

НЕЙРОКОЖНЫЙ МЕЛАНОЦИТОЗ С МАНИФЕСТАЦИЕЙ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Григорьева В.Н.¹, Нестерова В.Н.², Тихомиров Г.В.¹, Климова О.С.¹, Чудакова И.В.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Резюме

Описан 20-летний пациент с подострым возникновением головной боли, тошноты и рвоты. Исследование биоматериала из носа/ротоглотки выявило РНК SARS-CoV-2, а позднее были обнаружены антитела к этому вирусу. Лечение в госпитале для больных с COVID-19 дало лишь временное облегчение, и больного затем направили в региональный сосудистый центр (РСЦ) для исключения субарахноидального кровоизлияния.

Неврологи РСЦ обратили внимание на множество невусов на коже больного. МРТ головного мозга выявила повышение сигнала на T1-ВИ от мягких оболочек с их контрастным усилением, гиперинтенсивные на T1-ВИ очаги в области миндалин и аномалию комплекса Денди–Уокера. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечалось повышение белка (0,52 г/л), низкий цитоз (лимфоциты 6 в мм³) и снижение глюкозы (1,8 ммоль/л). Был установлен диагноз нейрокожного меланоцитоза (НКМ), неврологическую манифестацию которого, вероятно, спровоцировал COVID-19.

У больного постепенно стало снижаться зрение. Через 2,5 мес. после манифестации НКМ на глазном дне была выявлена атрофия дисков зрительных нервов (несмотря на отсутствие предшествовавшего отека), а в повторном анализе ЦСЖ обнаружены атипичные клетки, по характеристикам соответствовавшие меланоме. Была предположена малигнизация меланоцитоза, и больной переведен для дальнейшей терапии в онкологический диспансер.

В обзоре публикаций по НКМ особое внимание уделено нейровизуализационной, цитологической и иммуноцитохимической диагностике НКМ.

Ключевые слова: нейрокожный меланоцитоз, лептоменингеальный меланоцитоз, оболочечный меланоматоз, меланоцитарное поражение головного мозга

Для цитирования: Григорьева В.Н., Нестерова В.Н., Тихомиров Г.В., Климова О.С., Чудакова И.В. Нейрокожный меланоцитоз с манифестацией во взрослом возрасте. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):59–68. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-59-68

Для корреспонденции: Климова О.С. — e-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>, e-mail: vrgr@yandex.ru

Нестерова В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>, e-mail: nesterova-78@mail.ru

Тихомиров Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-4129-9614>, e-mail: tihomirov.georgij@gmail.com

Климова О.С., <https://orcid.org/0000-0002-5395-4700>, e-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Чудакова И.В., <https://orcid.org/0000-0002-6067-1282>, e-mail: chivnev@yandex.ru

NEURO CUTANEOUS MELANOCYTOSIS WITH MANIFESTATION IN ADULTHOOD

Grigoryeva V.N.¹, Nesterova V.N.², Tikhomirov G.V.¹, Klimova O.S.¹, Chudakova I.V.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

A 20-year-old patient was presented with subacute onset of headache, nausea and vomiting. Testing of nasal/oropharyngeal swabs indicated the presence of SARS-CoV-2 RNA, and later the antibodies to this virus were found. The treatment in the hospital for Coronavirus 19 Disease (COVID-19) provided only temporary relief, and the patient then was referred to the Regional Stroke Center (RSC) to exclude a subarachnoid hemorrhage.

RSC neurologists drew attention to multiple skin nevi in the patient.

Brain MRI demonstrated abnormal T1 hyperintensity in the brain leptomeninges, with leptomeningeal contrast enhancement as well as hyperintensity in amygdala regions on T1 weighted images, bilaterally. The anomaly of the Dandy-Walker malformation complex was also revealed.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed elevated protein (0.52 g/L), low lymphocytosis (lymphocytes, 6 in mm³), and decreased glucose (1.8 mmol/L).

Neurocutaneous melanocytosis (NCM) was diagnosed, which neurological manifestation was probably triggered by COVID-19. The patient's vision gradually progressively worsened. In 2.5 months after the clinical manifestation of NCM, fundoscopy revealed optic discs atrophy (despite the absence of previous edema), and repeated CSF analysis showed atypical cells with characteristics corresponding to melanoma. Malignant transformation of cerebral melanocytosis was suspected, and the patient was referred to an oncological dispensary for further therapy.

In the presented literature review, special attention is paid to the issues of neuroimaging, cytological and immunocytochemical diagnostics of NCM.

Key words: neurocutaneous melanocytosis, leptomeningeal melanocytosis, meningeal melanomatosis, melanocytic brain lesion

For citation: Grigoryeva V.N., Nesterova V.N., Tikhomirov G.V., Klimova O.S., Chudakova I.V. Neurocutaneous melanocytosis with manifestation in adulthood. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):59–68. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-59-68

For correspondence: Klimova Olga Sergeevna — e-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grigoryeva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>, e-mail: vrgr@yandex.ru

Nesterova V.N., <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>, e-mail: nesterova-78@mail.ru

Tikhomirov G.V., <https://orcid.org/0000-0002-4129-9614>, e-mail: tihomirov.georgij@gmail.com

Klimova O.S., <https://orcid.org/0000-0002-5395-4700>, e-mail: kuleshova98nn@mail.ru

Chudakova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-6067-1282>, e-mail: chivnev@yandex.ru

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: ВМН — врожденный меланоцитарный невус; ИЦХ — иммуноцитохимическое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; НКМ — нейрокожный меланоцитоз; НОКБ — Нижегородская областная клиническая больница; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; РСЦ — региональный сосудистый центр; САК — субарахноидальное кровоизлияние; Т1-ВИ — Т1-взвешенное изображение; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Нейрокожный меланоцитоз (НКМ) — редкое врожденное спорадическое заболевание, для которого характерно наличие врожденных меланоцитарных невусов (ВМН), способных к злокачественной трансформации в меланому, в сочетании с первичным меланоцитарным поражением сосудистой и паутинной оболочек головного и/или спинного мозга, распространяющимся на паренхиму мозга и склонных к малигнизации [1–4].

В настоящее время сохраняют силу критерии J. Kadonaga и I. Frieden (1991), согласно которым НКМ диагностируется при выполнении трех условий [5]:

- 1) имеются большие и/или множественные ВМН, сочетающиеся с меланоцитозом или меланомой оболочек головного мозга. Большими считаются невусы, наибольший диаметр которых составляет не менее 20 см у взрослых людей, а у новорожденных и младенцев — не менее 9 см на голове или 6 см на туловище. Множественными называют три или более невусов у одного пациента;
- 2) отсутствует меланома кожи, за исключением тех случаев, когда у пациента гистологически доказано отсутствие меланомы оболочек головного и/или спинного мозга (при наличии меланомы кожи НКМ диагностируется лишь

в случае доброкачественного характера меланоцитарного поражения оболочек);

- 3) отсутствует меланома оболочек головного мозга, за исключением тех случаев, когда у пациента гистологически доказан доброкачественный характер кожных поражений (при наличии оболочечной меланомы НКМ диагностируется лишь в случае отсутствия меланомы кожи).

