

Red Flags in Yellowish Birthmarks: When to Recognize

เกอดพงศ์ เต็มภาคย์

บทนำ

ภาวะหนังเหลือง (xanthodermatoses) โดยเฉพาะเมื่อมีอาการแสดงที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าจากการตรวจร่างกาย สีดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นจากการสะสมของสารต่าง ๆ หลายประเภทภายในผิวหนัง อวัยวะอื่น ๆ และเนื้อเยื่อโดยรอบ

สารที่พบบ่อยที่สุดว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดรอยโรคสีเหลืองคือ ไขมัน ได้แก่ คอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้ยังมีสารจำพวก elastin และบิลิรูบิน รวมถึงสารจากภายนอก (exogenous sources) ที่เป็นสาเหตุทำให้ผิวมีสีเหลืองด้วย สารดังกล่าวจะสะท้อนแสงที่เห็นด้วยตาเปล่า (visible light) ที่ความยาวคลื่น 570-590 นาโนเมตร การสะท้อนแสงที่เห็นด้วยตาเปล่านี้จะทำให้มนุษย์รับรู้ได้ด้วยตาว่า มีสีเหลือง

ในบทความนี้จะได้แสดงตัวอย่างของโรคผิวหนังหลายประเภทที่มีรอยโรคสีเหลืองในเด็กเป็นปานแต่กำเนิดหรือพบในช่วงขวบปีแรกของชีวิตที่แพทย์ผู้ดูแลและกุมารแพทย์ควรรู้จัก

Nevus sebaceous of Jadassohn

เป็นภาวะที่มีการเจริญของก้อนเนื้อวิรูป (hamartoma) ของผิวหนังและส่วนประกอบของผิวหนัง เช่น ต่อมไขมัน ต่อมขน (abortive hair follicles) และต่อมเหงื่อ (ectopic apocrine glands) ทำให้เกิดความผิดปกติของผิวหนังเป็นปื้นหนา ผิวไม่เรียบสีเหลือง พบได้ประมาณร้อยละ 0.1-0.3 ของทารกแรกเกิด¹

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพที่แน่ชัด คาดว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของพันธุกรรมแบบ somatic mosaicism ที่กระตุ้น *HRAS*, *KRAS* gene (mosaic RASopathy) ทำให้เกิดการกระตุ้น RAF-MEK-ERK และ phosphoinositide 3-kinase signaling pathway ส่งผลให้เกิดการสร้างเซลล์ที่ผิดปกติของผิวหนังและส่วนประกอบของผิวหนัง¹

อาการแสดง

ในทารกแรกเกิด รอยโรคมักจะเป็นปื้นแบนราบสีออกแดงส้ม เนื่องจากต่อมไขมันใต้ผิวหนังกระตุ้นด้วยฮอร์โมนจากมารดาที่ตั้งครรภ์ มักพบที่ศีรษะและใบหน้าซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันจำนวนมาก รอยโรคจะมีสีแดงส้มอยู่ประมาณ 3 เดือนรอยโรคจึงจะค่อย ๆ ลดความแดงและไม่นูนหนา จนกระทั่งช่วงที่เข้าสู่วัยรุ่นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคอีกครั้งหนึ่ง รอยโรคจะมีลักษณะเป็นปื้นนูนหนาสีส้มเหลือง ผิวขรุขระ ไม่มีเส้นขนขึ้นในบริเวณนั้น บริเวณลำตัว เยื่อช่องปาก และอวัยวะเพศมักไม่พบรอยโรค

มักพบรอยโรคเพียงอันเดียว แต่จะมีขนาดและความยาวแตกต่างกันได้ซึ่งพบได้ตั้งแต่ขนาดเล็กมากไปจนถึงขนาดใหญ่ครึ่งหนึ่งของใบหน้า

การวินิจฉัย

ใช้อาการแสดงทางคลินิก อาจใช้การตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การวินิจฉัยแยกโรค

- Aplasia cutis congenita (ACC)
- Solitary mastocytoma
- Epidermal nevus
- Juvenile xanthogranuloma
- Seborrheic keratosis

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

พบลักษณะ hyperkeratosis, acanthosis และพบการเพิ่มขึ้นของ sebaceous lobules ถึงร้อยละ 93.5² พบ apocrine glands และ primary hair follicle พบร้อยละ 76.8²

