dans les lésions en voie de régression, on note la présence de fibroblastes et de fibrose. La quantité de cellules géantes varie également en fonction de l'âge des lésions ; elles sont significativement moins nombreuses dans les formes précoces et tardives dans une étude de 129 cas pédiatriques [7]. Janssen et al. classent ainsi les XGJ en précoce, classique, transitionnel voire combiné [7]. Des atypies nucléaires et des figures mitotiques peuvent être présentes ; elles sont rapportées dans 10% des cas d'une série de 174 cas pédiatriques [6]. L'activité mitotique est plus importante dans les phases précoces [7]. Les lésions extracutanées semblent différentes en termes de composition de l'infiltrat avec absence de cellules géantes et présence de cellules mononuclées et fusiformes [6].

L'analyse immunohistochimique est importante pour distinguer le XGJ des autres proliférations histiocytaires. Les histiocytes sont négatifs pour la PS100, le CD1a et positifs pour la vimentine, le CD68, le facteur XIIIa.

Diagnostic différentiel

Les proliférations histiocytaires de présentation nodulaire sont à considérer dans les diagnostics différentiels. L'histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker est souvent ulcérée et régresse en général rapidement (en quelques mois). En immunohistochimie, le marquage par la PS100 est positif pour 10 à 20% des cellules. L'histiocytose céphalique bénigne est parfois impossible à distinguer histologiquement d'une forme précoce de XGJ. Cependant, les lésions sont plus planes dans l'histiocytose céphalique bénigne et atteignent la tête et le cou.

Cliniquement, le naevus de Spitz peut être difficile à distinguer. C'est l'examen histologique qui montrera une prolifération de cellules épithélioïdes fusiformes.

Les localisations sous-cutanées et profondes peuvent faire évoquer des tumeurs malignes : rhabdomyosarcome, fibrosarcome et fibrohistiocytome malin. C'est l'examen histologique qui permettra de les distinguer (absence d'atypies nucléaires, de cellules tumorales et peu de mitoses dans le XGJ).

Atteintes extracutanées

La plus fréquente est l'atteinte oculaire. Elle serait présente chez 0,3 à 0,5% des patients présentant un XGJ [1,8]. Il faut noter que dans deux grandes séries récentes de 129 et 174 cas, aucune atteinte oculaire n'est rapportée [6,9]. Dans l'étude de Chang et al., la fréquence est estimée à 0,3% sur une enquête effectuée auprès de 431 dermatologues membres de la Société américaine de dermatologie pédiatrique ayant en moyenne 12 ans de pratique clinique et ayant au moins vu 12 XGJ cutanés [8]. Deux mille trois cent soixante et onze cas de XGJ ont été vus cliniquement dont sept cas avec atteinte oculaire. Il s'agissait d'enfants en moyenne âgés de deux ans avec des XGJ multiples. Parallèlement, 484 ophtalmologistes ont été interrogés : 150 cas ont été rapportés et la présentation la plus commune était l'hyphéma (hémorragie dans la chambre antérieure). La majorité des patients n'étaient pas adressés par un dermatologue et 45% n'avaient pas d'atteinte cutanée. Les patients étaient tous symptomatiques, les signes cliniques devant alerter étaient un œil rouge, douloureux, irrité et une photophobie [8]. Sur le plan clinique, l'atteinte irienne peut se traduire par une tumeur asymptomatique de l'iris, un glaucome unilatéral, un hyphéma spontané, une uvéite, une hétérochromie irienne [1]. Il existe également des atteintes des paupières et très rarement du pôle postérieur et de l'orbite [1]. En conclusion, l'atteinte ophtalmologique est rare ; l'examen ophtalmologique systématique ne paraît pas justifié en l'absence de symptômes évocateurs, sauf en présence des facteurs de risques rapportés par Chang et al. : enfant âgé de moins de deux ans avec XGJ multiples. Dans ce sous-groupe de patients, Hernandez-Martin et al. proposent une consultation ophtalmologique tous les six mois jusqu'à l'âge de deux ans [1].

Les autres atteintes extracutanées sont par ordre de fréquence : pulmonaire, puis hépatique [1]. L'atteinte radiologique pulmonaire met en évidence des opacités arrondies ressemblant à des métastases. Elle peut se traduire cliniquement par une dyspnée. L'atteinte hépatique se traduit en général par une hépatomégalie. D'autres localisations sont rapportées de manière beaucoup plus rare : la rate, le pancréas, le rétropéritoine, le tractus gastro-intestinal, le rein, les gonades, les surrénales, le péricarde, le myocarde, les os, le système nerveux central, les glandes salivaires, la glande parotide et la trachée [1,6,8–11]. La découverte de ces localisations est en général liée à des signes cliniques compressifs en rapport avec la localisation tumorale. Dans la majorité des cas rapportés, l'atteinte cutanée associée est multiple, voire cutanée et sous-cutanée [1,7]. Très rarement, dans ces atteintes viscérales, il n'y a pas d'atteinte cutanée associée et le diagnostic est alors plus difficile [1].

Associations

Il n'y a pas d'hyperlipidémie associée [1].

Il existe une association plus fréquente qu'attendue entre la neurofibromatose de type 1 NF1 et la présence de XGJ (18% des patients atteints de NF1 présenteraient des XGJ) [12]. Sur une série de 14 patients atteints de NF1 et de XGJ, Cambiagli et al. considèrent même que la présence de xanthogranulomes associés à plus de six taches café au lait de plus de 5 mm de diamètre est un bon marqueur de NF1 dans les premières années de vie [13].