Второй и третий критерии были введены в связи с тем, что при одновременном наличии у пациента и меланомы кожи, и меланомы оболочек мозга трудно исключить метастазы меланомы, исходящие из первичной опухоли в коже либо оболочках, а одновременное наличие первичной меланомы и ее метастазов противоречит диагнозу НКМ [5].

НКМ выявляется у 10–33% больных с большими и гигантскими ВМН, частота встречаемости которых в свою очередь оценивается как 1 случай на 20 000–50 000 новорожденных [6, 7].

Неврологические симптомы НКМ дебютируют в большинстве случаев у детей в возрасте от 2 до 5 лет [1, 7–9]. Второй, значительно менее выраженный, пик дебюта неврологических проявлений НКМ приходится на вторую-третью декады жизни [1, 3]. Более поздняя манифестация НКМ встречается редко [4, 10].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент С., 20 лет, поступил в региональный сосудистый центр (РСЦ) Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (НОКБ им. Н.А. Семашко) 31.08.2021 из районной больницы Нижегородской области с подозрением на субарахноидальное кровоизлияние (САК). При поступлении жаловался на головную боль, тошноту и рвоту.

Из анамнеза жизни установлено, что родился и проживает в сельской местности, с 10-летнего возраста воспитывался в детском доме. До последнего времени считал себя здоровым, но от призыва

на военную службу был освобожден, со слов пациента — в связи с пятнами на коже туловища, отмечавшимися с рождения.

Анамнез заболевания. Заболел за 1,5 мес. до первого поступления в НОКБ им. Н.А. Семашко (21.07.2021), когда впервые появилась головная боль в лобной области, сопровождавшаяся тошнотой и рвотой. Вначале головная боль на протяжении дня периодически изменяла свою интенсивность от легкой до умеренной, затем усилилась и стала почти постоянной, как и тошнота. Обратился к терапевту по месту жительства через неделю. Хотя С. отрицал у себя какие-либо признаки респираторной инфекции, терапевт предположила связь головной боли и тошноты с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), эпидемия которой на тот период продолжалась. Результат мазка из полости носа и ротоглотки указал на наличие РНК вируса SARS-CoV-2, и С. был госпитализирован в COVID-госпиталь по месту жительства. Компьютерная томография (КТ) легких патологии не выявила. За время лечения в стационаре самочувствие С. улучшилось, однако через 2 нед. после выписки из госпиталя головная боль и тошнота возобновились, в связи с чем он был направлен в РСЦ с подозрением на САК.

При поступлении в приемный покой (31.08.2021) состояние С. было расценено как тяжелое, что определялось снижением уровня сознания до степени оглушения. Симптом Кернига оказался сомнительным (со 160°) с обеих сторон. Пассивное сгибание в шейном отделе позвоночника вызывало боли в задней области шеи, но собственно ригидности задних шейных мышц не было — во время выполнения соответствующего маневра подбородок легко касался груди. Двигательные и рефлекторные выпадения в конечностях отсутствовали. Обращали внимание множественные коричневые пятна разных размеров (многие — с оволосением) на коже туловища, шеи и конечностей пациента, по характеристикам соответствовавшие ВМН. Наряду с малыми и средних

размеров невусами имелся также один большой невус (максимальным диаметром 32 см), вовлекавший переднюю, латеральную и заднюю поверхности правой голени (рис. 1).

КТ головного мозга выявила гиперденсность лептоменингеальных структур, более выраженную в пределах передней черепной ямки, что было расценено как признак САК.

Больной был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РСЦ с диагнозом «нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, II степень тяжести по шкале Ханта и Хесса, диффузный отек головного мозга по данным КТ от 31.08». Осуществлялись контроль и поддержание стабильной гемодинамики, показателей оксигенации крови и водно-электролитного обмена; профилактика ишемического вазоспазма и симптоматическая терапия для уменьшения головной боли.

Однако клиническая картина заболевания (персистирование головной боли и тошноты на протяжении 1,5 мес. при отсутствии менингеальных знаков) вызывала сомнения в диагнозе САК, поэтому проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезным менингитом, карциноматозом оболочек головного мозга, постковидным синдромом.

В общем и биохимических анализах крови и показателях кислотно-щелочного состояния — без отклонений от нормы. Тест на наркотические вещества и их метаболиты в моче отрицательный. Иммунологический анализ крови: АТ к SARS-CoV-2 положительные (IgG — 70,45 BAU/мл, IgM — 2,70 КП). Антитела к ВИЧ 1-го, 2-го типа, кардиолипидовая проба, HbsAg, АТ к HCV отрицательные. Коагулограмма: растворимые фибрин-мономерные комплексы — 5,0 мг % (норма от 3,4 до 4 мг на 100 мл плазмы крови), остальные показатели в норме.

Осмотр глазного дна: диски зрительных нервов бледно-розового цвета, границы четкие, сосуды не изменены. Дуплексное сканирование сосудов головного мозга: гемодинамически значимых нарушений



Рис. 1. Врожденные меланоцитарные невусы у пациента: А — большой невус на правой голени; В — множественные невусы на спине

Fig. 1. Congenital melanocytic nevi in patient: A — large nevus on the right lower leg; B — multiple nevi on the back

кровотока не выявлено. ЭЭГ: выраженные диффузные общемозговые изменения с вовлечением в процесс срединно-стволовых структур без явных очаговых и пароксизмальных проявлений.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила следующее. На T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) отмечается лептоменингеальное диффузное повышение сигнала, преимущественно выраженное в лобной области (рис. 2А). Наряду с этим просматриваются T1-гиперинтенсивные очаги в миндалинах височной доли билатерально на фоне выраженной атрофии данных структур (рис. 2В), а также T2-FLAIR-гиперинтенсивный и T1-изоинтенсивный очаг в средней мозжечковой ножке слева. После введения контрастного вещества отмечается диффузное и интенсивное накопление его менингеальными структурами, наиболее выраженное в лобной области (рис. 2С). Имеются признаки гидроцефалии с умеренным расширением размера III желудочка до 9,9 мм (норма — до 7,0 мм) (рис. 3А) на фоне вероятной кисты кармана Блейка (аномалии строения, относящиеся к комплексу Денди-Уокера). На кисту кармана Блейка указывает то, что кистозный компартмент расположен инфрацеребеллярно, киста широко сообщается с IV желудочком на фоне сравнительно интактного червя мозжечка, и в нее смещено сосудистое сплетение IV желудочка. Визуализируется артефакт потери сигнала от цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в расширенном сильвиевом водопроводе как признак ускоренной ликвородинамики (рис. 3В).