การรักษา

แม้ว่าจะมีความเสี่ยงของการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้องอก หรือเนื้อร้ายจำนวนไม่มากนัก ในปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงหลายประเด็น ได้แก่ ความจำเป็นในการผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อออก อัตราความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นความผิดปกติแบบอื่น ๆ รวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด หรือแม้กระทั่งความเสี่ยงของการใช้ยาระงับความรู้สึกในขณะทำการผ่าตัด

การพิจารณาผ่าตัดควรคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะถ้ามีขนาดใหญ่และมีผลต่อความสวยงาม เช่น มีขนาดใหญ่กว่า 1-1.5 เซนติเมตรที่ศีรษะหรือใบหน้า แม้ว่าการพิจารณาผ่าตัดในเด็กเล็กจะมีความเสี่ยงต่อการใช้ยาระงับความรู้สึก แต่การผ่าตัดก่อนเข้าสู่วัยรุ่นซึ่งรอยโรคจะมีขนาดใหญ่ขึ้นตามอายุอาจทำให้แผลเป็นมีขนาดใหญ่มากขึ้นตามไปด้วยเช่นกัน¹

เนื่องจากพยาธิสภาพเกิดขึ้นในผิวหนังชั้นลึกจึงไม่แนะนำให้ทำเลเซอร์ในการรักษาภาวะนี้ การทำเลเซอร์อาจกำจัดรอยโรคได้ไม่หมดทำให้มีโอกาสเกิดซ้ำได้บ่อย อาจเกิดแผลเป็นที่ผิวมักไม่เรียบบวมทั้งไม่สามารถเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกหรือเนื้อร้ายของผิวหนังด้วย

การดำเนินโรค

รอยโรคมักมีขนาดใหญ่ขึ้น นูนหนาและผิวขรุขระมากขึ้นตามระยะเวลาการดำเนินโรค จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบโอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้องอกทั้งหมดประมาณร้อยละ 25¹ โดยเป็นเนื้องอกไม่ร้าย (benign tumor) มากกว่ามะเร็ง (malignancy) ซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 1¹⁻³

เนื้องอกไม่ร้ายที่พบ ได้แก่ syringocystadenoma papilliferum, trichoblastoma, trichilemmona, sebaceoma, keratoacanthoma โดยพบว่าเป็น trichoblastoma มากที่สุด^{1,2} มะเร็งที่มีพบ ได้แก่ basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, sebaceous carcinoma และ apocrine carcinoma ซึ่งมักมีอาการตอนช่วงเข้าสู่วัยรุ่น⁴

จากการทบทวนวรรณกรรม และผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยจำนวนมากพบความแตกต่างกันของรายงานที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้องอกหรือเนื้อร้าย โดยพบอัตราการเกิดเนื้องอกไม่ร้ายประมาณร้อยละ 0-5.4⁵⁻⁷ อัตราการเกิดมะเร็งประมาณร้อยละ 0-1^{6,8} ซึ่งพบว่า น้อยกว่าการรายงานในอดีตมาก

อาจพบภาวะ nevus sebaceous ที่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ระบบกระดูก (skeletal) และความผิดปกติของตาเป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome⁹⁻¹¹

Benign cephalic histiocytosis (BCH)

เป็นความผิดปกติของผิวหนังรูปแบบหนึ่งของ cutaneous histiocytosis (group of non-Langerhans cell histiocytosis: non-LCH) ที่มีลักษณะพิเศษของอาการแสดงในเด็กทารก

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด

อาการแสดง

พบได้ในเด็กช่วง 3 ปีแรกของชีวิตโดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรก¹² รอยโรคมีลักษณะนูนสีเหลือง น้ำตาล (flat-topped, smooth-surfaced yellow to red-brown papules) ขนาดประมาณ 2-8 มม. มีจำนวนแตกต่างกัน มักพบที่บริเวณแก้มและหน้าผาก สามารถพบได้ที่บริเวณอื่นของร่างกาย ได้แก่ ลำตัว ก้น ต้นขา ต้นแขน¹² พบน้อยที่บริเวณคอ และมักไม่พบที่เยื่อหู (mucosa) ฝ่ามือ ฝ่าเท้า จมูก และหนังศีรษะ¹³ ผู้ป่วยไม่มีอาการเจ็บ ปวด หรือคัน

