

НЕВУС БЕККЕРА – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ

Селицкая О.В.¹, Палкина Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: mosmannv@yandex.ru

Невус Беккера относят к доброкачественным новообразованиям кожи. С учетом современных данных считается, что невус Беккера является андрогенозависимым новообразованием. Большинство случаев представляют собой единичное пятно светло-коричневого цвета, размером от нескольких миллиметров до 15 см. Невус Беккера внешне сильно отличается от обычного пигментного невуса. Тем не менее, его легко перепутать с другими новообразованиями кожи, такими как гигантский меланоцитарный невус или пятна при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта. Именно поэтому знание клинических проявлений различных новообразований кожи в совокупности с современными диагностическими методиками позволяет провести дифференциальный диагноз между невусом Беккера и другими доброкачественными меланозами. Первостепенное значение для постановки диагноза имеет клинический осмотр поверхности кожи: оценка формы, размера и расположения гиперпигментированных участков, наличия волос на коже и других особенностей. Дополнительную информацию дают следующие диагностические методы: цифровая дерматоскопия, гистологическая диагностика, консультация генетика, а также иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии маркеров «Ki-67», «Мелан-А», «Кератин-15» в области поражения и в прилегающей ткани. В данной публикации представлены клинические случаи пациентов, имеющих невус Беккера и врожденный меланоцитарный невус, обсуждаются механизмы развития данных заболеваний, а также особенности дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: невус Беккера, патогенез, клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение.

BECKER NEVUS – MODERN CONCEPTS ON PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT METHODS

Selickaya O.V.¹, Palkina N.V.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky Ministry of Health of Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: mosmannv@yandex.ru

Becker's nevus is a benign neoplasm of the skin. Based on current data, it is believed that Becker's nevus is an androgen-dependent neoplasm. Most cases present as a single spot of light brown color, ranging in size from a few millimeters to 15 centimeters. Becker's nevus looks very different from the usual pigmented nevus. However, it is easily confused with other skin neoplasms such as giant melanocytic nevus or McCune-Albright syndrome. That is why, knowledge of the clinical manifestations of various skin neoplasms, in conjunction with modern diagnostic techniques, makes it possible to make a differential diagnosis between Becker's nevus and other benign melanoses. Of paramount importance for the diagnosis is a clinical examination of the skin surface: an assessment of the shape, size and location of hyperpigmented areas, the presence of hair on the skin and other features. Additional information is provided by the following diagnostic methods: digital dermatoscopy, histological diagnostics, genetics consultation as well as immunohistochemical study of the levels of expression of the markers of Ki-67, melan A, keratin 15 in the affected area and in the adjacent tissue. This publication presents clinical cases of patients with Becker's nevus and congenital melanocytic nevus, discusses the mechanisms of development of these diseases, as well as features of differential diagnosis and treatment.

Keywords: Becker's nevus, pathogenesis, clinical picture, differential diagnosis, treatment.

Невус Беккера представляет собой гиперпигментированное пятно или бляшку, расположенные обычно на наружной поверхности плечей или в области грудной клетки, в ряде случаев – с признаками гипертрихоза. Невус Беккера относят к доброкачественным гамартромам кожи. Впервые новообразование было описано американским дерматологом С. У. Беккером в 1949 г. Большинство случаев данного заболевания представляют единичное пятно светло-коричневого цвета, размером от нескольких миллиметров до 15 см. В случае

наличия образования у лиц мужского пола в постпубертатном периоде на поверхности пятна определяются признаки гипертрихоза, чего не наблюдается у пациентов женского пола.

Согласно ряду исследований, новообразование одинаково часто встречается у лиц обоих полов. Наиболее распространенными локализациями пятен являются туловище (66,7%), голова и шея (26,1%), верхние конечности (26,7%), нижние конечности (20,3%).

В некоторых научных работах сообщается, что формирование невуса Беккера является андроген-чувствительным процессом: в образцах кожи, полученных от пациентов с данной патологией, определялись повышенные уровни экспрессии рецептора андрогена в эпидермисе, клетках сальных желез и волосяных фолликулах. Помимо этого, в невусе Беккера регистрировались повышенные уровни и двух изоформ эстрогенового рецептора – α и β . Интересно, что, помимо этого, были выявлены мутации в гене β -актина в клетках мышц, поднимающих волосы, что, как предполагается, может подразумевать активацию сигнального каскада «Hedgehog», отвечающего за дифференцировку стволовых клеток, с вовлечением волосяных фолликулов и мышц волосистой части головы в патологический процесс [1, 2].

