

6. ВРОЖДЕННЫЕ НЕВУСЫ

ВРОЖДЕННЫЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Врожденные меланоцитарные невусы — доброкачественные меланоцитарные образования, которые имеются у ребенка при рождении либо, как допускают некоторые авторы, появляются в первые несколько недель жизни. Врожденные невусы считаются одними из наиболее распространенных образований кожи у новорожденных. Термин «поздний врожденный меланоцитарный невус» используют для описания невусов с клиническими и гистологическими признаками врожденных меланоцитарных невусов, которые не проявились клинически при рождении, но обнаружены в первые 2–3 года жизни. Распространенность врожденных меланоцитарных невусов составляет 0,2–2,7 % для образований размером менее 1,5 см в наибольшем измерении и 0,05 % для образований размером более 10 см [1–4]. Большинство врожденных меланоцитарных невусов возникает спорадически, хотя возможна и семейная предрасположенность. Эти меланоцитарные образования, учитывая их частоту, разнообразие внешнего вида и возможное прогностическое значение, могут служить источником трудно разрешимых клинических вопросов. Медицинское значение таких кожных образований у новорожденных состоит в том, что в течение жизни они могут оказаться маркером высокого риска развития злокачественных опухолей, могут быть связаны с редкими синдромами или сами трансформироваться в меланому. Кроме того, если образования небольшого размера чаще всего малозначимы, то крупные невусы служат существенным психотравмирующим фактором для ребенка и несут угрозу развития меланомы, поскольку относительный риск развития меланомы на месте врожденного невуса напрямую зависит от его размера.

С врожденными невусами, особенно гигантскими, ассоциированы некоторые аномалии развития: сколиоз, расщелина позвоночника, атрофия, асимметрия, косолапость, патологическая гипертрофия костей черепа [5, 6]. Кроме того, у пациентов с крупными врожденными меланоцитарными невусами повышен риск развития нейрокожного меланоцитоза, при котором в мягкой и паутинной оболочках головного мозга образуются скопления меланоцитов. Нейрокожный меланоцитоз — редкое врожденное заболевание, характеризующееся присутствием гигантских или множественных меланоцитарных невусов, ассоциированных с доброкаче-

ственными или злокачественными меланоцитарными опухолями ЦНС. Нейрокожный меланоцитоз может встречаться у пациентов как с крупными невусами, так и с множественными врожденными невусами небольшого или среднего размера. У лиц с крупными врожденными невусами, расположенными по задней срединной линии, риск нейрокожного меланоцитоза выше, особенно у пациентов с крупными врожденными и множественными сателлитными невусами [7]. Нейрокожный меланоцитоз может подвергаться злокачественной трансформации с развитием первичной меланомы ЦНС. Даже в отсутствие злокачественной трансформации нейрокожный меланоцитоз может сопровождаться значительной болезненностью, и смерть наступает вследствие гидроцефалии, других проявлений поражения ЦНС.

Врожденные невусы также могут сочетаться с такими образованиями, как «кофе с молоком», невусами слизистых оболочек, фасцикулярной шванномой, липомой, лимфангиомой, капиллярной гемангиомой, фиброзепителиальным туберкулом, эктопическим монгольским пятном, атопическим дерматитом, витилиго, нейролеммой, периневусной телеангиоэктазией, гамартомами хрящей [6, 8, 9]. Также встречаются и внекожные изменения: гипертрофия конечностей, изменения на электроэнцефалограмме, криптокор-

Этиология и патогенез

Этиология врожденных меланоцитарных невусов не известна. Они развиваются и определяются внутриутробно между 5-й и 24-й неделей беременности. Одна из значимых теорий дифференцировки меланоцитов состоит в следующем. Нервная трубка развивается на ранних этапах эмбриогенеза. Меланобласты мигрируют из нервного гребня вдоль мягкой и паутинной оболочек в эмбриональную дерму. Из эмбриональной дермы предшественники меланоцитов мигрируют в эпидермис, где они дифференцируются, превращаясь в дендритные меланоциты.

Врожденные меланоцитарные невусы несут соматические мутации либо в кодоне Q61 гена *NRAS*, либо в кодоне V600 гена *BRAF*. Следует отдельно отметить, что в гигантских врожденных невусах и очагах нейрокожного меланоцитоза наблюдается высокая частота мутаций *NRAS* [10–12]. В ряде исследований установлено, что мутация *NRAS* Q61 присутствует в новообразованиях ЦНС и кожи, а у пациентов со множественными образованиями кожи наблюдается такая же мутация в каждом образовании. Эти данные подтверждают существование нескольких путей меланоцитарного туморо-

неза. Мутации *NRAS*, возможно, обуславливают более сильный сигнал к росту или развитию различных последствий в процессе эмбриогенеза по сравнению с мутациями *BRAF*. С другой стороны, мутации *BRAF* больше распространены во врожденных невусах небольшого и среднего размера и связаны с более доброкачественным клиническим течением.

В одном исследовании установлено, что у некоторых пациентов с нейрокожным меланозом имелись мутации *BRAF V600E*, а не *NRAS Q61* [13]. Кроме того, соматический мозаицизм мутации *BRAF V600E* также был ассоциирован с наличием гигантских врожденных невусов. В этом же исследовании показано, что во врожденных невусах с мутацией *BRAF V600E* было больше дермальных/подкожных узелков и меньше выражен гипертрихоз по сравнению с невусами с мутацией *NRAS Q61*. В целом авторы пришли к выводу, что мутации *NRAS* не следует считать исключительно характерными для гигантских врожденных невусов или нейрокожного меланоза, а мутации гена *BRAF* нельзя считать ответственными за более доброкачественное течение заболевания [13].

Клинические проявления

Внешний вид врожденных невусов меняется с возрастом. При рождении эти образования могут иметь вид слегка пигментированных пятен, которые иногда похожи на пятна «кофе с молоком». Обычно они небольшие, овальной формы, бывают круглые, линейные, криволинейные, географического вида [14, 15]. Встречаются множественные образования, которые располагаются в одной анатомической области, образуя прерывистое очертание с географическими контурами или располагаясь беспорядочно. Эти образования могут измениться в течение первых лет жизни, их внешний вид весьма разнообразен. Часто изменение заключается в появлении уплощенных или приподнятых небольших темно-коричневых пятен либо папул на фоне первичного образования. Эти изменения могут оставаться статичными в течение всей жизни. Типичный вид зрелых врожденных невусов — пигментная коричневая бляшка с правильными ровными четкими контурами. В длительно существующих невусах в бляшке или на фоне бородавчатых изменений могут появляться терминальные волосы. Результаты некоторых исследований указывают на то, что врожденные невусы с возрастом могут терять пигмент [16]. Врожденные невусы волосистой части головы склонны постепенно светлеть и со временем регрессировать. Врожденные невусы среднего или крупного размера на волосистой части головы могут подвергаться полной или почти полной самопроизвольной редукции [17, 18].