อาจพบรอยโรคเปลี่ยนแปลงไปเป็น juvenile xanthogranuloma (JXG) ได้^{14,15} เนื่องจากภาวะนี้พบการเปลี่ยนแปลงของ non-Langerhans cell เช่นเดียวกับที่พบในภาวะอื่น ๆ

มีรายงานว่า พบความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย (systemic involvement) ได้ไม่บ่อย ตัวอย่าง เช่น เบาจิต เบาหวาน¹⁶

การวินิจฉัย

ใช้อาการแสดงทางคลินิก อาจใช้การตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ในปัจจุบัน Gianotti F และคณะ¹³ ได้ตั้งเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค ดังนี้

1. อายุที่เริ่มแสดงอาการ (onset of diseases) ภายใน 3 ปีแรกของชีวิต
2. ตำแหน่งรอยโรค มักพบที่บริเวณศีรษะ มักไม่พบรอยโรคที่มือ เท้า เยื่อหู และอวัยวะภายใน
3. สามารถหายได้เอง (spontaneous complete remission)
4. มีลักษณะเป็นตุ่มขนาดเดียวกันและภายในมีเซลล์ histiocytes ที่ย้อม immunohistochemistry ไม่ติด S-100, CD1a

การวินิจฉัยแยกโรค

- Verrucae plana
- Juvenile xanthogranuloma
- Generalized eruptive histiocytoma (GEH)
- Urticaria pigmentosa
- Langerhans cell histiocytosis (LCH)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

พบเซลล์ histiocytes ที่ชั้นหนังแท้ส่วนบน (upper-dermis) และส่วนกลาง (mid-dermis) เป็นจำนวนมาก พบลิ้มโฟไซต์และอีโอซิโนฟิลกระจายตัวอยู่ มีแมโครฟาจ (macrophages) ชนิด monomorphous vacuolated เซลล์ histiocytes จะย้อมติด marker ชนิด CD68 แต่ไม่พบการติด immunohistochemistry staining ของ Langerhans cell เช่น CD1a และ S100

การรักษา

ไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษา เนื่องจากรอยโรคจะค่อย ๆ ลดขนาดลงตามระยะเวลา ในปัจจุบันมีความพยายามในการพัฒนาการรักษา BCH ในรายที่มีจำนวนมากและกระจาย (extensive, progressive BCH) ด้วยการใช้ยาทา 1% rapamycin ointment แต่เป็นเพียงรายงานในผู้ป่วยจำนวนไม่มากเท่านั้น^{17,18}

การดำเนินโรค

อาการแสดงมักดีขึ้นตามระยะเวลา รอยโรคจะค่อย ๆ แบนราบ และกลายเป็นสีน้ำตาลจาง ๆ ในระยะเวลาเป็นหลายเดือนถึงหลายปี

Juvenile xanthogranuloma (JXG)

เป็นรูปแบบหนึ่งของ cutaneous histiocytosis (non-LCH) ที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก¹⁹ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 75 จะมีรอยโรคตั้งแต่อายุ 1 ปีแรกของชีวิต พบได้ลดลงในผู้ใหญ่ซึ่งมักพบในช่วงอายุ 20-30 ปี และมักจะมีรอยโรคเพียงรอยเดียว²⁰

มีรายงานในวรรณกรรมทางการแพทย์จำนวนไม่มากที่พบตั้งแต่แรกคลอด (congenital-type juvenile xanthogranuloma) และมีการดำเนินโรคไม่ได้แตกต่างจากชนิดที่พบในช่วงขวบปีแรกของชีวิต²¹

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่คาดว่า จะเกิดภายหลังได้รับปัจจัยกระตุ้นบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ หรือปัจจัยทางกายภาพที่ทำให้ histiocytes เกิดการรวมตัวกันเป็นกลุ่ม (granulomatous histiocytes reaction)