Клинически невус Беккера представляет собой хорошо очерченное унилатеральное гиперпигментированное пятно, цвет которого может варьировать от светло-бежевого до коричневого. Пятно может увеличиваться в размерах, приобретая неровный и асимметричный характер краевой линии. Редко могут наблюдаться билатеральные варианты невуса, атипичные варианты локализации на нижних конечностях. Появление гипертрихоза в области пятна начинается развиваться позднее, чем гиперпигментация, и формируется в течение нескольких месяцев или лет. На пораженной коже могут появляться акнеформные высыпания. Описан так называемый синдром невуса Беккера, который, помимо вышеуказанного элемента, включает гладкомышечные гамартомы, гипоплазию молочных желез, грудных мышц и подкожного жира, гипертрофию конечностей, гиперплазию надпочечников, добавочную мошонку. Редко наблюдается связь с развитием меланомы [3].

Постановка диагноза осуществляется обычно на основании клинических данных. При выполнении биопсии кожи определяются незначительные акантоз и гиперкератоз, в дерме присутствуют меланофаги. Из других гистологических изменений может отмечаться гиперплазия сальных желез, в ряде исследований указывается на наличие гиперпролиферации кератиноцитов, меланоцитов, клеток нервных волокон и мышц, поднимающих волос. Выполнение иммуногистохимического исследования показывает повышение уровней маркеров «Ki-67», «Мелан-А», «Кератин-15» в области поражения и в прилегающей ткани. Дифференциальная диагностика выполняется с синдромом Олбрайта, врожденным меланоцитарным невусом, врожденной гладкомышечной гамартомой, гиперпигментацией поствоспалительного характера [4, 5].

Цель исследования – описать и провести анализ клинических случаев невуса Беккера и врожденного меланоцитарного невуса с учетом дифференциальной диагностики для правильной постановки диагноза и лечения.

Представляем клинические случаи меланоцитарных новообразований у пациентов, обратившихся в клинику центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Мы рассматривали два клинических случая у пациентов с новообразованиями кожи. Первый пациент, 17-летний юноша, обратился с жалобами на наличие большого пигментного пятна на правом плече (рис. 1). Впервые образование стало появляться 10–11 лет назад, образовался очаг светло-коричневой окраски размером 6×6 см, сопровождающийся слабым зудом. В последние 6 лет отмечались увеличение размера очага, а также усиление зуда. Случай избыточной инсоляции, развития солнечных ожогов, в том числе в детстве, отрицает. У близких родственников подобные изменения не отмечались. Наличие иных пигментных новообразований у близких родственников отрицал.

Второй пациент мужского пола, 19 лет, на прием к дерматовенерологу был направлен хирургом, к которому он обращался по поводу наличия пигментного пятна на коже правого глаза, которое имелось у него с рождения и вызывало беспокойство и опасение из-за неправильной формы и больших размеров (со слов пациента) (рис. 2).

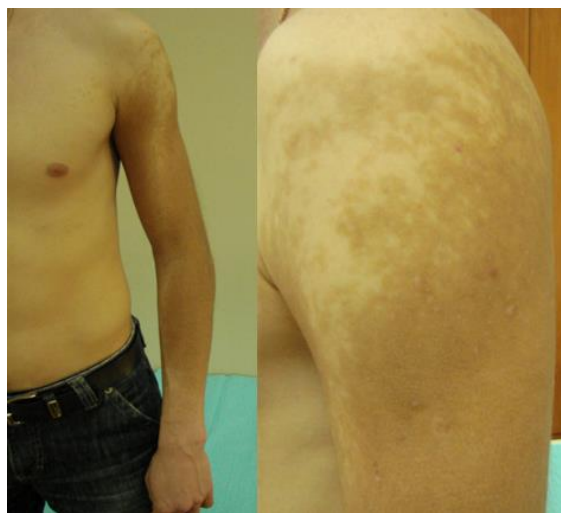


Рис.1. Наличие обширного пигментного новообразования в области левого плеча у первого пациента

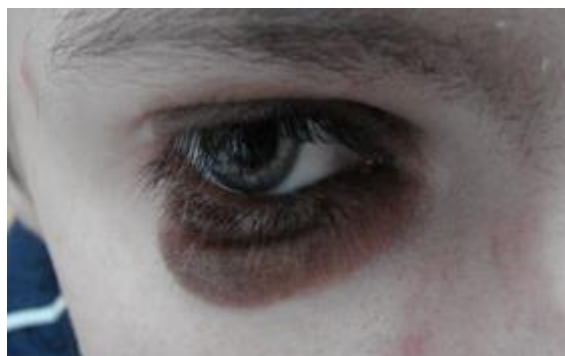


Рис. 2. Меланоцитарный невус инфраорбитальной области правого глаза у второго пациента