Zvulunov et al. ont rapporté un cas associant XGJ, NF1 et leucémie myélonocyttaire juvénile chronique (LMMJC), un cas associant NF1 et LMMJC et trois cas associant NF1 et XGJ [14]. Ils ont calculé le risque d'avoir une leucémie myélonocyttaire chez les patients atteints de NF1 et de XGJ. Pour ce faire, ils ont utilisé le nombre de cas publiés, entre 1955 et 1990, de XGJ, NF1 et LMMJC. Trente cas associant NF1, XGJ et LMMJC ont été retenus. Dix-sept cas associant XGJ et NF1, 12 cas de XGJ et LMMJC et 23 cas de NF1 et LMMJC ont été revus. Une biopsie cutanée n'était pas toujours réalisée. La fréquence d'association NF1 et leucémie myélonocyttaire a été calculée à l'aide d'une base de donnée japonaise. Pour le calcul de la triple association des données démographiques ont été extraites des registres démographiques des États-Unis sur les périodes de 1969 à 1982. Selon leur méthode de calcul, les patients ayant une NF1 et des xanthogranulomes multiples auraient 20 à 30 fois plus de risques de développer une LMMJC que ceux qui ont une NF1 seule [14]. D'après Burgdorf et al. ces résultats statistiques sont à relativiser car la LMMJC est très rare (incidence de 1/2000 à 1/5000 chez les patients atteints de NF1, 2% des leucémies de l'enfant) et seule une étude prospective avec biopsie systématique des lésions cutanées (l'atteinte cutanée spécifique n'est pas rare lors de cette leucémie) permettrait de répondre à cette question [12]. En l'absence de réponse claire, il faut cependant continuer à suivre attentivement les enfants porteurs d'une NF1 et de XGJ.

Pronostic

Il est en général bénin avec une régression chez l'enfant en trois à six ans selon les données de la littérature ; a priori il n'y a pas de régression chez l'adulte [1]. Il peut persister une hyperpigmentation, une atrophie, une anéodermie [15,16]. Des récurrences après exérèse ont été observées [1]. Des cas d'évolution fatale sont rapportés chez des patients présentant des localisations multiples et cela malgré l'utilisation de traitement systémique de type corticothérapie générale à fortes doses, radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs [1,6,7,9].

Le xanthogranulome juvénile en pratique

L'analyse de la littérature permet de proposer une conduite à tenir quant à la surveillance et la réalisation d'examen complémentaires.

En présence d'une lésion unique, une biopsie doit être réalisée si l'aspect clinique n'est pas classique. Un examen clinique attentif doit être effectué. La publication de

Chang et al. n'incite pas à un examen ophtalmologique systématique, mais les signes devant faire consulter en urgence doivent être expliqués aux parents [1,8].

En présence de lésions multiples, chez les enfants de moins de deux ans, un examen ophtalmologique est indiqué tous les six mois jusqu'à deux ans d'après Chang et al. [1,8]. Cela ne dispense pas de prévenir les parents des signes ophtalmologiques devant faire consulter en urgence. L'examen clinique et l'interrogatoire recherchent des éléments pouvant orienter vers le diagnostic de NF1. Des examens complémentaires à la recherche de localisations viscérales sont demandés en fonction des signes d'orientation clinique.

L'apparition de XGJ chez un enfant porteur d'une NF1 incite à effectuer une biopsie pour confirmer le diagnostic. Le risque de survenue d'une LMMJC incite à effectuer une surveillance clinique rapprochée à la recherche d'une hépatosplénomégalie, d'adénopathie et une surveillance de la numération formule sanguine à la recherche d'une monocytose.

Références

- [1] Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:355–67.
- [2] Caputo R, Grimalt R, Gelmetti C, Cottoni F. Unusual aspects of juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:868–70.
- [3] Flaitz C, Allen C, Neville B, Hicks J. Juvenile xanthogranuloma of the oral cavity in children: a clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:345–52.
- [4] Castilla EA, Ormsby A. Adult xanthogranuloma of the vulva: case report and review. *Pathology* 2002;34:86–7.
- [5] Janney CG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Deep juvenile xanthogranuloma. Subcutaneous and intramuscular forms. *Am J Surg Pathol* 1991;15:150–9.
- [6] 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;27:579–93.
- [7] Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC, Kohut G, Dehner LP. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. *J Pediatr* 1996;129:227–37.
- [8] Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intra-ocular juvenile xanthogranuloma: survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:445–9.
- [9] 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.
- [10] Moukassa D, Maurage CA, Fromentin C, Copin MC, Leroy X, Servais B. Xanthogranulome juvénile localisé à la glande parotidienne. *Ann Pathol* 1997;17:113–5.
- [11] Naiman AN, Bouvier R, Colreavy MP, Bellon G, Froehlich P. Tracheal juvenile xanthogranuloma in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1469–72.
- [12] Burgdorf WH, Zelger B. JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol* 2004;21:174–6.
- [13] Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004;21:97–101.
- [14] Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukaemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995;131:904–8.
- [15] Sannier K, Dompormartin A, Gallet B, Comoz F, Labbé D, Penven K, et al. Involution atrophique de xanthogranulome juvénile. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1047–50.
- [16] Prigent F. Anétodermie secondaire au xanthogranulome juvénile. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:291.