Врожденные невусы могут появляться практически в любой анатомической области, в т. ч. в области рта, ладоней и стоп, а также ногтей. Образования, расположенные в полости рта или ногтевом ложе, имеют вид пятен. С другой стороны, в невусах, расположенных на волосистой части головы, часто имеется центральный участок, отличающийся оттенком или цветом от периферической зоны.

Для классификации врожденных меланоцитарных невусов используется несколько подходов. Чаще всего меланоцитарные невусы классифицируют по размеру (малые, средние и крупные/гигантские) [19]; малыми считаются врожденные невусы менее 1,5 см, средними — 1,5–19,0 см, крупными — более 20 см (размер определяется в наибольшем измерении в зрелом возрасте). Относительно различия между крупными и гигантскими врожденными невусами идет много споров [20]. Термин «гигантский врожденный невус» иногда используют в отношении невусов, занимающих крупные сегменты тела. Однако некоторые авторы считают гигантскими врожденные невусы размером более 20 см или занимающие более 20 см на поверхности тела [21–23]. В данной главе мы будем использовать описанную выше классификацию [19].

Малые и средние врожденные невусы. Эти невусы обычно светло-коричневого или коричневого цвета, овальной формы и с четкими границами. Со временем поверхность этих невусов может стать бугристой или может появиться гипертрихоз. Риск развития меланомы в этих невусах в течение жизни составляет менее 1%. Если же меланома развивается, то, как правило, после периода полового созревания [9, 16, 24–26]. Меланомы в малых и средних врожденных невусах возникают преимущественно в дермо-эпидермальном соединении и по периферии врожденного невуса. Развитие меланомы сопровождается клиническими морфологическими изменениями, которые легко заметны и пациентам, и врачам [27].

Гигантские врожденные меланоцитарные невусы. Эти невусы всегда присутствуют с рождения, однако некоторые врожденные невусы визуализируются в первые годы жизни — так называемые поздние невусы. Гигантские врожденные меланоцитарные невусы могут занимать большие участки поверхности кожи, чаще всего на туловище, затем по частоте локализации следуют конечности, голова и шея [28]. Во многих случаях клиническая картина меняется с возрастом. Светло-коричневое плоское образование, имеющееся при рождении, может развиваться месяцы и годы с появлением участков гиперпигментации, пестрой окраски, гипертрихоза, эрозии или изъязвления, бородавчатой поверхности, узелков, обычно обусловленных нейротизацией (см. далее описание гистологической картины). У большинства пациентов с гигантскими врожденными меланоцитарными невусами также определяются солитарные или множественные сателлитные невусы, связанные с ними и рассредоточенные на конечностях, туловище, голове и шее.

Абсолютный риск развития меланомы в гигантских врожденных невусах составляет около 2–5% в течение жизни, о чем свидетельствуют результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований со значительным периодом наблюдения [26]. Примерно половина этих меланом возникает в первые 5 лет жизни. Обычно они развиваются в глубоких отделах дермы или даже в гиподерме, затрудняя раннюю диагностику [29, 30]. Количество сателлитных невусов не считается

фактором повышенного риска развития меланомы кожи, но наличие более 20 сателлитных образований повышает риск нейрокожного меланозита и меланомы ЦНС. Установлена связь с гигантскими врожденными невусами таких злокачественных опухолей, как липосаркома, рабдомиосаркома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов [31].

МЕЛАНОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВРОЖДЕННЫМ МЕЛАНОЦИТАРНЫМ НЕВУСОМ

Риск развития меланомы у пациентов с врожденными меланоцитарными невусами повышается с увеличением размера невуса. Рассматривая злокачественную трансформацию, необходимо учитывать различия между малыми и крупными врожденными меланоцитарными невусами. Этот риск составляет от 1,1 до 45 % [21, 32–35]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что риск развития меланомы составляет 2,8–8,5 %. Риск трансформации малых врожденных невусов точно не определен. Считается, что он составляет 0–5 %, а крупных или гигантских врожденных невусов — 4,5–10,0 %. В крупных врожденных меланоцитарных невусах меланома обычно развивается ниже области дермо-эпидермального соединения или внекожно (например, в ЦНС, ЖКТ или забрюшинном пространстве), как правило, в первые 10 лет жизни. У таких пациентов меланома чаще всего начинается в глубоких отделах дермы или в гиподерме, т. е. она представляет собой пальпируемый глубокий узел.

Как уже упоминалось выше, с врожденными невусами помимо меланомы ассоциировано развитие таких опухолей, как рабдомиосаркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов и других сарком [6, 9, 36–38].

Клинически злокачественная трансформация может проявляться усилением пигментации, ускорением роста, изменением формы, появлением узелков, болью, изъязвлением с кровоточивостью или без нее, зудом. Однако многие из этих признаков также сопутствуют и доброкачественному течению врожденных невусов [24]. Трансформация может наблюдаться и позже в течение жизни, что подчеркивает значимость долгосрочного диспансерного наблюдения даже после радикального хирургического вмешательства.

Гистопатология

Врожденные меланоцитарные невусы могут быть пограничными, смешанными или внутридермальными в зависимости от фазы развития, в которой они были иссечены. Врожденные невусы характеризуются переменными признаками. В ряде случаев гистологическая картина идентична таковой у обычного приобретенного варианта, поскольку некоторые признаки, характерные для врожденных невусов, также могут наблюдаться и в некоторых приобретенных меланоцитарных невусах. Следует отметить, что встречаются врожденные невусы,

в которых отсутствуют гистологические признаки свидетельствующие об их врожденном происхождении. Некоторые малые врожденные невусы гистологически не отличаются от обычных приобретенных меланоцитарных невусов [2, 39, 40]. Также доказано, что во врожденных меланоцитарных невусах у младенцев характер распределения меланоцитов и глубина меланоцитарной пролиферации окончательно формируются довольно рано.

