

苏长海 杨磊 编著
杨富才 梁建新

神经皮肤 综合病征

天
则
出
版

3



前 言

在胚胎发育时，由于神经系统和皮肤均由外胚叶组织分化而来。因此，外胚叶的发育异常可导致神经系统和皮肤同时出现病变。临床上病种很多，常统称之谓神经皮肤综合征 (Neurocutaneous Syndrome)。从广义上讲，该综合征是一组具有神经和皮肤病变的疾病总称，有的属于先天性遗传性疾患，有的属于后天性疾患，而以前者更为突出，特别是母斑症。在神经皮肤综合征中，有的以神经系统疾病为主伴有皮肤病变，有的则以皮肤疾患为主伴有神经系统病变。因此，了解神经系统病变和皮肤病变之间的内在联系规律，有助于早期作出临床诊断，有助于神经医学和皮肤医学的沟通，因而，有着重要的临床意义。

几年来，随着医学科学的发展，国内外对于综合征的研究日益深入，所发现的神经皮肤综合征亦日趋增多。目前国内仅在某些临床教科书提及一些，尚缺乏较为系统而全面的介绍。因此，为了给临床工作者，尤其是神经与皮肤科专业者提供一些有关神经皮肤综合征的参考资料，我们参阅了部分国内外有关文

献，并结合自己的临床教学实践，收集整理了130余则神经皮肤综合征，对其别名、简史、病因、病理、临床表现及其治疗原则作了介绍。

关于综合征的命名，依据各异。有的采用原作者的名字，有的取其病因或发病机理，有的择其主要症状等等，较为杂乱。为了便于读者掌握运用，我们一般选用大家较为熟知的名称，并尽量选用能表达其主要病理改变和临床表现的名称为正名。同时将其常用的别名也在正文中说明。书后附有中英文索引，以便查找。

本书脱稿后承蒙上海华山医院施宁义教授、青岛医学院秦士德教授、滨州医学院滕锡衡教授、重庆医学院李桂明教授及其他同道审阅指正，在此表示诚挚的感谢！

编写《神经皮肤综合征》是一种新的尝试，由于我们水平有限，时间仓促，不妥之处，在所难免，敬请读者批评指正。

编 著 者

目 录

神经皮肤综合病征的研究概况	(1)
先天性神经皮肤综合病征	(8)
一、母斑症	(8)
神经纤维瘤病	(9)
结节性硬化症	(12)
色素失调症	(15)
脱色性色素失调症	(17)
先天性皮肤异色症	(19)
眼上颌部褐青色痣	(20)
神经皮肤黑色素沉着症	(22)
多发性雀斑综合征	(23)
掌跖角化病	(25)
掌跖角化—牙周病综合征	(26)
残毁性遗传性角质瘤	(28)
皮脂腺痣症候群	(29)
线状表皮痣综合征	(31)
基底细胞痣综合征	(33)
皮肤血管瘤—神经系统症候群	(34)
I、大脑、三叉神经血管瘤	(34)

I、视网膜、小脑血管瘤病·····	(37)
II、脑、视网膜动静脉瘤综合征·····	(39)
IV、皮肤、脑脊髓膜血管瘤病·····	(40)
V、骨肥大血管扩张综合征·····	(41)
VI、遗传性出血性毛细血管扩张症·····	(43)
VII、共济失调—毛细血管扩张症·····	(46)
VIII、血管角皮瘤综合征·····	(48)
K、橡皮样蓝痣·····	(52)
二、母斑症以外的先天性神经皮肤综合病征·····	(53)
神经皮肤鱼鳞病·····	(53)
I、痉挛性瘫痪、智力发育不全、 鱼鳞癣综合病征·····	(53)
I、鱼鳞癣样红皮病侏儒综合征·····	(56)
II、遗传性多发性神经病综合征·····	(57)
IV、鱼鳞病、身材矮小、智能障碍综合征·····	(59)
V、鱼鳞病、肝脾肿大、共济失调综合征·····	(60)
VI、伴有毛干异常的神经鱼鳞病综合征·····	(61)
遗传性骨—指甲发育不良综合征·····	(63)
先天性角化不良白内障综合征·····	(64)
先天性厚甲症·····	(65)
干皮性痴呆综合征·····	(66)
白化病综合征·····	(69)
先天性愚型综合征·····	(71)
儿童早老症·····	(74)
成人早老症·····	(77)
局灶性真皮发育不全综合征·····	(80)
斜颈淋巴管扩张综合征·····	(81)