У первого пациента кожные покровы смуглые, цвет волос – темно-русый, цвет глаз – карий. На коже правого плеча определялись множественные пигментные новообразования кожи в виде светло- и темно-коричневого цвета папулезно-пятнистых элементов, некоторые характеризовались неровной поверхностью, сливающихся в большое пигментное пятно, расположенное в области плеча и предплечья (рис. 1). На основе данных клинического анамнеза и проведенной дерматоскопии пациенту был поставлен диагноз: «Невус Беккера». Показано проведение лазерной терапии с целью снижения выраженности пигментации в области новообразования.

У второго пациента отмечалось наличие пятна с ровными четкими границами, имеющего равномерный темно-коричневый цвет, расположенного в области верхнего и нижнего век правого глаза с переходом на инфраорбитальную область. Инфраорбитально регистрировалось незначительное усиление роста пушковых волос в области пораженной кожи (рис. 2). Данному пациенту также на основе осмотра и проведенной дерматоскопии был поставлен диагноз: «Врожденный меланоцитарный невус» и рекомендовано дальнейшее наблюдение у дерматовенеролога без специфического лечения.

Дифференциальная диагностика невуса Беккера с другими новообразованиями кожи особенно необходима для своевременной верификации диагноза и выбора лечения.

В большинстве случаев невусы у детей носят врожденный характер. Они формируются в период внутриутробного развития на фоне неправильной миграции пигментных клеток. Возможно, эти процессы возникают на фоне острых и хронических интоксикаций матери (в том числе курения и злоупотребления алкоголем), различных патологий беременности, аллергических реакций. Также доказана роль наследственного фактора. Элемент существует с рождения, постепенно увеличивается в размерах по мере роста пациента. Субъективных ощущений, в частности зуда, болезненности в области образования, нет. Признаки воспаления

не определяются. У родственников меланоцитарные новообразования подобного типа отсутствуют.

Первостепенное значение для постановки диагноза имеет клинический осмотр поверхности кожи: оценка формы, размера и расположения гиперпигментированных участков, наличия волос на коже и других особенностей. Дополнительную информацию дают следующие диагностические методы: цифровая дерматоскопия, гистологическая диагностика, консультация генетика. Поскольку невус Беккера изредка сопровождается наследственными синдромами и внутриутробными пороками развития, требуется расширенная диагностика. После консультации генетика в генетическом центре по показаниям возможно дообследование пациента и его ближайших родственников, включающее кариотипирование, а также некоторые молекулярно-генетические исследования.

Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику с синдромом Олбрайта, представляющим собой редкое наследственное заболевание, развивающееся в результате появления мутации в гене *GNAS*, локализованном в двадцатой хромосоме, что приводит к формированию соматического мозаицизма. Ген *GNAS* кодирует белковый комплекс, хорошо известный как G-белок. Синтез аномального варианта G-белка вызывает постоянную активацию аденилатциклазы и аккумуляцию цАМФ, что, в свою очередь, связано с гиперпродукцией различных гормонов. Заболевание встречается с частотой 1:100000 – 1:1000000. В результате патологической активации гена *GNAS* нарушаются дифференцировка стволовых клеток костной ткани, замещение незрелых костных трабекул фиброзной тканью с формированием фиброзной дисплазии с повышенной предрасположенностью к переломам костей. Поражения кожи представлены пятнами больших размеров с неровными краями, что обусловлено повышенной продукцией меланина. В дополнение к вышеуказанным симптомам у пациентов наблюдаются гипертиреоз, поражение надпочечников, и в ряде случаев описаны изменения со стороны гепатобилиарной системы – аденомы печени, желчного пузыря. В отличие от невуса Беккера, элементы при синдроме Олбрайта появляются в более раннем возрасте, не имеют признаков гипертрихоза, сопровождаются вышеуказанной соматической патологией [6].