Пограничные врожденные невусы встречаются редко. Как правило, это небольшие образования у новорожденных. В некоторых случаях пограничные врожденные невусы характеризуются выраженной гиперплазией меланоцитов в эпидермисе и эпителии придатков. Подобные пограничные невусы чаще обнаруживаются после рождения и клинически имеют вид мелких коричневых пятен. Чаще врожденные невусы бывают смешанными или внутридермальными. При малом увеличении врожденные меланоцитарные невусы, как правило, симметричны. Дермальный компонент клиновидной формы или блюдцеобразный. Если присутствует пограничный компонент, он обычно имеет четкие контуры с гнездами меланоцитов, расположенными по краям и в основании эпидермальных гребней. Гнезда относительно одинаковы по размеру и форме. Меланоциты, как правило, мелкие или среднего размера, мономорфные. Один из наиболее часто встречающихся признаков атипии, влекущий диагностические ошибки, — это присутствие ленточной меланоцитарной пролиферации, которая может сопровождаться (хотя не всегда) вариативностью размера и формы меланоцитарных гнезд и точной атипией. Пограничный компонент врожденных невусов, особенно у пациентов моложе 10 лет в определенных анатомических областях (например, волосистой части головы), может содержать крупные гнезда меланоцитов различного размера и формы, распределенные неравномерно. В некоторых участках разрозненные меланоциты преобладают над гнездами. Меланоциты могут быть крупными, с небольшой степенью плеоморфизма. Из-за подобных изменений врожденные невусы иногда ошибочно интерпретируются как меланома. Однако подобные изменения в врожденных невусах наблюдаются в центре образования, тогда как большинство меланом, развивающихся в эпидермисе над врожденным невусом, распространяется за пределы дермального компонента.

При смешанных врожденных невусах в дерме помимо пограничного компонента имеются меланоциты, которые склонны группироваться в гнезда. Меланоциты, как правило, крупнее в поверхностной части дермы, мономорфны со скудной цитоплазмой с созреванием от поверхностной части образования в глубокие отделы с постепенным уменьшением размера гнезд и отдельно расположенных меланоцитов по мере погружения в дерму. С увеличением глубины обычно наблюдается меньшая скученность меланоцитов, большая степень их рассеяния между пучками коллагена. Во врожденных невусах иногда определяются единичные фигуры

меланом, которые располагаются в поверхностной части образования.

Врожденные меланоцитарные невусы достигают нижнего края дермы с характерным периваскулярным, перидексалным или периневральным распределением. Однако скопления меланоцитов можно обнаружить далеко от основного образования в дерме, что придает образованию пятнистый характер. В некоторых случаях меланоциты расположены преимущественно вокруг эккринных протоков в виде гнезд или разрозненных меланоцитов (обычно вокруг наружной части протока или в его интрадермальной части).

Дермальный компонент может достигать подкожной жировой клетчатки. В таких случаях меланоциты распространяются вдоль фиброзных перегородок гиподермы, а иногда инфильтрируют жировые дольки наподобие диффузной нейрофибromы. Присутствие разрозненных единичных меланоцитов, инфильтрирующих подкожную жировую клетчатку, — патогномоничный признак врожденной природы образования. В некоторых гигантских врожденных невусах меланоциты достигают фасции и скелетной мышцы.

В преимущественно внутридермальных врожденных невусах часто наблюдается зона интактной дермы, отделяющая дермальные меланоциты от расположенного над ними эпидермиса, хотя нередко удается обнаружить пограничные меланоциты с лентигоидным ростом. Иногда встречаются пигментированные дермальные меланоциты, при этом типично уменьшение или отсутствие пигмента в более глубоких частях образования. Для врожденных невусов характерно распространение меланоцитов между пучками коллагена дермы в виде ровных рядов. В основании образования можно обнаружить веретеновидные меланоциты и нейроидные элементы. Волосистая часть головы — это анатомическая область, в которой нейроидные элементы имеют сходство с гистологической картиной нейрофибromы.

В некоторых врожденных невусах определяют пигментированные меланоциты, расположенные в области воронки волосяного фолликула и в дольках сальных желез, наружном эпителиальном влагалище волосяного фолликула, эпителии эккринных желез и мышце, поднимающей волос. В целом считается, что обнаружение меланоцитов в сальных железах, нервах и кровеносных сосудах в глубине сетчатого слоя дермы специфично для врожденного образования. Присутствие большого количества волосяных фолликулов в образовании обычно свидетельствует о врожденном происхождении невуса. Возможно интраэпидермальное педжетоидное распространение меланоцитов, особенно у детей первого года жизни. В педжетоидных клетках, как правило, отсутствует либо слабо выражена клеточная атипия; они расположены соответственно центру образования (на уровне гнездного пограничного компонента) и ограничены нижней половиной эпидермиса в отличие от меланомы, когда педжетоидный рост наблюдается в виде латерального распространения за пределы гнездных участков [41–43].

ТАБЛИЦА 6.1. Гистологические признаки врожденного меланоцитарного невуса

• Присутствие меланоцитов в нижней трети дермы и в подкожной жировой клетчатке
• Меланоциты распределяются между пучками коллагена сетчатого слоя дермы в виде отдельно расположенных клеток или тяжей
• Меланоциты распространяются вдоль и внутри волосяных фолликулов, сальных желез, потовых желез, сосудистых стенок и нервов
• Периваскулярное и перифолликулярное распределение меланоцитов напоминает картину воспалительного дерматоза
• Мышцы, поднимающие волос, могут быть увеличены в размере и инфильтрированы меланоцитами

Дифференциальный диагноз

Диагностика врожденного невуса обычно не представляет затруднений, особенно при наличии всех гистологических признаков, таких как четкость контуров; однообразие меланоцитарных гнезд в эпидермисе, расположенных на одинаковом расстоянии друг от друга; присутствие разрозненных меланоцитов, которые созревают по направлению к глубокой части образования; окруженные меланоцитами сосуды и придатковые структуры, а также распределение меланоцитов среди пучков коллагена. Однако эти гистопатологические признаки не всегда выражены отчетливо. Возможны ошибки, связанные с присутствием интраэпидермальной лентигоидной меланоцитарной пролиферации, педжетоидного распространения меланоцитов и пролиферативных узелков.

Самое важное в дифференциальной диагностике врожденных невусов — это исключение меланомы. Меланомы, которые развиваются из малых и средних врожденных невусов, обычно возникают после полового созревания и, как правило, на периферической части существующего невуса. Большинство таких меланом имеет интраэпидермальное происхождение (явно выраженный компонент *in situ*). Как правило, это меланома обычного типа (поверхностно распространяющаяся) [36]. Как отмечалось выше, педжетоидные изменения могут возникать и во врожденных невусах, особенно у новорожденных и маленьких детей. В отличие от меланомы изолированные клетки занимают нижнюю часть эпидермиса и характеризуются слабой атипией.

Меланома, развивающаяся в гигантских врожденных невусах, морфологически отличается от меланомы в малых и средних врожденных невусах, поскольку большинство таких меланом внутридермальные без явного внутриэпидермального компонента. Меланомы в гигантских врожденных невусах представлены когезивными узелками, которые хорошо различимы и четко ограничены от окружающего невуса. В этих узелках заметно более высокая клеточность, узелки образованы

эпителиоидными меланоцитами, часто с выраженным ядерным плеоморфизмом и патологическими фигурами митозов. Злокачественные меланоциты также могут быть веретеновидными или мелкими и круглыми. Кроме того, дермальные узелки меланомы механически смещают прилежащие меланоциты врожденного невуса. Доброкачественные пролиферативные узелки, напротив, меньшего размера, а клетки смешаны с окружающими меланоцитами.