На этапе анализа данных МРТ нейрорадиолог впервые высказал предположение о том, что обнаруженные изменения соответствуют диффузному лептоменингеальному меланоцитозу.

Анализ ЦСЖ: ликвор бесцветный, давление повышено, прозрачность полная, белок — 0,52 г/л, глюкоза — 1,8 ммоль/л; клетки — лимфоциты, 6 в 1 мм³ (18/3). Атипичных клеток не найдено. Культуры бактерий и грибов при посеве ЦСЖ не выделены.

Больной был проконсультирован дерматологом, подтверждено наличие множественных ВМН, в том числе одного большого по размерам.

Через три дня больной из ОРИТ был переведен в отделение для больных с инсультами. К этому моменту сознание стало ясным. По данным неврологического осмотра патологических изменений со стороны черепных нервов не обнаруживалось, менингеальные знаки не выявлялись, сила и тонус мышц были в пределах нормы, сухожильные рефлексы с рук и ног — живые, без асимметрии сторон, чувствительность сохранена.

С учетом клинической картины заболевания, результатов МРТ и наличия на коже множественных пигментированных пятен с оволосением, соответствующих по характеристикам ВМН, в том числе большого ВМН на правой голени, был установлен диагноз «нейрокожный меланоцитоз с диффузным лептоменингеальным меланоцитозом и множественными кожными невусами; аномалия комплекса Денди-Уокера; выраженный цефалгический синдром».

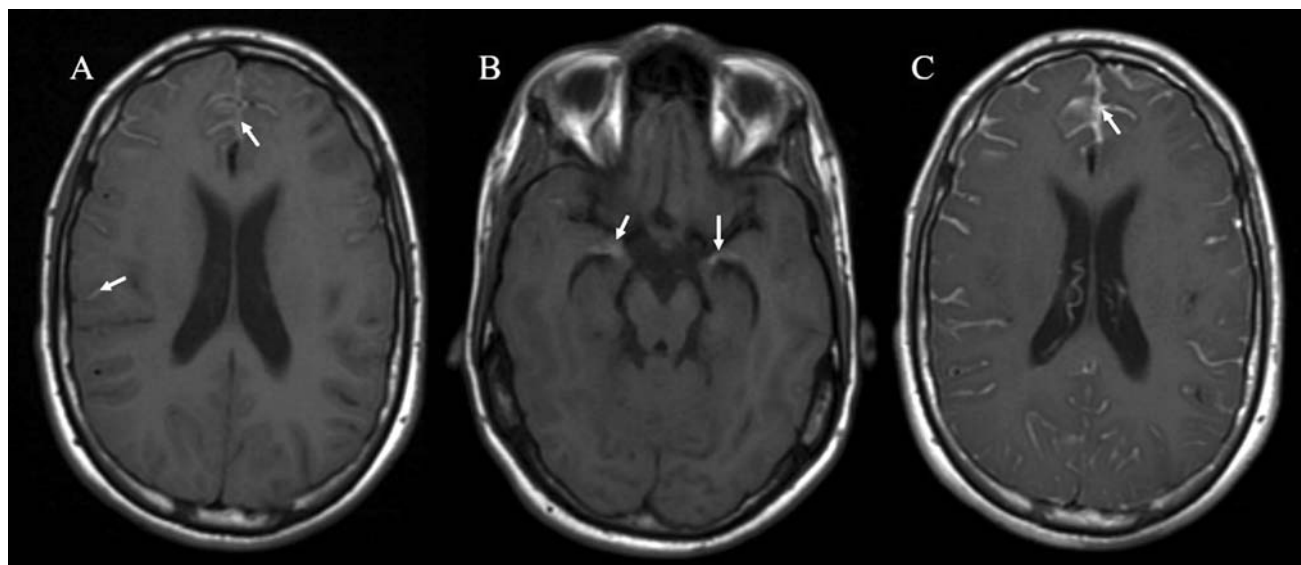


Рис. 2. T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: А, В — до введения контрастного вещества; С — после введения контрастного вещества:

А — диффузное лептоменингеальное повышение T1-сигнала, наиболее выраженное в лобной области (показано стрелками);

В — признаки двусторонней атрофии миндалины височной доли и повышение T1-сигнала от данных структур (показано стрелками);

С — диффузное накопление контрастного препарата менингеальными структурами, наиболее выраженное в лобной области (показано стрелками)

Fig. 2. T1W-axial images: А, В — pre-contrast T1W; С — post contrast T1W:

А — diffuse T1 signal hyperintensity involving meningeas, predominantly in the frontal area (arrows);

В — bilateral amygdalar atrophy and T1 hyperintensity (arrows);

С — diffuse leptomeningeal contrast enhancement, the most obvious in frontal area (arrow)

Через две недели лечения в стационаре (парацетамол, церукал, этилметилгидроксипиридина сукцинат) самочувствие пациента улучшилось, головная боль уменьшилась, тошнота прошла. Больной был выписан под наблюдение невролога и дерматолога по месту жительства.

Через неделю после выписки (через 2,5 мес. после клинической манифестации НКМ) у пациента вновь усилилась и стала постоянной головная боль, возобновилась тошнота, а также стало снижаться зрение на оба глаза, в связи с чем он был повторно госпитализирован в НОКБ им. Н.А. Семашко (06.10.2021). При осмотре пациента обращала внимание его резкая астения (с равномерным снижением силы в мышцах конечностей до 4 баллов) и выраженное снижение остроты зрения (счет пальцев на расстоянии 40 см). Симптом Кернига был отрицательным, пассивное сгибание шеи, как и прежде, вызывало боль в ее задней области, но собственно ригидности мышц не выявлялось. На глазном дне: диски зрительных нервов деколорированы, артерии сужены, вены извиты, соотношение артерий:вены = 1:2. Заключение: частичная атрофия дисков зрительных нервов.

На МРТ головного мозга существенного нарастания изменений по сравнению с выявленными за месяц до этого не было.

Анализ ЦСЖ (14.10.2021): жидкость бесцветная, белок — 0,79 г/л, цитоз — 9 в 1 мм³ (лимфоциты), глюкоза — 1,8 ммоль/л. Выявлены атипичные клетки с зернистостью темного цвета в цитоплазме. В препарате, изготовленном из клеточного концентрата,

среди небольшого количества клеток лимфоидного ряда и единичных нейтрофилов располагаются крупные клетки варьирующих размеров с разного рода ядрами, с наличием нуклеол и пылевидной пигментацией цитоплазмы. Заключение цитолога: картина соответствует меланоме (рис. 4 см. на 4-й стр. обложки).