Дифференциальная диагностика невуса Беккера с врожденным меланоцитарным невусом может быть весьма непростой. Врожденный меланоцитарный невус является гамартомой нейроэктодермы, развивающейся в результате генетического мозаицизма. Мозаицизм представляет появление двух-трех популяций клеток у одного и того же индивида с различными вариантами генотипов как результат постзиготных мутаций. Считается, что, чем раньше у плода возникла мутация, тем обширнее новообразование. Таким образом, новообразование существует, как правило, с рождения. Развивается первоначально как пятно

телесного или коричневого цвета с тенденцией к утолщению и приобретению четко очерченных границ по мере роста. Внешний вид врожденного меланоцитарного невуса весьма разнороден – образование может существенно различаться в размерах, форме и цвете. При этом образование обычно увеличивается в размерах с возрастом пациента, может трансформироваться в бляшку или узел. Также с возрастом могут появляться признаки гипертрихоза или новообразование может изменять цвет, становясь обычно светлее. Заболевание является результатом клональной пролиферации и миграции меланоцитов, обусловленных мутациями в гене *NRAS*, реже – *BRAF*. Интересно, что, если у пациента наблюдается мутация в гене *BRAF*, то новообразование характеризуется меньшими размерами, чем те новообразования, в основе которых лежат мутации в гене *NRAS*. У больных врожденными меланоцитарными невусами существует риск развития меланомы. При новообразованиях небольшого размера вероятность озлокачествления составляет около 1%, а при гигантских и больших врожденных меланоцитарных невусах риск малигнизации может составлять до 5% [7]. Клинически – при невусе Беккера поверхность образования может быть более равномерной и плоской, волосы – более жесткими. Помимо этого, гистологически при врожденном меланоцитарном невусе определяется увеличенное число меланоцитов, часто расположенных вдоль сосудов и придатков кожи.

Невус Беккера также нуждается в дифференциальной диагностике еще от одного врожденного новообразования – врожденной гладкомышечной гамартомы, при которой наблюдаются хаотичные скопления гладкомышечных клеток в ретикулярном слое дермы. Эта патология является спорадически возникающим образованием, обычно манифестирующим в виде единичного образования в пояснично-крестцовой области. Гистогенез является неоднозначным, предполагается, что может развиваться из клеток мышц, поднимающих волос, гладкомышечных клеток сосудов. Изменение существует с рождения и представляет собой четко ограниченную бляшку телесного или коричневого цвета с признаками гипертрихоза. В некоторых случаях врожденная гладкомышечная гамартома может состоять из пятна, по периферии которого определяются множественные перифолликулярные папулы цвета кожи, эритематозного пятна с четко очерченными границами и слегка углубленной поверхностью. Образование увеличивается по мере роста ребенка, может сопровождаться субъективными симптомами, такими как зуд, достигая размера до 10 см. В 50% случаев у больных наблюдается специфичный для врожденной гладкомышечной гамартомы клинический симптом – положительный псевдопризнак Дарье, заключающийся в появлении сокращения мышц, поднимающих волос, и локальном появлении «гусиной кожи» при растирании поверхности образования. В отличие от врожденной гладкомышечной гамартомы, невус

Беккера обычно появляется в подростковом возрасте. При невусе Беккера гипертрихоз и гиперпигментация имеют тенденцию к усилению по мере развития заболевания [4].

Гиперпигментация поствоспалительного характера – хроническое заболевание, возникающее после действия на кожу повреждающего фактора и развития воспаления. Наиболее распространенными факторами, приводящими к развитию поствоспалительной гиперпигментации, являются акне, инфекционные заболевания кожи, псориаз, красный плоский лишай, контактный дерматит, саркоидоз, дерматомиозит, а также красная волчанка. Является результатом повышенной выработки меланина или усиленного депонирования меланина в коже (в эпидермисе или дерме) как при воздействии ультрафиолетового излучения и активации системы меланокортина [8], так и при действии других повреждающих факторов [2]. Кумуляция меланина только в эпидермисе связана с более благоприятным исходом. При гистологическом анализе определяется повышенное содержание меланина в кератиноцитах, макрофагах. Других структурных изменений в коже, как правило, не выявляется.

Терапия гиперпигментации при синдроме невуса Беккера проводится на основе лазеротерапии. С этой целью возможно применение различных видов лазерного воздействия, например углекислотного лазера с длиной волны 10600 нм. Свет, испускаемый абляционным фракционным углекислотным лазером, поглощается преимущественно водой в подлежащих тканях, испарение которой происходит при нагреве слоев кожи до 100°C с разрушением меланинсодержащих структур, при этом неповрежденные ткани не затрагиваются. Сообщается, что наблюдение пациентов в течение 6 месяцев после проведения 3 процедур углекислотного лазерного воздействия с энергией пучка 10 мДж показало развитие отчетливой депигментации, однако дальнейшее проведение анализа количества меланоцитов и меланина не показало разницы между пациентами без воздействия и пациентами, подвергнутыми воздействию таким видом лазерного излучения, однако применение эрбиевого лазера с длиной волны 1550 нм, отличающегося большей мощностью, с проведением 5–6 процедур приводило к уменьшению пигментации на 75%, не затрагивая при этом плотность волосяного покрова в области образования [9]. Для терапии гипертрихоза в области невуса Беккера могут применяться также диодный лазер с длиной волны 800 нм, неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм и александритовый лазер с длиной волны 755 нм [10].