Невоидная меланома может иметь сходство со смешанным или с внутридермальным меланоцитарным невусом с признаками врожденного невуса. Определенные морфологические изменения должны вызывать подозрение на невоидную меланому, прежде всего асимметрия и выраженная клеточность. При большом увеличении меланоциты невоидной меланомы характеризуются высокой степенью клеточной атипии с умеренным плеоморфизмом, гиперхромией ядер, наличием хорошо заметных ядрышек, пылевидной пигментацией цитоплазмы и отсутствием созревания меланоцитов в дерме. В пользу невоидной меланомы также свидетельствует присутствие фигур митозов (в т. ч. патологических) в глубокой части образования.

Значимость дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных невусов очевидна. Однако, как показано ранее, гистологические признаки врожденных невусов также можно обнаружить и в некоторых приобретенных невусах. Довольно большое количество приобретенных невусов, возникающих у младенцев, имеют гистологические признаки, встречающиеся во врожденных невусах, а некоторые врожденные невусы не имеют гистологических признаков, указывающих на их врожденное происхождение. Диагноз следует ставить с учетом следующих важных сведений: наличие невуса при рождении; присутствие меланоцитов в нижних третях дермы и гиподерме; организация меланоцитов в виде изолированных элементов или одиночных линий среди пучков коллагена в сетчатом слое дермы; инфильтрация салных желез, мышц, поднимающих волосы, потовых желез и лимфатических сосудов; присутствие меланоцитов вокруг сосудов, фолликулов и потовых желез.

Имеет значение дифференциальная диагностика врожденных и диспластических невусов. Гистологическая картина врожденных невусов (смешанных и пограничных) может напоминать диспластические невусы, что затрудняет их дифференциальную диагностику. В одном исследовании установлено, что почти 8,3 % смешанных диспластических невусов могут иметь признаки, свойственные врожденным невусам [44]. Во врожденных невусах могут присутствовать пограничные гнезда неправильной формы, сливающиеся между собой и соединяющие эпидермальные гребни, возможны лентигинозная гиперплазия, распространение пограничного компонента за пределы дермального (феномен образования «плеч») и разнообразное проявление клеточной атипии. Следует учитывать, что ни один из этих признаков сам по себе не свидетельствует о дисплазии или врожденном невусе с диспластически-

ми признаками. Их всегда следует интерпретировать с учетом клинической картины. Интерпретация невуса как врожденного с диспластическими признаками или как истинно диспластического невуса с признаками врожденного невуса в некоторых случаях довольно субъективна.

Гистологические варианты

Рецидивирующий врожденный невус с признаками псевдомеланомы

Описаны случаи, когда в участке предшествующей биопсии врожденного невуса появляется неравномерная пигментация, которая клинически может создать впечатление меланомы. Гистологически в рецидивирующих врожденных невусах наблюдается неравномерная внутриэпидермальная меланоцитарная пролиферация, ограниченная участком над зоной рубца с некоторой сглаженностью эпидермальных гребней. Обычно отмечается минимальная клеточная атипия. Меланоциты можно обнаружить и выше дермо-эпидермального соединения (педжетоидное распространение), но в нижней половине эпидермиса. В этих случаях невус в зоне рубца или в периферических отделах имеется в виде остатка резидуального невуса, если этот невус не был удален полностью. Крайне важно знать о том, что в данном анатомическом участке ранее выполняли биопсию. Это позволяет правильно оценить имеющееся образование, отличить невус от меланомы и, соответственно, установить правильный диагноз рецидивирующего/персистирующего врожденного невуса.

ВРОЖДЕННЫЙ НЕВУС С НЕЙРОФИБРОМАТОЗНЫМИ ПРИЗНАКАМИ

В некоторых врожденных невусах меланоцитарные элементы приобретают гистологический вид нейрофибромы [45–48]. Кроме того, у пациентов с врожденными меланоцитарными невусами может наблюдаться нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1). Гигантские пигментные невусы обнаружены почти у 5 % пациентов с НФ-1 [49, 50]. Такое сочетание можно объяснить тем фактом, что и меланоциты, и шванновские клетки развиваются из нервного гребня. Вместе с тем следует отметить, что НФ — аутосомно-доминантное заболевание, тогда как врожденные невусы характеризуются многофакторным наследованием.

Гистологически в меланоцитах определяется нейроидная дифференцировка, характеризующаяся веретеновидными волнистыми ядрами с суживающимися концами, они окружены нежной фибриллярной фиброзной стромой и образуют невусные структуры, похожие на нейроидные трубки и тельца Мейсснера. Кроме того, отмечаются пластообразная организация, присутствие тучных клеток и нейроидноподобных телец Верокаа. Гистологическое дифференцирование врожденных невусов с нейронными признаками и нейрофибромы может пред-

ставлять существенные трудности. Иногда для уточнения диагноза необходимо ИГХ-исследование. Еще больше осложняет данный вопрос то, что в нейрофибромах, особенно связанных с НФ-1, иногда определяется меланин и экспрессия меланоцитарных маркеров [51].

ВРОЖДЕННЫЙ ГОЛУБОЙ НЕВУС

Врожденный голубой невус встречается редко. Характерная локализация — волосистая часть головы и лицо. Это крупные образования, способные к агрессивному росту с распространением на кости черепа и твердую мозговую оболочку. Некоторые образования являются поверхностными [52, 53], иногда на их месте развивается меланома. Гистологически врожденный голубой невус может приобретать вид обычного или клеточного голубого невуса (см. гл. 3). В невусах с веретеновидными или эпителиоидными клетками наблюдается инфильтрация этими клетками глубоких частей сетчатого слоя дермы, причем веретеновидные и эпителиоидные клетки часто сочетаются с обычными меланоцитами или нейроидными элементами (комбинированный невус).

ВРОЖДЕННЫЙ НЕВУС ШПИЦ

Врожденный невус Шпиц встречается крайне редко. Описано лишь несколько спорадических случаев [54, 55]. Гистологически врожденный невус Шпиц характеризуется теми же признаками, что и приобретенный, а именно наличием крупных эпителиоидных или веретеновидных меланоцитов с обильной цитоплазмой, четкими контурами, различным количеством многоядерных меланоцитов, нисходящим созреванием меланоцитов, рассеянными отдельными меланоцитами и гнездами над дермо-эпидермальным соединением в смешанных невусах, присутствием меланоцитов в глубокой части эпителиальных структур придатков [56–58]. В некоторых случаях определяются гистологические признаки, позволяющие подтвердить врожденную природу невуса, такие как ангиоцентричность, склонность к инфильтрации придатков, распространение меланоцитов между пучками коллагена, вариабельность размера и формы гнезд.