อาการแสดง

อาการแสดงที่พบเป็นตุ่มนูนสีเหลือง น้ำตาล (dome-shaped, yellow-orange-brown firm papules, nodules) ขนาดประมาณ 5 มม. ถึง 4 ซม. ในระยะแรกอาจมีสีน้ำตาลแดงก่อนที่จะกลายเป็นสีเหลือง อาจพบตุ่มเดี่ยวหรือหลายตุ่ม มักพบที่บริเวณใบหน้า คอและส่วนบนของร่างกาย พบน้อยที่บริเวณด้านข้างของลิ้น เหงือก เยื่อบุช่องปาก เพดานปาก อาจมีลักษณะนูน ขรุขระ ไม่เรียบ และเป็นรอยปุ่ม (umbilicated) ขรุขระ (verrucous) ยื่นออกมา (pedunculated) มักไม่มีอาการเจ็บหรือคัน

นอกจากนี้อาจพบลักษณะที่มีความแตกต่างไปจากปกติ (variants) เช่น giant juvenile xanthogranuloma, atrophic plaque, cutaneous horn และ subcutaneous mass²⁰

รอยโรคบริเวณอื่นนอกเหนือจากผิวหนัง (extracutaneous JXG) ที่พบบ่อยที่สุด คือ ตา ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.3-10 ในเด็กที่มี JXG²² และมักพบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี โดยพบมากที่บริเวณม่านตา (iris) ภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบ ได้แก่ การเกิดเลือดออกในลูกตา (intraocular hemorrhage) ต้อหินและตาบอด ภาวะเลือดออกในม่านตาที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous hyphema) เป็นอาการแสดงที่สำคัญของ iris juvenile xanthogranuloma²³ แม้ว่าจะมี หรือไม่มีภาวะความดันสูงในลูกตา

นอกจากนี้สามารถพบความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ในร่างกายร่วมด้วย (systemic juvenile xanthogranuloma) ได้ประมาณร้อยละ 4 และพบอัตราการเสียชีวิตได้ประมาณร้อยละ 5-10²⁴ ซึ่งพบว่ามีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางหรือภาวะตับวาย (liver failure)²⁴

อาจพบความสัมพันธ์ของ JXG กับ juvenile chronic myelogenous leukemia (JMML)²⁵ ซึ่งภาวะ JMML นี้้อาจพบได้ในผู้ป่วย neurofibromatosis ด้วยเช่นกันโดยพบอุบัติการณ์ประมาณ 1:2,000-1:5,000 แม้ว่าจะพบทั้งสองภาวะนี้ร่วมกันได้น้อยมาก ผู้ป่วยที่มี JXG ร่วมกับ neurofibromatosis จะมีความเสี่ยงที่จะพบภาวะ JMML 20-32 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี neurofibromatosis เพียงอย่างเดียว²³

การวินิจฉัย

ใช้อาการแสดงทางคลินิก อาจใช้การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การวินิจฉัยแยกโรค

- Reticulohistiocytoma (non-LCH histiocytic disorder)
- Langerhans cell histiocytosis (LCH)
- Mastocytoma
- Dermatofibroma
- Xanthoma
- Spitz nevus

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่มีลักษณะจำเพาะโดยจะพบเซลล์ histiocytes จำนวนมากอยู่ที่ชั้นหนังแท้ส่วนบน (superficial dermis) และ rete ridges มีเซลล์ลิมโฟไซต์ เซลล์พลาสมา (plasma cells) และอีโอซิโนฟิลกระจายตัวอยู่ในชั้นหนังแท้ มี foam cells, foreign body giant cells และเซลล์ที่มีลักษณะเฉพาะ ได้แก่ multinucleated giant cell (Touton giant cell) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 85 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ในระยะหลังอาจพบไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) และภาวะเกิดพังผืด (fibrosis) เพิ่มมากขึ้น²⁰

เมื่อย้อม immunohistochemistry staining จะพบการติด CD68, Ki-M1P, anti F Xllla, vimentin และ anti-CD4

การรักษา

รอยโรคส่วนใหญ่ในผู้ป่วยเด็กมักหายไปได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษา การผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อออกจะทำเมื่อมีความจำเป็นเท่านั้น

ในกรณีที่มีรอยโรคในอวัยวะภายในของร่างกาย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด การฉายแสง การให้ยากดภูมิคุ้มกัน ขึ้นกับชนิด อาการแสดงและอวัยวะในที่เกี่ยวข้อง

ควรพิจารณาตรวจตาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะต้อหิน เลือดออกในม่านตาและตาบอด เพื่อพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป^{20,23}