Результаты иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования препарата атипичных клеток из ЦСЖ с применением антител Pan-CK и Melan-A к специфическим маркерам меланомы оказались отрицательными. Молекулярно-генетическое исследование (аллель-специфическая полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) цитологического материала из ЦСЖ не определило мутаций в кодоне 600 гена BRAF.

Тем не менее с учетом результатов цитологического анализа клеток ЦСЖ было сделано заключение о высокой вероятности злокачественной трансформации лептоменингеального меланоцитоза в оболочечный меланоматоз. Больной был переведен в онкологический диспансер, где принято решение о проведении наряду с симптоматической терапией также паллиативных курсов иммунотерапии меланомы с применением препарата ниволумаб, назначаемого независимо от наличия мутации в гене BRAF.

Обсуждение. Основанием для диагностики НКМ служит сочетание первичного меланоцитарного поражения кожи и ЦНС. В этой связи следует отметить, что все первичные меланоцитарные поражения головного и спинного мозга, в соответствии с принятой ВОЗ в 2016 г. классификацией опухолей

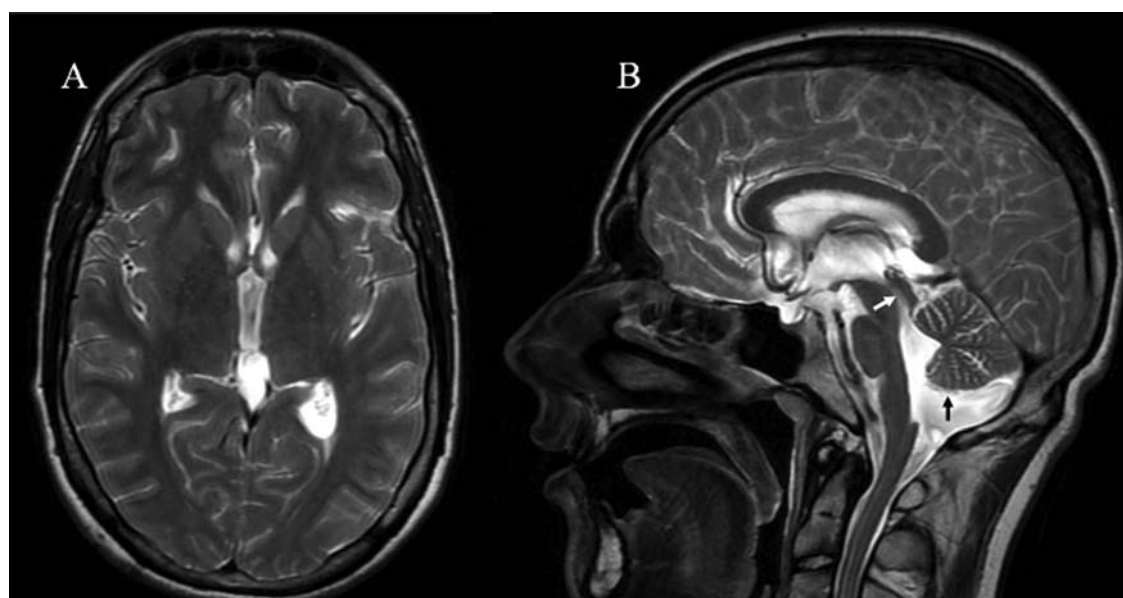


Рис. 3. T2-взвешенные изображения головного мозга: *A* — изображение в аксиальной плоскости, визуализировано расширение III желудочка как проявление гидроцефалии; *B* — изображение в срединной сагиттальной плоскости. Отмечается инфратенториальная киста, широко сообщающаяся с IV желудочком на фоне сравнительно интактного червя мозжечка. Просматривается смещение сосудистого сплетения IV желудочка в полость кисты (черная стрелка). Сильвиев водопровод расширен, виден артефакт потери сигнала ликвора в нем вследствие ускоренной ликвородинамики (белая стрелка). Данная картина в наибольшей степени соответствует проявлениям кисты кармана Блейка из комплекса Денди–Уокера

Fig. 3. T2W image: *A* — T2W-axial image, enlargement of the III ventricle is present as a sign of hydrocephalus; *B* — mid-sagittal T2W image. Infracerebellar cystic formation widely communicates with the IVth ventricle (black arrow). Meanwhile, vermis cerebelli is relatively intact. Choroid plexus extends into the cystic compartment. Cerebral aqueduct is enlarged, flow void artefact is visible as a sign of cerebrospinal fluid hyperdynamic state (white arrow). This is typical of Blake's pouch cyst of the Dandy–Walker continuum

ЦНС, подразделяют по степени распространения и дифференциации на диффузные формы (оболочечный меланоцитоз и оболочечный меланоматоз как распространенная пролиферация клеток меланомы в оболочках мозга) и локализованные формы (оболочечная меланоцитома и оболочечная меланома как дискретная масса клеток меланомы) [11]. Диффузный меланоцитоз (в отличие от меланоматоза) распространяется лишь на сосудистую и паутинную мозговые оболочки, поэтому его чаще называют не «оболочечным», а «леptomенингеальным».

У больных НКМ первичное меланоцитарное поражение ЦНС чаще всего представлено диффузным леptomенингеальным меланоцитозом [12], реже — диффузным оболочечным меланоматозом [2, 8] или локальной оболочечной меланомой [4, 10, 13–15]. Реже всего при НКМ описывается локальная оболочечная меланоцитома [16]. Меланоцитарное поражение может также вовлекать паренхиму головного или спинного мозга [1–4, 8, 17].

Патогенез. Причины патологической пролиферации меланинпродуцирующих клеток в коже и сосудистой/паутинной мозговых оболочках при НКМ связывают с нарушениями морфогенеза нейроэктодермы [10]. В норме на стадии раннего эмбриогенеза клетки-предшественники меланобластов из нервного гребня (лат. *crista neuralis*) начинают перемещаться в отдаленные области, такие как эпидермис, волосные фолликулы и (в меньшей степени) — в сосудистую/паутинную оболочки головного мозга, сосудистую оболочку глаза и внутреннее ухо, превращаясь на 10-й неделе жизни плода в продуцирующие пигмент меланоциты [3]. Патологическую пролиферацию меланоцитов при НКМ в настоящее время объясняют мутациями в генах ферментов таких каскадных биохимических реакций, которые важны для экспрессии других генов, вовлеченных в регуляцию дифференцировки клеток [3]. Наибольшее значение придают постзиготическим мозаичным мутациям в гене NRAS [18]. NRAS является клеточным (а не вирусным) онкогеном. По структуре он является гомологом гена, идентифицированного в культуре клеток человеческой нейробластомы, но присутствует в человеческом геноме и в норме [19]. Мутации в гене NRAS в эмбриональном периоде нарушают RAS-зависимые сигнальные биохимические каскады, способствуя пролиферации меланоцитов в коже и мозговых оболочках [1, 10]. Большинство пациентов с НКМ имеют мутацию в кодоне 61 гена NRAS в клетках ВМН, но не в клетках здоровой кожи (мозаицизм) [20]. Также описаны мутации в гене NRAS и в областях диффузного леptomенингеального меланоцитоза у больных НКМ [15, 20]. У небольшого числа больных НКМ в патологических очагах леptomенингеального меланоцитоза обнаруживают также мутацию V600E в гене белка BRAF [21]. Белок BRAF — это киназа, вовлеченная в тот же самый внутриклеточный сигнальный каскад, что и NRAS, однако мутации в гене этого белка чаще встречаются в клетках меланомы, чем в клетках доброкачественных скоплений меланоцитов. Полагают, что мутации