ВРОЖДЕННЫЙ НЕВУС С ПРИЗНАКАМИ ДИСПЛАЗИИ

Как уже упоминалось ранее, во врожденных невусах иногда присутствует внутриэпидермальный компонент с признаками, характерными для диспластических невусов. Среди них лентигинозная пролиферация меланоцитов, слабая или тяжелая клеточная атипия, вариабельность размеров пограничных гнезд, слияние гнезд, пластинчатая фиброплазия, в некоторых случаях наблюдается диффузная пролиферация меланоцитов в эпидермисе. Такие невусы мы называем врожденными невусами с признаками дисплазии. Кроме того, в дис-

пластических невусах можно обнаружить гистологические признаки врожденного происхождения. Как показали результаты исследований, до 8,3 % смешанных диспластических невусов имеют признаки врожденного происхождения [44].

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ УЗЕЛКИ ВО ВРОЖДЕННЫХ НЕВУСАХ

Пролиферативные узелки представляют собой обособленные узловые пролиферации в дерме, которые особенно характерны для гигантских врожденных невусов, но встречаются и в образованиях небольшого размера. Эти узелки присутствуют с рождения или появляются вновь в виде пигментных папул в невусе у младенцев либо в раннем детском возрасте. Появление узелков в подростковом и зрелом возрасте встречается редко, но все же возможно. Данных о частоте появления пролиферативных узелков немного, однако в некоторых публикациях сообщается о том, что они возникают в 2,9–19,0 % врожденных невусов [9, 59, 60]. Клиническая картина пролиферативных узелков разнообразна. Если они определяются клинически, то, как правило, это мягкие узелки, возникающие *de novo* в уже существующем врожденном невусе. Обычно они растут медленно и, достигая определенного размера, как правило, прекращают дальнейший рост. В некоторых случаях, особенно у новорожденных, в пролиферативных узелках появляютсястораживающие клинические признаки, такие как быстрый рост, кровоточивость и изъязвление [61, 62]. В этих случаях нередко возникает подозрение на меланому. Несмотря на столь тревожные клинические и гистологические проявления, пролиферативные узелки часто прекращают рост, а иногда самопроизвольно регрессируют [63, 64]. Биологическое поведение пролиферативных узелков, возникающих во врожденных невусах, ничем не примечательно: большинство из них прекращает рост, достигнув определенного размера, и с возрастом подвергается инволюции/регрессии [64].

Гистопатология

Пролиферативные узелки образованы популяцией меланоцитов в сетчатом слое дермы с четкими контурами при малом увеличении, что отличает их от прилежащих структур меланоцитарного невуса. Большинство пролиферативных узелков небольшого размера, хотя иногда они достигают нескольких сантиметров в диаметре. Плотность меланоцитов в пролиферативных узелках иная, чем в невусе. При большом увеличении в пролиферативных узелках граница между крупными меланоцитами узелка и мелкими доброкачественными меланоцитами невуса постепенно стирается, т. е. меланоциты пролиферативных узелков перемешиваются с окружающими их меланоцитами невуса. В пролиферативных узелках можно обнаружить признаки атипии, в т. ч. меланоциты с хорошо заметными ядрышками, повышенную клеточность по сравнению с прилежащим

невусом, очаги кровоизлияний и изъязвление. Кроме того, в некоторых случаях определяются хромосомные aberrации. В атипичных пролиферативных узелках удается обнаружить высокую скорость пролиферации путем окрашивания с антителами к Ki-67 и обнаружения экспрессии bcl-2 и p53. Однако, по данным литературы, эти узелки характеризуются доброкачественным течением.

В некоторых пролиферативных узелках присутствует популяция внутриэпидермальных меланоцитов, которая часто встречается в зоне над пролиферативным узелком. Такая картина похожа на псевдомеланомную внутриэпидермальную пролиферацию во врожденных невусах у молодых пациентов. Меланоциты группируются в сливающиеся гнезда неправильной формы в области дермо-эпидермальной границы. Также в эпидермисе определяются разрозненные меланоциты. В редких случаях, особенно у молодых пациентов, может наблюдаться атипичная меланокитарная пролиферация в эпидермисе с педжетоидным распространением меланоцитов выше дермо-эпидермального соединения. Такая пролиферация не связана с пролиферативным узелком как таковым, однако подобные изменения заставляют думать о возможной меланоме.

Гистологические варианты

Прролиферативные узелки с эпителиоидными меланоцитами

Подобный паттерн чаще всего встречается у новорожденных. Однако его можно обнаружить и в последующие годы жизни. Клинически эти узелки определяются в гигантских врожденных невусах, причем их появление сопровождается такими настораживающими признаками, как изъязвление, множественность и быстрый рост.

Гистологически меланоциты в узелках гиперклеточны по сравнению с основным образованием, однако очагово смешиваются с окружающими меланоцитами невуса. Это крупные меланоциты, которые могут быть обильно пигментированы и преимущественно представлены эпителиоидными клетками, что создает картину слабой клеточной атипии и минимального плеоморфизма. Цитоплазма эпителиоидных меланоцитов обильная и эозинофильная; при наличии пигмента его распределение неравномерное. Митотическая активность, как правило, низкая ($< 1/\text{мм}^2$), однако в некоторых случаях определяются многочисленные митозы, особенно у очень молодых пациентов. В эпидермисе над узелками можно обнаружить меланоциты и мелкие гнезда. В некоторых случаях узелки способны распространяться в верхние слои гиподермы, смещая соседние структуры, их контуры четкие. Иногда узелки имеют неровные инфильтративные края. Для того чтобы отличить узелки от меланомы, гистологическую картину необходимо сопоставить с клиническими данными. Так, у новорожденных детей с гигантскими врожденными невусами наиболее вероятно, что любые узелки представляют собой не меланому, а именно пролиферативные узелки. Вместе с тем в редких случаях мела-

номы могут возникать у новорожденных. Как показывает наш опыт, именно во внутриэпидермальных меланоме возникающих в гигантских врожденных невусах, определяется достаточно выраженная клеточная атипия. Признаками, свидетельствующими в пользу меланомы, служат резкая демаркация узелка, отсутствие созревания, патологические фигуры митозов. Меланоме также следует заподозрить, если признаки, характерные для пролиферативных узелков, аномально выражены. Например, присутствие крупных зон некроза, крайняя степень атипии меланоцитов, многочисленные митозы. Полезным может быть ИГХ-исследование, поскольку в пролиферативных узелках определяется либо диффузное окрашивание с антителами к HMB-45, либо только положительное окрашивание клеток наиболее поверхностных отделов.