การดำเนินโรค

การดำเนินโรคดี เนื่องจากรอยโรคสามารถค่อย ๆ หายไปได้เองโดยใช้ระยะเวลาประมาณ 3-6 ปี อาจพิจารณาให้การรักษาในกรณีที่มีความกังวลเรื่องความสวยงามหรืออยู่ที่บริเวณอวัยวะที่สำคัญ

สรุป

ปานแต่กำเนิดและรอยโรคหลายประเภทที่มีสีเหลืองที่พบตั้งแต่แรกเกิดถึงช่วงขวบปีแรกของชีวิตมีทั้งชนิดที่มีความผิดปกติจะต้องได้รับการรักษา และชนิดที่สามารถหายไปตัวเอง แต่ต้องตรวจติดตามเพื่อเฝ้าระวังอันตรายจากภาวะที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงไปภายหลัง โรคดังกล่าวมีความสำคัญสำหรับแพทย์ผู้ดูแล หรือกุมารแพทย์ เพื่อให้การวินิจฉัย การตรวจติดตามและให้การรักษาที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Aslam A, Salam A, Griffiths CE, McGrath JA. Naevus sebaceus: a mosaic RASopathy. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 1-6.
2. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Jahan S, et al. Nevus sebaceus: A clinicopathological study of 168 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2016; 55: 193-200.
3. Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, Melnick SJ, Thaller S. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 658-60.
4. Aguayo R, Pallares J, Casanova JM, et al. Squamous cell carcinoma developing in Jadassohn's sebaceous nevus: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1763-8.
5. Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, et al. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 658-60.
6. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 263-8.
7. Chun K, Vazquez M, Sanchez JL. Nevus sebaceus: Clinical outcome and considerations for prophylactic excision. *Int J Dermatol* 1995; 34: 538-41.
8. Domingo J, Helwig EB. Malignant neoplasms associated with nevus sebaceus of Jadassohn. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 545-56.
9. El Ezzi O, de Buys Roessingh AS, Bigorre M, Captier G. Syndromic sebaceous nevus: Current findings. *Int J Dermatol* 2018; 57: 599-604.
10. Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-F Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol* 2019; 94: 227-9.
11. Moody MN, Landau JM, Goldberg LH. Nevus sebaceous revisited. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 15-23.
12. Polat Ekinçi A, Buyukbabani N, Baykal C. Novel clinical observations on benign cephalic histiocytosis in a large series. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 392-7.
13. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Benign cephalic histiocytosis: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 547-50.

14. Lange M, Izycka-swieszewska E, Michajlowski I, Baranska-Rybak W. Benign cephalic histiocytosis. *Cutis* 2015; 95: E15-7.
15. Sidwell RU, Francis N, Slater DN, Mayou SC. Is disseminated juvenile xanthogranulomatosis benign cephalic histiocytosis? *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 40-3.
16. Saez-De-Ocariz M, Lopez-Coreolla E, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Benign cephalic histiocytosis preceding the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 101-2.
17. Effendi RMRA, Rizqandaru T, Yuliasari R, Gondokaryono SP, Diana IA, Dwiyana RF. Successful treatment of non-Langerhans cell histiocytosis with topical rapamycin in two pediatric cases. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 1575-82.
18. Habeshian K, Silverman RA, DeKlotz CMC. Treatment of benign cephalic histiocytosis with topical 1% rapamycin ointment. *Pediatr Dermatol* 2019; 36: 411-3.
19. Oliveira TE, Tarlé RG, Mesquita LAF. Dermoscopy in the diagnosis of juvenile xanthogranuloma. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 138-40.
20. Collie JS, Harper CD, Fillman EP. Juvenile Xanthogranuloma (Nevoxanthoendothelioma, JXG). 2020 Aug 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
21. Oza VS, Stringer T, Campbell C, et al. Congenital-type juvenile xanthogranuloma: A case series and literature review. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 582-7.
22. Pantalón A, Stefanache T, Danciu M, Zurac S, Chiselita D. Iris juvenile xanthogranuloma in an infant spontaneous hyphema and secondary glaucoma. *Rom J Ophthalmol* 2017; 61: 229-36.
23. Meyer P, Graeff E, Kohler C, Munier F, Bruder E. Juvenile xanthogranuloma involving concurrent iris and skin: Clinical, pathological and molecular pathological evaluations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018; 9: 10-3.
24. Haroche J, Ablu O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 571-8.
25. 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.