в гене NRAS возникают во время эмбриогенеза, в то время как соматические мутации в гене BRAF или других генах у больных НКМ появляются уже прижизненно, способствуя активации определенных клеточных онкогенов и малигнизации меланоцитарных агрегатов [3, 9, 18]. Вероятность злокачественной трансформации первичного диффузного леptomенингеального меланоцитоза в меланоматоз при НКМ составляет 40–65% [1–4, 8, 9, 17].

НКМ нередко сочетается с другой нейрокожной патологией, такой как энцефалотригеминальный ангиоматоз и нейрофиброматоз 1-го типа, а также с дизэмбриогенетическими образованиями спинного мозга и нарушениями из комплекса Денди–Уокера [1, 3]. Наличие у больного НКМ аномалии из комплекса Денди–Уокера (классическая мальформация Денди–Уокера, «вариант Денди–Уокера», киста кармана Блейка и увеличение большой цистерны головного мозга) считается косвенным признаком глубокой инфильтрации ЦНС меланоцитами и индикатором повышенного риска малигнизации [3].

Патоморфология. У больных НКМ обнаруживаются патологически увеличенные скопления меланоцитов в паутинной и сосудистой оболочках головного мозга, преимущественно в инфратенториальных отделах (вентральная поверхность ствола и мозжечок). Реже страдают оболочки верхнешейного и/или пояснично-крестцового отделов спинного мозга [1, 3, 10].

Твердая мозговая оболочка при диффузном леptomенингеальном меланоцитозе остается интактной, но возможно вовлечение сосудистого сплетения и эпендимы желудочков головного мозга, а также инфильтрация меланоцитами паренхимы головного мозга, в которую они проникают через периваскулярные пространства Вирхова–Робина [1, 7, 12]. Паренхиматозные отложения меланоцитов чаще обнаруживаются в передних отделах височных долей, особенно в области миндалевидных тел [1, 10]. При меланоцитозе паренхиматозные инфильтраты не разрушают окружающие ткани, но в случае злокачественной трансформации меланоцитарных клеточных агрегатов в меланому происходит инвазия опухоли в близлежащие церебральные структуры, зрительные нервы и хиазму [2, 3].

Клиническая картина. К кожным проявлениям НКМ относят ВМН, пролиферативные доброкачественные меланоцитарные узелки и меланому, развивающуюся вследствие злокачественной трансформации ВМН [4]. Размеры ВМН у больных НКМ варьируют. Большими называют невусы с максимальным диаметром от 20 до 40 см у взрослых пациентов, а гигантскими — еще более крупные невусы [18, 22]. Большие и гигантские ВМН при НКМ обычно покрыты волосами (гипертрихоз) [3, 15, 18]. В 80% случаев крупные ВМН сочетаются с невусами меньших размеров, которые по исторически сложившейся традиции называют спутниками или сателлитами, хотя они могут находиться и вдали от крупного очага [1, 6].

Неврологические нарушения в дебюте НКМ во взрослом возрасте чаще развиваются подостро, хотя возможно и острое возникновение симптоматики [8, 23]. Характерны синдромы повышения внутричерепного давления и гидроцефалии, эпилептические припадки, очаговый неврологический дефицит, когнитивные и другие психические расстройства [1, 10].

Гипертензионный синдром отмечается в большинстве случаев дебюта НКМ во взрослом возрасте [8, 24]. Менингеальные знаки в описаниях таких больных обычно не упоминаются [14].

Гидроцефалия (приблизительно у двух третей больных) обусловлена окклюзией отверстий Монро либо силвиева водопровода скоплениями меланоцитов (окклюзионная гидроцефалия) и/или снижением абсорбции ЦСЖ из-за поражения пахионовых грануляций (арезорбтивная гидроцефалия) [9, 18].

Другим начальным проявлением НКМ могут служить эпилептические припадки [3, 4, 7, 14, 24].

После клинической манифестации НКМ симптомы постепенно нарастают: к внутричерепной гипертензии и судорожному синдрому присоединяются нарушения зрения, слуха и другой неврологический дефицит, а также когнитивное снижение и другие психические расстройства, в том числе депрессия [8, 14]. Осложнениями НКМ могут быть паренхиматозные или субарахноидальные кровоизлияния [3]. В случае злокачественной трансформации лептоменингеального меланоцитоза клиническая симптоматика резко усугубляется [12].

Приблизительно у 20% больных НКМ в патологический процесс вовлекается спинной мозг, что может проявляться симптомами радикулопатии или миелопатии с быстрым прогрессированием двигательного дефицита и дисфункцией тазовых органов [1, 4, 8].

Диагноз НКМ основывается на результатах клинического обследования, дерматоскопии, МРТ головного и спинного мозга и цитологического исследования ЦСЖ и/или биоптатов очагов поражения [3, 8, 9]. Эти методы в совокупности позволяют также прижизненно распознать злокачественную трансформацию лептоменингеального меланоцитоза в диффузный оболочечный меланоматоз или локальную оболочечную меланому [15].

МРТ имеет наибольшее значение в диагностике НКМ, поскольку цитологическое исследование ЦСЖ часто дает неоднозначные результаты, а биопсия не всегда доступна [12, 23]. КТ менее информативна, чем МРТ, поскольку меланоцитарные очаги на КТ трудноразличимы до тех пор, пока не происходит их злокачественной трансформации в меланому [1, 3]. КТ выявляет лишь небольшое повышение плотности изображения в области цистерн головного мозга, силвиевой щели и конвексительной поверхности больших полушарий головного мозга, и эти изменения очень напоминают признаки САК [1]. У наблюдавшегося нами больного результаты КТ головного мозга во многом способствовали первоначальному ошибочному диагнозу САК.