Прролиферативные узелки с мелко-кругло-синеклеточными признаками

Этот вариант образован популяцией плотно организованных в пласты мелких круглых синих клеток с очень грубым хроматином, незаметными ядрышками и обильной цитоплазмой. В некоторых случаях определяются эктазированные кровеносные сосуды. Ряд образований может гистологически имитировать лимфому или даже клеток Меркеля. Как показывает наш опыт, этот вариант редко характеризуется высокой митотической активностью, особенно у молодых пациентов и новорожденных. Отличие от меланомы основано на отсутствии ядерного плеоморфизма и присутствии созревания по периферии узелка. В случаях с большим числом митозов эти узелки трудно отличить от меланомы, однако, как уже отмечалось, следует учитывать клинические данные. В пользу меланомы свидетельствуют прежде всего такие признаки, как плеоморфизм и высокая митотическая активность с патологическими фигурами митозов, а также присутствие некроза. Кроме того, крупные и сплюснутые расположенные узелки наиболее характерны для меланомы, тогда как мелкие четко отграниченные поверхностные скопления мелких и круглых меланоцитов чаще всего имеют доброкачественное течение.

Прролиферативные узелки со шпикоидным строением

Этот вариант характеризуется присутствием узелков с признаками невуса Шпиз в виде мономорфной популяции эпителиоидных меланоцитов. Меланоциты, как правило, атипичны (крупные ядра и выраженные ядрышки), но однородны по размеру и форме. В некоторых случаях меланоциты характеризуются чрезвычайно выраженной клеточной атипией и представлены эпителиоидными клетками с крупными гиперхромными ядрами и конденсированным хроматином. Иногда определяются рассеянные фигуры митозов, которые, как правило, расположены поверхностно. В таких случаях узелки четко отграничены от невуса, а иногда вокруг них имеется тонкий слой коллагена. Дифференцирование меланомой может представлять трудную задачу, особенно при наличии клеточной атипии. Как показывает

опыт, небольшое число митозов, мономорфная популяция эпителиоидных меланоцитов и четкие контуры узелков свидетельствуют в пользу пролиферативного узелка. С другой стороны, в клетках меланомы содержание цитоплазмы может быть различным — от клеток с обильной цитоплазмой до клеток с тонким контуром ядерной цитоплазмы или просто с «голыми» ядрами.

Дифференциальная диагностика внутридермальной меланомы и пролиферативного узелка

Отличить пролиферативные узелки во врожденных невусах от меланомы, возникающей во врожденных невусах, иногда бывает достаточно сложно. Меланомы исключительно редко возникают в дерме во врожденных невусах у детей, хотя в литературе описано несколько случаев [65–69]. Важно помнить, что крупные доброкачественные пролиферативные узелки, возникающие в среднем или крупном врожденном невусе, встречаются намного чаще, чем меланома аналогичной локализации. Таким образом, статистически более вероятно, что узелок в центре врожденного невуса будет доброкачественным как у детей, так и у взрослых. В равной мере это справедливо и для очень юных пациентов (< 2 лет), у которых доброкачественные узелки могут характеризоваться выраженной клеточной атипией и очень высокой скоростью митозов (атипичные пролиферативные узелки). Имея дело с материалом, полученным от молодых пациентов, патологу не следует давать категорическое заключение о меланоме, несмотря на выраженные признаки атипии. В пролиферативных узелках пациентов старше 2 лет обычно наблюдается низкая митотическая активность, тогда как в меланоме, развивающейся в дермальной части невуса, определяются очевидные фигуры митозов, в том числе патологические. Этот признак в пролиферативных узелках не наблюдается. Многие гистологические признаки, типичные для меланомы, также встречаются в пролиферативных узелках. Это большое число митозов, пласты крупных атипичных меланоцитов с эпителиоидной морфологией, ядерная атипия и некрозы. Диагностика еще больше осложняется тем, что во врожденных невусах могут определяться внутриэпидермальные разрозненные меланоциты, что имитирует картину меланомы *in situ* (см. выше). Еще один факт, затрудняющий диагностику, состоит в том, что клинически пролиферативные узелки иногда сопровождаются появлением таких настораживающих признаков, как быстрый рост, изменение цвета или формы, изъязвление, которые заставляют думать о меланоме [61, 63].

Гистологически в пролиферативных узелках можно обнаружить самые разные паттерны, включая экспансивный рост эпителиоидных меланоцитов с небольшим количеством фигур митозов, мелко-кругло-синеклеточный вариант с многочисленными фигурами митозов, вариант типа голубого невуса, типа невоидной меланомы и т. д. (см. выше). Проллиферативные узелки, образованные эпителиоидными клетками, характеризуются четкой демаркацией, низкой митотической активностью, а также слабой или умеренной ядерной атипией. Этот ва-

риант нетрудно отличить от меланомы, причем в нашей практике он встречался чаще всего. Мелко-кругло-синеклеточный вариант, наоборот, отличается большим числом митозов, а также более высокой степенью ядерной атипии, что в некоторых случаях служит источником диагностических ошибок. Морфологическое дифференцирование пролиферативного узелка в дерме врожденного невуса от меланомы может осложняться часто встречающимися атипичными пограничными пролиферациями во врожденных невусах у детей. Кроме того, в пролиферативных узелках может определяться выраженный в определенной степени пограничный компонент в эпидермисе, независимо от размера врожденного невуса, в т. ч. часто наблюдается лентигинозный и педжетоидный рост, равно как и уплощение эпидермиса. В одном исследовании установлено, что эти признаки отмечаются в 68,2 % пролиферативных узелков [70]. В меланоме, возникающей во врожденных невусах, обычно формируются экспансивные узелки из эпителиоидных меланоцитов с большим числом митозов (5–20/мм²). К другим признакам относятся очаговый некроз в узелке или нечеткость контуров, когда гнезда клеток инфильтрируют прилегающий невус. В таких узелках отмечается высокая клеточность, меланоциты часто отличаются выраженным ядерным плеоморфизмом и патологическими фигурами митозов. Возможны изменения в эпидермисе, в т. ч. уменьшение его толщины, обширное педжетоидное и лентигинозное распространение. Характерный признак меланомы в подобной ситуации — это ее четкая отграниченность от окружающей ткани невуса. Ключевым фактором для дифференциального диагноза может служить возраст пациента, поскольку меланома во врожденном невусе обычно развивается в возрасте от 2 лет до периода полового созревания (до этого возраста образование, как правило, представляет собой пролиферативный узелок). Врожденные меланомы и меланомы в первые 2 года жизни встречаются исключительно редко. В зрелом возрасте меланома во врожденных невусах, как правило, развивается в области дермо-эпидермального соединения, а не в интрадермальном компоненте врожденного невуса встречается очень редко.