侏儒视网膜萎缩综合征·····	(82)
共济失调、白内障综合征·····	(84)
外胚层、中胚层发育异常综合征·····	(85)
营养不良性水疱综合征·····	(87)
眼脑综合征伴有色素减少·····	(88)
毛发稀疏、爪甲改变综合征·····	(89)
耳聋、白发、眼病综合征·····	(89)
指节垫、白甲病和耳聋综合征·····	(91)
颅面骨畸形综合征·····	(91)
多毛畸形综合征·····	(93)
唇裂眼畸形综合征·····	(94)
性幼稚多指畸形综合征·····	(95)
先天性睾丸发育不全综合征·····	(98)
皮质、脑弥散性血管瘤病·····	(100)
先天性囊性纤维性骨炎综合征·····	(100)
先天性全身脂肪营养不良·····	(103)
先天性梅毒症候群·····	(104)
无汗性外胚叶发育不良·····	(105)
先天性无汗—迷路神经炎综合征·····	(107)
先天性痛觉丧失综合征·····	(108)
遗传性感觉神经根神经病·····	(110)
肥大性间质性多发性神经病·····	(111)
家族性植物神经功能不全综合征·····	(113)
反应停胚胎病综合征·····	(115)
克罗菲尔氏综合征·····	(116)
派—尹二氏综合征·····	(117)
帕斯氏综合征·····	(118)

三、先天性代谢异常性神经皮肤综合病征·····	(118)
苯酮尿性精神障碍综合征·····	(119)
色氨酸代谢异常综合征·····	(121)
蛋氨酸吸收不良综合征·····	(123)
眼、皮肤酪氨酸代谢紊乱综合征·····	(124)
播散性脂肪肉芽肿病·····	(125)
脑苷脂沉积综合征·····	(126)
神经鞘磷脂沉积病·····	(129)
皮肤粘膜类脂质沉积症·····	(131)
尿酸增多、神经异常综合征·····	(133)
多发性骨发育不良综合征·····	(134)
蜘蛛状指(趾)综合征·····	(137)
皮肤弹性过度综合征·····	(140)
肌阵挛性癫痫·····	(144)
秃发综合征·····	(145)
先天性全血减少色素异常综合征·····	(146)
先天性白细胞颗粒异常综合征·····	(149)
后天性神经皮肤综合病征·····	(152)
一、神经系统病征中的皮肤病变·····	(152)
肥胖性生殖无能综合征·····	(152)
唇舌水肿、面瘫综合征·····	(154)
脑炎、眼病、白斑综合征·····	(157)
感觉异常性股痛综合征·····	(160)
偏头痛型血管性头痛综合征·····	(162)
红斑性肢痛症·····	(164)
灼热足综合症·····	(166)
婴儿肢痛症·····	(169)

进行性肌痉挛、脱毛、腹泻综合征·····	(170)
额骨内侧骨肥厚症·····	(173)
进行性脂肪营养不良症·····	(176)
面部偏侧萎缩综合征·····	(177)
面偏侧肥大或偏身肥大综合征·····	(180)
三叉神经营养性综合征·····	(182)
耳颞神经综合征·····	(183)
高血压间脑综合征·····	(185)
进行性选择性发汗失神经支配综合征·····	(186)
颈交感神经麻痹综合征·····	(188)
颈交感神经刺激综合征·····	(190)
交感神经性异色综合征·····	(191)
植物神经反射亢进综合征·····	(191)
颞动脉炎综合征·····	(192)
斯尼登氏综合征·····	(194)
颈后交感神经综合病征·····	(195)
眼交感神经残支灼痛综合征·····	(197)
脊髓空洞症·····	(197)
其它神经系统病征中的皮肤病变·····	(200)
二、皮肤病征中的神经系统病变·····	(201)
感染性皮肤病·····	(201)
I、单纯疱疹·····	(201)
II、带状疱疹·····	(204)
III、水痘·····	(207)
IV、隐球菌病·····	(208)
V、麻风·····	(211)
自身免疫性疾病·····	(218)

I、系统性红斑狼疮	(218)
II、皮炎	(220)
III、系统性硬皮病	(223)
IV、结节性多动脉炎	(228)
V、白塞氏病	(230)
卟啉病	(234)
糙皮病	(238)
结节病	(241)
恶性萎缩性丘疹病	(246)
血管性水肿	(247)
血管球瘤	(250)
恶性黑色素瘤	(252)
色素膜腮腺炎综合征	(255)
急性维生素 A 中毒症	(256)
氮苯砷症候群	(257)
痛性瘀斑综合征	(258)
皮肤粘膜淋巴结综合征	(260)
附录	(263~300)
中文索引	(263)
英文索引	(281)
主要参考资料	(297)

