

بیماری نیمن پیک نوع B

گزارش و بحث یک مورد

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۸۳، ۲۵۳۶

دکتر نصرت‌الله سلجوقی - دکتر داریوش سامی - دکتر یوسف ساخائی - دکتر مرتضی مشایخی*

تعریف:

نیمن پیک بیماری ارثی نادری است که بعلت اختلال در متابولیسم فسفولیپیدها مخصوصاً اسفنگومیلین ایجاد میشود و پیش‌آگاهی آن بد است و غالباً منجر به مرگ زودرس میگردد. این بیماری را به اسامی متعدد دیگری از قبیل Lipoid Histiocytosis، Lipoid Reticuloendotheliosis، Essential Xanthomatosis، Histiocytic & Reticuloeytic Sphingomyelinosis نامیده‌اند. غیر از شکل کلاسیک بیماری، اشکال غیرعادی دیگری نیز شرح داده‌اند. نخستین مورد بیماری در سال ۱۹۱۴ توسط Niemann در دختر بچه ۶ ماهه‌ای گزارش شده و او تشابه این بیماری را با بیماری گوشه‌یابان کرده‌است. بعداز او Ludwig Pick بین سالهای ۱۹۲۲ و ۱۹۲۸ شرح کاملی از آسیب‌شناسی بیماری را منتشر کرد. Bloom و Kern در سال ۱۹۲۸ تجمع فسفولیپیدها را در بافت‌ها مشاهده کردند و بالاخره Klenk در سال ۱۹۳۴ نشان داد که نوع فسفولیپید جمع شده بیشتر اسفنگومیلین است.

شواهد موجود نشان میدهد که بیماری بصورت صفت اتوزوم مغلوب منتقل میگردد (۳-۴) و بخاطر همین زمینه ارثی و پیدایش نشانه‌های بالینی از او ان تولد و عدم موفقیت در ایجاد تجربی آن، این بیماری را نمیتوان یک بیماری اکتسابی بحساب آورد. نخستین نظریه در مورد پیدایش بیماری این بود که چربیها در بدن بیش از قدرت مصرف ساخته شده و در نتیجه ابتدا در ماکروفاژها

سپس در سایر سلولهای بدن جمع میگردند (۳). بررسی بامواد رادیواکتیو نشان میدهد که فسفولیپیدها تقریباً در تمام سلولهای بدن ساخته میشود و مقدار آنها در اعضاء بدن متفاوت است ولی در بیماری نیمن پیک نسبت تجمع چربی ساخته شده در اعضاء مختلف نسبت به طبیعی یکسان نیست.

فرضیه دیگر این بود که نوع اسفنگومیلین ساخته شده در بدن این بیماران غیرطبیعی است و تجمع این ماده غیرطبیعی به اعضاء بدن مخصوصاً مغز صدمه میزند. بررسیهای دیگر این فرضیه را رد کرده‌است.

نظریه جدیدتر کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز است که در این مورد ال‌راما کمبود خود آنزیم اسفنگومیلیناز ممکن است موجود نباشد بلکه عوامل دیگری در محیط عمل آنزیم مثل کوفاکتورها یا فاکتور کننده‌های آنزیم - هورمون‌ها یا پروتئینهای پیش‌تاز ممکن است عیبی داشته یا مواد متوقف کننده عمل آنزیم بوجود آمده باشند.

مطالعات جدید نشان میدهد که حداقل در دو نوع A و B و احتمالاً نوع C بیماری (۵)، کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز که برای هیدرولیز کردن اسفنگومیلین لازم است وجود دارد. در روش کروموزومیک (۵) برای تعیین کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز، اسفنگومیلین را بارادیو کربن یا رادیوئیدروژن باردار کرده و فعالیت اسفنگومیلین را از روی قدرت هیدرولیز کردن آن اندازه میگیرند. اسفنگومیلین را میتوان از کشت بافت کبد با فیبروبلاستهای پوست یا کشت

* دانشکده پزشکی پهلوی - بیمارستان شماره ۳ کمک.