В недавнем исследовании методом FISH установлено, что в пролиферативных узелках наблюдаются главным образом аберрации числа копий целых хромосом, а частичные хромосомные аберрации встречаются редко, тогда как в меланомах отмечается значительное увеличение числа аберраций, затрагивающих 6p25, без увеличения слияний длинного плеча хромосомы. В этом же исследовании установлено, что экспансивный узелковый рост эпителиоидных меланоцитов с выраженной атипией и большим числом митозов (> 5/мм²), изъязвление и парциальные изменения числа копий хромосом (по данным молекулярных методов исследования) свидетельствуют в пользу меланомы [70]. В исследованиях с применением СГГ установлены разные хромосомные аберрации в меланомах и в пролиферативных узелках [71]. В этих исследованиях СГГ позволила выявить численные аберрации целых хромосом в большинстве

атипичных пролиферативных узелков во врожденных невусах, отличные от меланом, в которых главным образом установлены aberrации, охватывающие части хромосом. В обычных врожденных невусах с очагами гиперклеточности какие-либо аномалии методом СГГ, как правило, не выявлялись. Численные aberrации хромосом в наиболее атипичных пролиферативных узелках по своему спектру находятся между доброкачественными меланоцитарными невусами без хромосомных aberrаций и меланомами, для которых характерны региональные слияния, утрата генетического материала в определенных участках хромосом.

ТАБЛИЦА 6.2. Признаки, позволяющие отличить пролиферативный узелок от меланомы

• Отсутствие четкой границы между узелком и расположенным рядом с ним невусом
• Меланоциты в узелке смешаны с меланоцитами невуса
• Некроз встречается редко
• Отсутствие гомогенной клеточной атипии
• Отсутствие деструктивного экспансивного роста
• Редкие фигуры митозов (в атипичных пролиферативных узелках хорошо заметны рассеянные фигуры митозов)

а

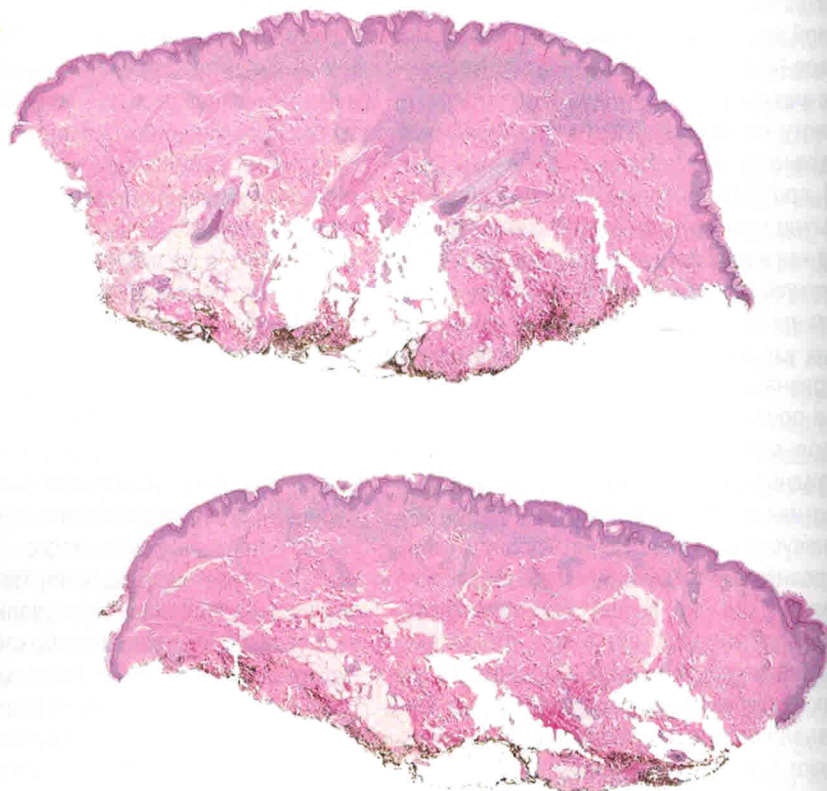
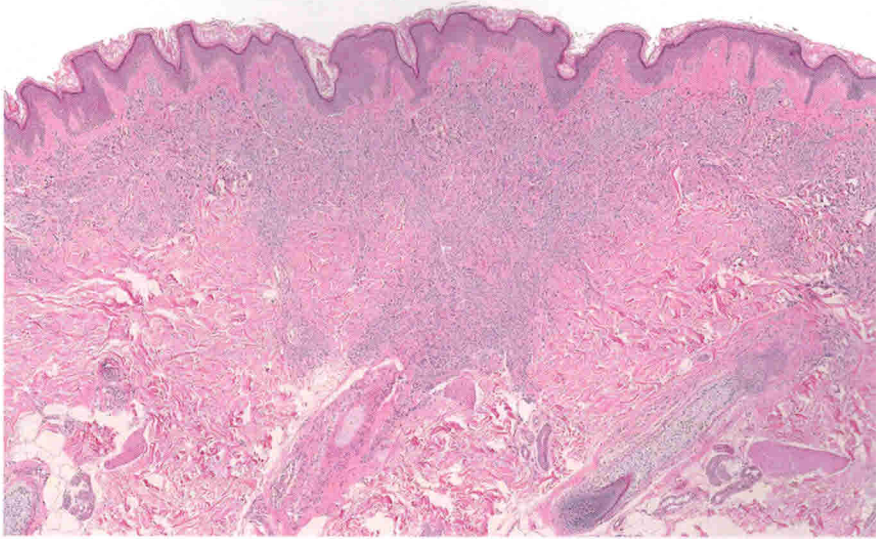
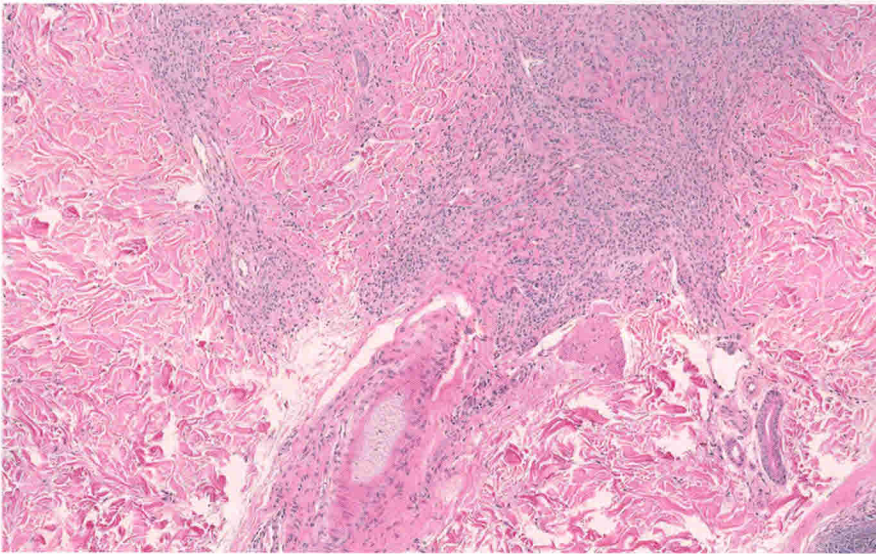