神经皮肤综合病征的研究概况

神经皮肤综合病征是一组具有神经和皮肤病变的疾病总称，有的属于先天性疾病，有的属于后天性疾病。关于该类综合病征的命名及分类方法尚未统一，许多病征的病因与发病机理也不十分清楚。目前，随着医学科学的发展，对神经皮肤综合病征的研究也日趋深入，并且又发现了一些新的神经皮肤综合病征。相信在不久的将来，人们将会逐步揭开该类病征的奥秘。

一、关于神经皮肤综合病征的分类

神经皮肤综合病征包括多种疾病，目前尚无统一的分类方法。近年来国外有些学者按病理学和病因学将其分为如下四类：

（一）胎儿期分化异常引起皮肤和神经系统两方面病变，两者无直接联系。如结节性硬化症、神经纤维瘤病、Sturge—Weber 病等皆属于此类。

（二）由同一致病因素使皮肤和神经系统同时受损的疾病，原因有代谢异常（维生素缺乏症及内分泌疾病）、毒物、微生物等。氨基酸代谢异常性疾病（包括呆小病、糙皮病、苯丙酮尿症等），粘多糖代谢异常性疾病，自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、皮炎、白塞氏病、硬皮病等），砷、汞及铊引起的中毒和各种微生物所致的脑膜炎等都属于

此类。

(三) 由神经系统病变引起继发性皮肤病的一组疾病，包括由于神经系统损害和皮肤的营养障碍所引起的疾病，即起因于褥疮、脊髓空洞症、慢性多发性神经病变、癩病的皮肤病变及带状疱疹等。

(四) 由皮肤病引起的继发性神经系统病变的一组疾病，包括单纯性疱疹，恶性黑色素瘤等。

本书中我们参考了国内外的一些分类方法，将其分为二类：即先天性神经皮肤综合病征和后天性神经皮肤综合病征。前者又分为：母斑症、母斑症以外的先天性神经皮肤综合病征及先天性代谢异常性神经皮肤综合病征三种；后者又分为：神经系统病征中的皮肤病变和皮肤病征中的神经系统病变二种。

二、神经皮肤综合病征的病因探讨

(一) 神经嵴原始细胞的异常

神经嵴对神经皮肤综合征发病是极其重要的器官，也是形成神经细胞和皮肤的大部分细胞的原始器官。胎儿早期在神经板的分界处形成细胞团，在神经管形成期这些细胞开始迁移，逐渐分化为脊髓后根神经节、交感神经节、嗜铬细胞、色素细胞、雪旺氏细胞、牙釉质及向中胚叶分化。由于神经嵴的异常发育、分化和异常增殖，可以造成由其分化而来的各组织和器官异常。

(二) 雪旺氏细胞的异常

雪旺氏细胞是神经嵴原始细胞中最重要的细胞，所以在皮肤科常见该细胞和神经鞘成纤维细胞过分增殖发生神经纤维瘤，在皮肤上可见到多发性、大小不等的肿瘤，并出现其他

色素变性，合并牛奶咖啡斑和雀斑样色素斑。这些雪旺氏细胞、神经鞘成纤维细胞、色素细胞增殖的病理机制还不清楚，本病还常合并大脑发育异常和智力障碍。

（三）色素细胞的异常

色素细胞的前身—成黑色素细胞起源于神经嵴，并向皮肤、软脑膜、眼脉络膜、内耳等处迁移、固定，形成色素。神经皮肤综合征中的许多疾病常同时合并皮肤色素异常症，如：

1、色素细胞和中枢神经系统同时出现异常的结节性硬化症，在皮肤上早期就有分叶状色素脱失斑，脑内有神经胶质星形细胞及神经细胞的异常增殖。在神经纤维瘤病的皮肤上有局限性色素沉着（牛奶咖啡斑），末梢神经和脑出现神经鞘瘤。

2、神经皮肤黑变病，表现为先天性巨大色素性母斑、在软脑膜、脑血管周围有母斑细胞增生，同时合并脑积水、脑脊髓畸形。

3、色素失调症，表现为在皮肤炎症之后特异的色素沉着及合并脑局限性变性病。此外还有色素脱失性色素失调症，其不完全性色素脱失斑的形状与色素失调症相类似。另外还常合并智力发育不全、癫痫发作、脑电图异常、眼症状（如斜视等）、呆小症、毛发脱落等。