Невус Беккера представляется неопасным заболеванием. Вместе с тем быстрая прогрессия образования в подростковом возрасте может влиять на качество жизни больных, быть источником повышенной тревожности в отношении образования. Заболевание характеризуется повышенным отложением меланина в базальном слое кожи и гипертрихозом различной степени выраженности. Это обуславливает необходимость сочетания двух подходов в терапии невуса Беккера – депигментации и устранения гипертрихоза.

Заключение

Понимание клинических проявлений различных доброкачественных новообразований кожи и невуса Беккера в совокупности с современными диагностическими методиками позволяет провести дифференциальный диагноз и поставить правильный диагноз, что определяет дальнейшую тактику ведения и лечения пациента.

Безусловно, любое пигментное новообразование должно рассматриваться в контексте дифференциальной диагностики и риска трансформации в меланому кожи, поскольку последняя занимает ведущее место в структуре смертности злокачественных новообразований кожи [11, 12].

Список литературы

1. Sheng P., Cheng Y.L., Cai C.C., Wu Y.Y., Shi G., Zhou Y., Fan Y.M. Overexpression of Androgen, Oestrogen and Progesterone Receptors in Skin Lesions of Becker's Naevus. *Acta Derm Venereol.* 2018. vol. 98. no. 9. P. 867-872.
2. Eimpunth S., Wanitphadeedecha R., Manuskiatti W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013. vol. 27. P. 7-18.
3. Dasegowda S.B., Basavaraj G., Nischal K., Swaroop M., Umashankar N., Swamy S.S. Becker's Nevus Syndrome. *Indian J. Dermatol.* 2014. vol. 59. no. 4. P. 421.
4. Chauhan P., Bhardwaj N., Jindal R., Shirazi N. Dermoscopic findings of a congenital smooth muscle hamartoma in an infant. *Pediatr Dermatol.* 2020. vol. 37. no. 1. P. 251-253.
5. Базаев В.Т., Цебоева М.Б., Царуева М.С. Гемангиома, симулировавшая невус Беккера // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015. № 18 (2). С. 40-41.
6. Zhai X., Duan L., Yao Y., Xing B., Deng K., Wang L., Feng F., Liang Z., You H., Yang H., Lu L., Chen S., Wang R., Pan H., Zhu H. Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review. *Frontiers in endocrinology.* 2021. no. 12. P. 672394.
7. Farabi B., Akay B.N., Goldust M., Wollina U., Atak M.F., Rao B. Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. *Australas J. Dermatol.* 2021. vol. 62. no. 2. P. 178-191.
8. Bashmakova E.E., Frank L.A., Krasitskaya V.V., Bondar A.A., Kozlova A.V., Ruksha T.G. A bioluminescent assay for detecting melanocortin-1 receptor (MC1R) gene polymorphisms R160W, R151C, and D294H. *Molecular Biology.* 2015. vol. 49. no. 6. P. 852-857.
9. Meesters A.A., Wind B.S., Kroon M.W., Wolkerstorfer A., van der Veen J.P., Nieuweboer-Krobotová L., van der Wal A.C., Bos J.D., Beek J.F. Ablative fractional laser therapy as treatment for

Becker nevus: a randomized controlled pilot study. *J. Am Acad Dermatol.* 2011. vol. 65. no. 6. P. 1173-1179.

10. Zhou Y.J., Zheng D.L., Hamblin M.R., Xu Y.D., Wen X. An update on Becker's nevus: Pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther.* 2022. vol. 35. no. 7. P. e15548.

11. Gyrylova S.N., Aksenenko M.B., Gavrilyuk D.V., Palkina N.V., Dyhno Y.A., Ruksha T.G., Artyukhov I.P. Melanoma incidence mortality rates and clinico-pathological types in the Siberian area of the Russian Federation. *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2014. vol. 15.no. 5. P. 2201-2204.

12. Рукша Т.Г., Прохоренков В.И., Салмина А.Б., Петрова Л.Л., Труфанова Л.В. Современные представления об этиологии и патогенезе меланомы кожи // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007. № 5. С. 22-28.