РИС. 6.1. Врожденный невус в средней и глубокой частях сетчатого слоя дермы. Обратите внимание на расположение невусом папилломатозный эпидермис — характерный признак врожденных невусов (а)

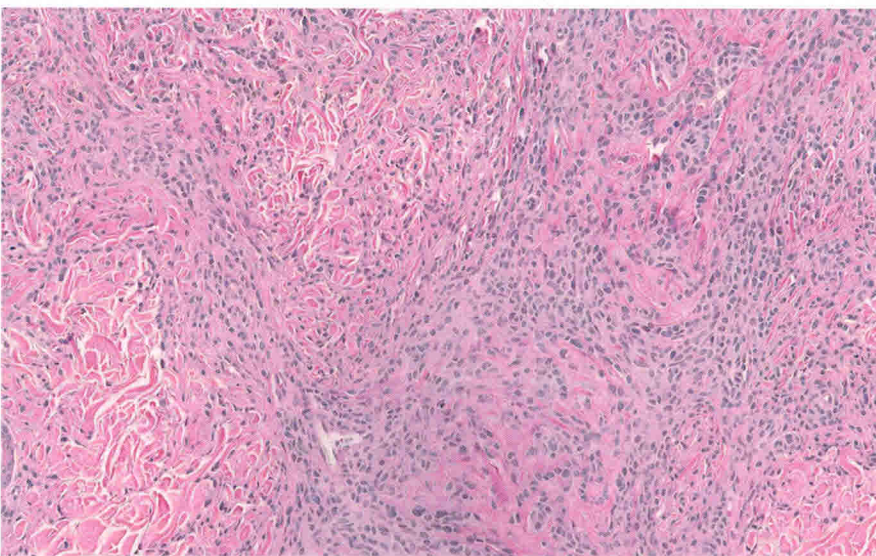
b



c



d



... (окончание). Пласты мелких гиперхромных меланоцитов типа В в сетчатом слое дермы, образующие широкие полосы, заметные вокруг придатков кожи (обратите внимание на расположенный в центре фолликул, окруженный меланоцитами). Разрозненные меланоциты расходятся от придатков среди коллагеновых волокон (с). Обратите внимание на мономорфные меланоциты среди нежных розовых волокон коллагена в дерме (d)

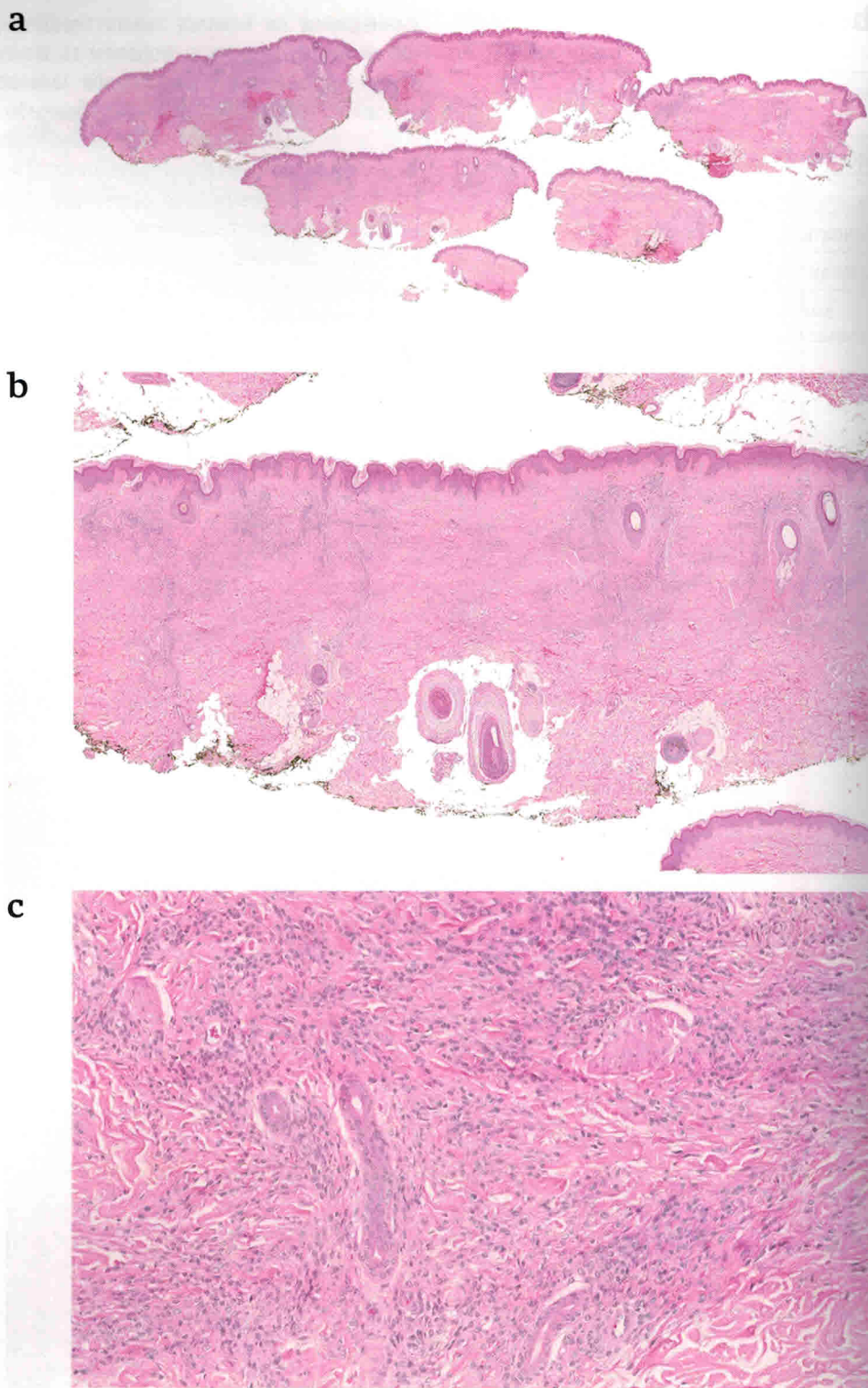


РИС. 6.2. Образования у 10-летнего мальчика при малом увеличении. Диффузное вовлечение сетчатого слоя дермы и подкожной жировой клетчатки (а). Дерма инфильтрирована меланоцитами. Обратите внимание на выраженное вовлечение папиллярного слоя (б). Вовлечение подкожной жировой клетчатки при большом увеличении напоминает рост крупной нейрофибromы (в). Характерно распространение тяжей и прожилков меланоцитов между пучками коллагена (с)