4、Moynahan 氏综合征，表现为多发性黑子病合并智力发育异常。

5、Chediak—Higashi 氏综合征，表现为斑痣合并多发性神经炎。

6、皮肤原发性恶性黑色素瘤向脑及软脑膜转移，可出现脑症状。

7、眼皮肤白化症的各种类型，可出现智力障碍和眼震等。

在这些疾病中，由于色素细胞从神经嵴异常迁移，色素细胞数量减少，黑色素形成酶的先天性缺失或减少，多使黑色素形成异常与神经系统病变同时发生。

（四）皮肤血管和神经系统的异常

神经皮肤综合病征中，有血管异常（主要是血管瘤）和有神经病灶的代表性疾病，如Sturge—Weber综合征。表现为皮肤血管瘤、脑血管瘤、脑皮质钙化、合并青光眼；家族性毛细血管扩张症，伴有脑、脊髓病变；毛细血管扩张性运动失调症常合并眼结膜、耳廓皮肤的毛细血管扩张及小脑变性病。

弥慢性躯体血管角质瘤（法布里氏综合征）是 α -半乳糖酶缺乏的全身性疾病，皮肤上有多发的大量的毛细血管扩张性小丘疹，同时伴有感觉异常的上、下肢疼痛，脑血管损害，眼病变。酶缺乏的结果，造成毛细血管内皮和外皮上有酰基鞘氨醇己三糖苷酶沉着。其余的神经皮肤血管病也可有另外的原因引起，如病毒、细菌等引起的炎症改变或变态反应性血管炎。

结节性多发性动脉炎常累及末梢神经，系统性红斑狼疮进展期常累及小脑的血管，肉芽肿或巨细胞性动脉炎常使脑血管受累。在恶性萎缩性丘疹病（Degos病），皮疹周围的皮肤上有因毛细血管扩张而形成的红色或白色的多发性丘疹并且合并肠道血管炎。也可见脊髓、脑、末梢神经的血管病变。

（五）神经皮肤综合病征与代谢异常

最近研究表明,许多神经皮肤综合病征都伴有代谢异常,如上述的弥漫性躯体血管角质病,由于先天性酶缺乏,可以引起神经细胞、皮肤、血管系统及其他器官的改变。这些代谢障碍已从生物化学、组织化学、电子显微镜检查中得到证实。如苯丙酮尿症,表现为苯丙氨酸羟化酶异常而发病。血清中增加的苯丙氨酸及其诱导体可使生后未满周岁的乳儿大脑发育受到影响。同时由于黑色素形成酶受到抑制而影响皮肤和毛发黑色素的形成,故使头发的颜色变淡,皮肤颜色变白。如果经常服用低苯丙氨酸乳,可以使症状恢复,同时头发也会变黑。糙皮病、色氨酸氧化酶缺乏症、紫质尿症等也可产生皮肤和神经病变。砷中毒在出现剥脱性皮炎的同时,还能发生多发性神经炎和出血性脑病变。

被认为由神经脊异常分化引起的多种神经皮肤综合病征称为斑痣性错构瘤病,其特点是在皮肤上有痣,也就是有组织结构的畸形,而且皮肤以外的器官也有组织结构的畸形。

(六) 脂肪细胞和神经的关系

众所周知,神经与脂肪细胞的营养状态有关,这可以从脂肪萎缩性病变呈带状分布得到证实。半侧颜面萎缩症萎缩部分的皮肤与老年人一样,脂肪细胞按神经节段呈带状消失。

三、研究的现状和展望

目前,一些国家正着重对某些先天性神经皮肤综合病征进行研究,如日本厚生省成立了神经皮肤综合病征专题研究班,主要以神经纤维瘤病和结节性硬化症为中心,同时进行神经皮肤综合病征的分类、流行病学调查及病因、诊断治疗等方面的研究。

（一）关于流行病学调查

日本根据人的动态调查死亡卡及病理解剖推测，每10万人中有31.9~40.5人患有神经纤维瘤病，并发现有逐渐增多的趋势。结节性硬化症的发病率相当于10万分之1.5，本病少有高龄者，据日本统计，全国336例结节性硬化症病人生存到20岁者占60%，生存到61岁以上者仅有2例。