По данным МРТ головного и спинного мозга в сосудистой и паутинной оболочках мозга при НКМ обнаруживаются диффузные и/или очерченные (до 3 см в диаметре) участки изменения сигнала, которые могут сочетаться либо не сочетаться с небольшими паренхиматозными кортикальными и субкортикальными очагами [3]. Области патологических изменений в ЦНС у большинства больных НКМ характеризуются повышением интенсивности сигнала на доконтрастных T1-ВИ и снижением интенсивности сигнала на T2-ВИ и в режиме FLAIR [3].

Введение гадолиния как при диффузном лептоменингеальном меланоцитозе, так и при диффузном оболочечном меланоматозе в 30–62% случаев вызывает распространенное лептоменингеальное усиление [12, 14]. В паренхиме головного мозга очаги обнаруживаются чаще всего в передних отделах височных долей (особенно в области миндалевидного тела), в мозжечке и стволе головного мозга [12]. Паренхиматозные очаги гораздо реже, чем лептоменингеальные, вызывают повышение интенсивности сигнала после введения контраста [13].

На злокачественную трансформацию паренхиматозного меланоцитоза в оболочечный меланоматоз или меланому на МРТ указывают такие характерные, хотя и не облигатные признаки патологического очага, как масс-эффект, участки некроза и кровоизлияний, отек окружающих тканей, а также быстрое увеличение размеров зон поражения по сравнению с предыдущими МРТ и массивная инфильтрация окружающих тканей [9, 10, 12, 18, 25]. В целом, однако, МРТ не позволяет надежно отличить доброкачественное меланоцитарное поражение ЦНС от оболочечного меланоцитоза и оболочечной меланомы [18, 25].

МРТ наряду с агрегатами меланоцитов у многих больных НКМ выявляет также гидроцефалию и сопутствующие аномалии развития головного мозга из комплекса Денди–Уокера [14], а в спинном мозге — спинальные арахноидальные кисты или другие мальформации [13, 23].

Исследование ЦСЖ имеет большое значение для подтверждения диагноза НКМ, особенно при невозможности проведения биопсии очагов поражения ЦНС [2, 14]. При диффузном лептоменингеальном меланоцитозе в анализах ЦСЖ выявляется невысокий лимфоцитарный цитоз, повышенное содержание белка и сниженный либо нормальный уровень глюкозы [3, 4, 9, 14]. Однако эти изменения неспецифичны, поэтому основное значение в диагностике НКМ придается обнаружению в ЦСЖ меланин-содержащих клеток [14].

В то же время мнения авторов относительно диагностической ценности исследования ЦСЖ расходятся: если одни исследователи указывают на то, что обнаружение и анализ меланинсодержащих клеток в ликворе является важнейшим ключом к диагнозу НКМ [14], то другие подчеркивают, что люмбальную пункцию нельзя считать основой диагностики НКМ [23]. Это связано с тем, что меланинсодержащие клетки обнаруживаются не у всех больных НКМ и,

кроме того, могут выявляться и при иной патологии [2, 14]. К тому же даже при выявлении меланоцитарных клеток в анализе ликвора анализ их микроскопических характеристик не всегда позволяет установить, имеется ли у больного лептоменингеальный меланозитоз или же злокачественная трансформация агрегаций меланоцитов в меланому [9]. На высокую вероятность злокачественной трансформации меланоцитов в клетки меланомы указывает наличие признаков клеточной атипии [8, 17], но результаты анализа ликвора при меланоме нередко являются ложноотрицательными [12].

Самым надежным способом прижизненного подтверждения диагноза НКМ считается гистологическое исследование биоптата патологических очагов [2, 18]. Микроскопически поражение оболочек головного мозга при НКМ может быть представлено меланоцитами без признаков атипии (при диффузном лептоменингеальном меланозитозе), с некоторыми признаками атипии либо с резко выраженной атипией (при лептоменингеальном меланоматозе) [3, 5, 26].

Повышение возможностей диагностики НКМ связывают с внедрением методов ИЦХ и молекулярно-генетического тестирования [2, 18].

ИЦХ-анализ клеток биоптатов оболочек головного мозга при НКМ часто (но не всегда) дает положительное окрашивание при использовании антител к белкам S-100, Melan-A (MART-1) и HMB-45 как у больных с диффузным лептоменингеальным меланозитозом [14], так и у больных со злокачественным оболочечным меланоматозом [2, 18].

Возможности молекулярно-генетического тестирования в диагностике НКМ в настоящее время лишь начинают изучаться, при этом патологические очаги в ЦНС подвергаются молекулярно-генетическому анализу существенно реже, чем клетки ВМН [3, 20]. Имеются лишь отдельные описания случаев НКМ у детей, при которых была выявлена мутация в кодоне 61 гена NRAS в области диффузного лептоменингеального меланозитоза [20] или в малигнизированных меланоцитарных очагах в ЦНС [15]. Приводятся также данные о мутации в генах как NRAS, так и BRAF в области оболочечного меланоматоза у ребенка с НКМ [18]. Результатов медико-генетического исследования тканей ЦНС у больных с дебютом НКМ во взрослом возрасте в научных публикациях мы не нашли. Указывается лишь, что у взрослых лиц в клетках первичных меланоцитарных новообразований ЦНС (не связанных с НКМ) мутации выявляются преимущественно в генах GNAQ или GNA11, в то время как мутации в генах NRAS и BRAF характерны в основном для метастазов меланомы в головной мозг [27].

Дифференциальный диагноз. В круг дифференциального диагноза НКМ у взрослых больных входят САК, вирусный энцефалит, менингит (прежде всего — туберкулезный), нейросаркоидоз, васкулиты, карциноматоз оболочек мозга, внутричерепные метастазы меланомы кожи [14].

В отличие от САК, головная боль и тошнота/рвота при лептоменингеальном меланозитозе развиваются подостро, а не остро. МРТ головного мозга при НКМ выявляет стойкое изменение интенсивности сигнала от оболочек мозга на T1-ВИ и T2-ВИ, но нехарактерное для САК кратковременное (в первые 12 ч) повышение интенсивности сигнала от субарахноидального пространства в режиме FLAIR. Кроме того, МРТ у больных НКМ демонстрирует лептоменингеальное накопление гадолиния на постконтрастных T1-ВИ, нетипичное для САК. Анализ ЦСЖ также позволяет различить указанные заболевания.

Важным МРТ-признаком лептоменингеального меланозитоза при НКМ, отличающим его от туберкулезного и других менингитов, является усиление сигнала от оболочек мозга на доконтрастных T1-ВИ, что объясняется парамагнитными свойствами меланина [3].

Во всех случаях дифференциальную диагностику НКМ с менингитами и САК существенно облегчает обнаружение больших и/или множественных невузов на коже [1–3, 8].