（二）关于病理生理

在神经纤维瘤病患者的神经纤维瘤内可以看到许多肥大细胞，组胺的含量也很高，其意义尚不清楚。近年来，神经纤维瘤病的神经生长因子是否存在的问题引起了人们的关注，有人检查患者的血清与神经纤维瘤，又用免疫组织化学、放射免疫等方法对胎盘产生的神经生长因子进行测定，尚未证实这种活性物质的存在。对神经纤维瘤病的神经纤维瘤的胶原和蛋白多糖的动态观察中，证实雪旺氏细胞有产生蛋白多糖、核心蛋白及Ⅲ型胶原的能力。

关于神经纤维瘤病的牛奶咖啡斑的色素细胞里出现巨大色素颗粒的机制，目前有几种说法：如伴随黑色素形成异常而出现巨大颗粒说、黑素体自家吞噬过程中聚集成巨大色素颗粒说等。但日本神经皮肤综合征专题疾病研究班通过电镜和电镜组织化学方法，发现一种溶酶体颗粒和色素细胞分化异常形成的巨大色素颗粒，此问题的解决还有待进一步研究。

由结节硬化症培养的成纤维细胞，对X射线的敏感性比对照组高，这个高敏感性和DNA再合成障碍有关，其意义有待进一步探讨。另外本病末梢血中淋巴细胞由于受丝霉素细胞和X线的作用，使姊妹染色分体交换和染色体构造异常等与对照组无差别。在本病面部丘疹（脂肪瘤）非上皮性细胞中，可见到中到大型树枝状细胞，常显示细胞分裂延迟现

象，有的分裂成大小不同的子细胞，也有的形成多核细胞，因此可以推测其染色体分配机制遭到了破坏。

（三）关于检查、诊断和治疗

CT扫描对神经纤维瘤本身的诊断意义不大，但头、面部神经瘤性橡皮病的病例合并中枢神经肿瘤的较多。神经纤维瘤病的恶性神经鞘瘤用免疫组织化学来证实肿瘤细胞中存在 β -微球蛋白，有作为雪旺氏细胞变异指标的可能性。神经纤维瘤病的中枢神经肿瘤特别是双侧听神经瘤的治疗是较困难的，所以疾病早期就应做详细的耳鼻喉科检查。从脑外科看，大部分神经纤维瘤病是青年期发生的良性肿瘤，如能在早期适当处理，常可延长生命，中年以后出现的神经胶质瘤为恶性。对于结节性硬化症可以通过X线来鉴别是肿瘤还是结节性硬化症的结节，成血管细胞可以用手术全部摘除。

对于神经纤维瘤病的神经纤维肉瘤，除外科治疗外，氮烯咪胺、环磷酸胺、长春新碱、甲烯土霉素等多种药物并用的全身疗法以及甲烯土霉素软膏外用疗法对局部复发病灶有效。日本报道了447例神经纤维瘤病中有脊柱变形者205例（46%），其中手术78例，术后良好者55例（70%），无变化及不良者19例（24.2%）。特别是用哈林顿法，后固定术多数预后不良，单纯前固定或并用上法者预后良好。在矫形外科，对躯干、四肢上的神经纤维瘤施行手术切除，术后良好。可是对神经瘤性橡皮病施行手术则有的病例术后经过不良。因此必须在术前术后制定严密的计划，加强管理及防止出血。

以上简略地介绍了神经皮肤综合病征的研究概况，今后研究的方向是对本综合病征的再分类问题。关于流行病学调查因包括许多遗传性疾病，故有很大困难。另外胎儿的诊断也是一课题，必须根据病理生理的基础研究来拟定诊断标准。

先天性神经皮肤综合病征

这类疾病的病因尚不太清楚，可能与胚胎早期发育异常有关。由于在胚胎早期外胚叶出现某种异常，以至出生后在神经系统和皮肤发生病变。某种基因的缺陷或酶系统异常所致的代谢紊乱是这类综合病征的发病基础。这类疾病往往起病较早，因在胚胎期皮肤组织和神经系统均可受累，所以两个系统的损害是平行的，而无原发与继发的关系。

先天性神经皮肤综合病征可分为：母斑症、母斑症以外的先天性神经皮肤综合病征及先天性代谢异常性神经皮肤综合病征三大类。

一、母斑症

(Neuroectodermose)

母斑症又称斑痣性错构瘤病 (Phakomatoses)。系由神经嵴异常分化引起的皮肤和身体其它部位先天性畸形一组疾病的总称。其特点是在皮肤上有痣，也就是有组织结构的畸形，而且皮肤以外的器官也有组织结构上的畸形，这种畸形多在生下即有或生后某个时期出现，并且一生中几乎不再改变。如：Von Recklinghausen 氏病、Pringle 氏病、Sturge-Weber 氏病等。