Внутричерепные метастазы меланомы кожи важно дифференцировать с лептоменингеальным меланозитозом при НКМ, поскольку эти патологические процессы требуют разных диагностических и терапевтических подходов [1, 3]. Метастазы меланомы в головной мозг следует заподозрить у любого больного с меланомой кожи, если у него впервые возникли головные боли или иные неврологические симптомы. Отличить метастазы меланомы от доброкачественных скоплений меланоцитов в паренхиме головного мозга при НКМ позволяют прежде всего нейровизуализационные признаки. На КТ головного мозга метастазы меланомы выглядят как одиночные или множественные округлые очаги повышенной плотности, часто расположенные субкортикально в больших полушариях и окруженные гиподенсной зоной из-за отека окружающего вещества головного мозга [16, 25]. При введении контраста отмечается гомогенное или кольцевидное усиление всех очагов. На МРТ метастазы меланомы гиперинтенсивны на T1-ВИ и гипоинтенсивны на T2-ВИ и окружены зоной отека. На T1-ВИ с контрастным усилением очаги часто имеют периферический ободок [27].

У наблюдавшегося нами больного диагноз НКМ был установлен с запозданием в силу недостаточной осведомленности неврологов о данной патологии. Диагноз основывался на клинических признаках (множественные ВМН на коже в сочетании с персистирующей головной болью, тошнотой и рвотой), характерных изменениях на МРТ головного мозга и типичных для НКМ показателях анализа ЦСЖ (незначительно повышенный цитоз, сниженный уровень глюкозы, повышенное содержание белка).

Клинико-неврологическую манифестацию НКМ у пациента с высокой вероятностью спровоцировал COVID-19. Наличие этой инфекции было верифицировано обнаружением РНК SARS-CoV-2 в биоматериале из носоглотки и ротоглотки через неделю после возникновения клинической симптоматики

НКМ, а также последующим выявлением антител к указанному вирусу. Хотя совпадение по времени не означает причинно-следственной связи, но в данном случае не было установлено иных факторов, способных вызвать манифестацию неврологической симптоматики НКМ.

В большинстве описанных другими авторами случаев клинического дебюта НКМ во взрослом возрасте он был сопряжен с малигнизацией зон меланоцитарного поражения сосудистой и паутинной оболочек [2, 8, 14]. У больного С. также имелись признаки малигнизации церебральных меланоцитарных агрегатов в виде полиморфизма и выраженной атипичии меланинсодержащих клеток, обнаруженных в ЦСЖ через 2,5 мес. после возникновения неврологических симптомов. Отсутствие атипичных клеток в предыдущем (выполненном во время первой госпитализации пациента) анализе ЦСЖ может объясняться тем, что процесс малигнизации на тот период лишь начинался, а также тем, что результаты анализа ликвора при меланоме нередко бывают ложноотрицательными (чувствительность классического цитологического исследования ЦСЖ в диагностике злокачественной трансформации лептоменингеального меланоцитоза составляет всего лишь около 40%) [9, 12].

В пользу малигнизации патологических агрегатов меланоцитов в ЦНС свидетельствовала также атрофия дисков зрительных нервов, выявленная у больного С. через 2,5 мес. после дебюта неврологической симптоматики. Атрофия имела первичный характер, поскольку до момента ее обнаружения у больного не было застойных явлений на глазном дне и МР-признаков выраженного отека головного мозга. В свою очередь, первичная атрофия зрительных нервов при НКМ рассматривается как результат инвазии опухолевых клеток в эти нервы в случае злокачественной трансформации меланоцитарных скоплений [2, 3].

ИЦХ-анализ дал отрицательный результат на специфические меланоцитарные маркеры (Pan-CK и Melan-A), однако чувствительность такого анализа в отношении препаратов ЦСЖ не является 100%. Тот факт, что мутации в гене BRAF по данным молекулярно-генетического анализа клеток ЦСЖ у пациента С. отсутствовали, согласуется с данными, согласно которым эти мутации у взрослых лиц характерны в основном для метастазов меланомы в головной мозг, но не для первичного меланоцитарного поражения ЦНС [27].

Лечение больных с НКМ включает лучевую терапию и химиотерапию, однако существенного терапевтического эффекта достичь, как правило, не удается [4, 8]. Надежды возлагаются на развитие таргетной терапии НКМ, направленной на ингибирование определенных киназ онкогенного сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, но попытки такого рода лечения пока не приводят к успеху [9, 15].

Основное внимание в настоящее время уделяется паллиативной и симптоматической терапии. При развитии внутренней гидроцефалии пациенту

проводится вентрикуло-перитонеальное шунтирование с установлением фильтра для предупреждения попадания меланоцитов в брюшную полость [3, 9, 18]. Больным с эпилептическими припадками назначаются антиконвульсанты [4]. В фармакорезистентных случаях височной эпилепсии при изолированном поражении миндалевидного тела у больных паренхиматозным НКМ рекомендуется передняя височная лобэктомия [7].

Прогноз НКМ после его клинической манифестации является плохим даже при отсутствии злокачественной трансформации патологических скоплений меланоцитов [3, 9]. Более половины пациентов с НКМ умирает в первые три года после манифестации церебральных неврологических симптомов [3, 7, 9, 18]. Ухудшение состояния больных может быть обусловлено нарастанием гидроцефалии, прогрессирующей краниальной невропатией, а также малигнизацией меланоцитарных агрегатов с инфильтрацией структур ствола головного мозга [3, 16].

Заключение. Нейрокожный меланоцитоз является редким заболеванием и манифестирует преимущественно в раннем в детском возрасте, однако его целесообразно включать в круг дифференциальной диагностики и у взрослых больных в случае подострого возникновения неврологической симптоматики при наличии на коже больших и/или множественных невусов.

Диагностика нейрокожного меланоцитоза требует совместных усилий невролога, дерматолога, нейрорадиолога, онколога и специалистов лабораторной диагностики. Она основывается на результатах клинического обследования, нейровизуализации, дерматоскопии, цитологического и иммуноцитохимического анализов меланинсодержащих клеток, получаемых из цереброспинальной жидкости и/или биоптатов патологических очагов.

Благодарность. Авторы выражают признательность руководителю стационара №1 ГБУЗ НО «НОКОД» врачу-онкологу Володину А.Н., заведующей цитологической лабораторией ГБУЗ НО «НОКОД» Сметаниной С.В. и заведующей клинко-диагностической лабораторией ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» к.б.н. Лагонской В.Н. за помощь в обследовании больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith A.B., Rushing E.J., Smirniotopoulos J.G. Pigmented lesions of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29(5):1503–1524. <https://doi.org/10.1148/rg.295095109>
2. Kolin D.L., Geddie W.R., Ko H.M. CSF cytology diagnosis of NRAS-mutated primary leptomeningeal melanomatosis with neurocutaneous melanosis. *Cytopathology*. 2017;28(3):235–238. <https://doi.org/10.1111/cyt.12366>
3. Ruggieri M., Polizzi A., Catanzaro S., Bianco M.L., Praticò A.D., Di Rocco C. Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2571–2596. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04770-9>

4. El Mabood S.A., Wahba Y., Yahia S., Sarhan M.M., Mansour A.K., Provenzano A., Elmahdi H.S., Darwish A. Neurocutaneous melanosis is not always a benign disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(3):335. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJD-VL_456_18
5. Kadonaga J., Frieden I. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:747–755. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70115-I](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70115-I)
6. Martins da Silva V.P., Marghoob A., Pigem R., Carrera C., Aguilera P., Puig-Butillé J.A. et al. Patterns of distribution of giant congenital melanocytic nevi (GCMN): the 6B rule. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:689–694. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.042>
7. Pellino G., Gencarelli J., Bertelli S., Russo A., Fiumana E., Faggioli R. Epilepsy in isolated parenchymal neurocutaneous melanosis: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2020;107:107061. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107061>
8. Bhatia R., Kataria V., Vibha D., Kakkar A., Prasad K., Mathur S. et al. Mystery Case: Neurocutaneous melanosis with diffuse leptomeningeal malignant melanoma in an adult. *Neurology.* 2016;86(8):e75–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002396>
9. Sharouf F., Zaben M., Lammie A., Leach P., Bhatti. Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus and malignant transformation: case-based update. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(8):1471–1477. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3851-5>
10. Burstein F., Seier H., Hudgins P.A., Zapiach L. Neurocutaneous melanosis. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2005;16(5):874–876. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000181050.06696.4d>
11. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. *Практическая онкология.* 2017;18(1):103–114. [Macko D.E., Macko M.V., Imyanitov E.N. Neurooncology. *Practical oncology.* 2017;18(1):103–114. (In Russ.)].
12. Jakchairoongruang K., Khakoo Y., Beckwith M., Barkovich A.J. New insights into neurocutaneous melanosis. *Pediatr Radiol.* 2018;48(12):1786–1796. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4205-x>
13. Moreira B.L., Grunewald T., Côrtes A.A., Marussi V.H., do Amaral L.L. Neurocutaneous melanosis. *Radiol Bras.* 2016;49(6):412–413. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0128>
14. Qian M., Ren H., Qu T., Lu Z., Zou Y., He J. et al. Spectrum of clinical, neuroimaging, and cerebrospinal fluid features of adult neurocutaneous melanocytosis. *Eur Neurol.* 2018;80(1–2):1–6. <https://doi.org/10.1159/000488687>
15. Mitre V., Heym K., Clark G.D., Venkatramani R. Neurocutaneous melanocytosis and leptomeningeal melanoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(2):e195–e197. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001680>
16. Das K., Nair A., Jaiswal S., Sahu R., Srivastava A., Kumar R., Mehrotra A. Supratentorial intermediate grade meningeal melanocytoma with intratumoral bleed in the background of neurocutaneous melanosis: Report of an unusual case and review of literature. *Asian J Neurosurg.* 2017;12(1):98–102. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.145113>
17. Girolami I., Cima L., Ghimenton C., Zannoni M., Mombello A., Riva G. et al. NRASQ61K mutated diffuse leptomeningeal melanomatosis in an adult patient with a brief review of the so-called “forme fruste” of neurocutaneous melanosis. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35(4):217–223. <https://doi.org/10.1007/s10014-018-0328-x>
18. Chen L., Zhai L., Al-Kzayer L.F.Y., Sarsam S.N., Liu T., Alzakar R.H., Nakazawa Y. Neurocutaneous melanosis in association with large congenital melanocytic nevi in children: A report of 2 cases with clinical, radiological, and pathogenetic evaluation. *Front Neurol.* 2019;10:79. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00079>
19. Fernández-Medarde A., De Las Rivas J., Santos E. 40 Years of RAS—a historic overview. *Genes (Basel).* 2021;12(5):681. <https://doi.org/10.3390/genes12050681>
20. Kinsler V.A., Thomas A.C., Ishida M., Bulstrode N.W., Loughlin S., Hing S. et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2229–2236. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.70>
21. Salgado C.M., Basu D., Nikiforova M., Bauer B.S., Johnson D., Rundell V. et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18(1):1–9. <https://doi.org/10.2350/14-10-1566-OA.1>
22. Krenzel S., Scope A., Dusza S.W., Vonthein R., Marghoob A.A. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441–451. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.05.043>
23. Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Шашкова Е.В., Белозерских К.А., Гребенев Ф.В. Нейрокожный меланоз в сочетании с кистой задней черепной ямки (комплекс Денди-Уокера) и интрадуральной арахноидальной кистой позвоночного канала. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):79–85. [Evezikov G.Yu., Bashlachev M.G., Shashkova E.V., Belozerskikh K.A., Grebenov F.V. Neurocutaneous melanosis concurrent with a posterior cranial fossa cyst (Dandy–Walker complex) and an intradural arachnoid cyst of the spinal canal. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic).* 2020;12(2):79–85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-79-85
24. Прыгунова Т.М., Карпович Е.И., Чернигина М.Н., Береснева Е.Е., Трынкова Л.А. Особенности течения нейрокожного меланоза у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(5):513–521. [Prygunova T.M., Karpovich E.I., Chernigina M.N., Beresneva E.E., Trynkova L.A. Course peculiarities of neurocutaneous melanosis in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(5):513–521. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1626>
25. Корниенко В.Н., Серков С.В., Пронин И.Н., Eriksen M.R., Коршунов А.Г. Нейрокожный меланоз в сочетании с интракраниальной беспигментной меланомой (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2003;3:27–33. [Kornienko V.N., Serkov S.V., Pronin I.N., Eriksen M.R., Korshunov A.G. Neurocutaneous Melanosis and Anaplastic Melanoma of the Brain (Case Report). *Medical Visualization.* 2003;3:27–33. (In Russ.)].
26. Субботин А.В., Семенов В.А., Сидоров А.В., Мошнегуц С.В., Зуева С.А., Колядов В.А. Меланоматоз головного мозга — сложная проблема современной медицины. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021;2:65–69. [Subbotin A.V., Semenov V.A., Sidorov A.V., Moshneguts S.V., Zueva S.A., Kolyadov V.A. Melanomatosis of the brain — a complex problem of modern medicine. *Far Eastern Medical Journal.* 2021;2:65–69. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-2-65-69>
27. Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И., Быканов А.Е., Грачев Н.С., Никитин П.В. Первичная меланцитома pineальной области: клинический случай и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019;83(5):44–50. [Konovalov A.N., Pitskhelauri D.I., Bykanov A.E., Grachev N.S., Nikitin P.V. Primary pineal melanocytoma: clinical case and literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2019;83(5):44–50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20198305144>

Поступила 27.01.2022

Принята к печати 08.06.2022