است . در بقیه علت یرقان دقیقاً روشن نشده است . بزرگی شکم بعلت بزرگی کبد و طحال معمولاً بین يك تا سه سالگی جلب نظر میکند . در اوائل بیماری کبد بزرگتر از طحال است (بیمار مورد گزارش) ولی بعداً طحال بزرگتر از کبد حس میشود . يك علامت مشترك در همه بیماران وجود دارد و آن بدی حال عمومی و سیر پیشرفت بیماری است . در اشکال شدید بزرگی غدد لنفاوی وجود دارد که ممکن است نرم یا سفت باشد . نشانه‌های جلدی بصورت بثورات جلدی ، پررنگ شدن پوست و در يك مورد گزاتوگرا - نولو ما گزارش شده است (۷) . نشانه‌های چشمی غیر از رسوب چربی و لکه قرمز گیلاسی (Cherry red spot) در ته چشم ، کدورت عدسی و وجود کدورت مخصوصی را در قرنيه (۱۴) گزارش کرده اند نشانه‌های عصبی بصورت اختلال رشد و تکامل عصبی ، غیر از نوع B بیماری ، در سایر انواع بصورت سفتی و تحلیل عضلات ساق پا ، از بین رفتن حس لمس ، گاهی بروز حرکات خارج هرمی و با پیشرفت بیماری ، کری و کوری ممکن است ظاهر گردد . دادن بیهوشی در این بیماران یا زایمان اجباری در مادران متضمن مخاطراتی است که باید احتیاط کرد (۱۵) .

علت مرگ معمولاً لاغری و ضعف شدید و آماس و عفونت برنش و ریه‌ها (برونکوپنومونی) است . تعیین پیش آگاهی دقیق در این بیماران مشکل است . طولانی ترین عمری که در شرح حال بیماران مورد مطالعه ما گزارش شده ۱۹/۵ سال بوده است (۱) . مهمترین نشانه آزمایشگاهی بیماری وجود سلولهای محتوی حبابهای چربی در مغز استخوان ، طحال و خون محیطی و نشان دادن که بود آنزیم اسفنگومیلیناز است . اندازه این سلولها ۱۵ تا ۹۰ میکرون بوده معمولاً محتوی يك هسته در وسط یا در کنار سلول و بندرت محتوی چندین هسته هستند . در لامهائی که خوب آماده شده اند ۲ تا ۴ هسته نیز دیده

لنفوسیتها بدست آورد . در عمل از ماده دیگری بنام 2-Hexadecanoylamino-4-Nitrophenylphosphorylcholine استفاده میگردد . با این روش میتوان افراد هتروزیگوت را از روی قدرت نسبی هیدرولیز آنها باز شناخت . متأسفانه این روش با همه دقتی که دارد گران قیمت و محتاج وسائل دقیق است و آزمایشگاههای معمولی قادر به انجام آن نیستند . با آمیوستنز در زنهای حامله‌ای که قبلاً نوزاد مبتلا به نیم‌پیک بدنیا آورده اند و تعیین قدرت آنزیم اسفنگومیلیناز از کشت سلولهای مایع آمنیوتیک میتوان بیماری را در داخل رحم تشخیص داد و مانع بدنیا آمدن طفل بیمار شد (۴ - ۶) .

در حدود يك چهارم بیماران از نژاد یهود هستند . نسبت ابتلا به زن و مرد مساوی است . شیوع بخصوصی در تقدم و تأخر زایمانها یا شیوع فصلی برای ابتلا وجود ندارد . وزن نوزادان مبتلا موقع تولد طبیعی است . همچنین نوع تغذیه یا سن والدین ارتباطی با شروع زودتر یا شدت بیماری ندارد . تعیین زمان دقیق شروع نشانه‌ها مشکل است زیرا این بستگی به دقت والدین و میزان زیر کی سئوال کننده دارد .

در حال حاضر حداقل پنج نوع مختلف بیماری را شرح داده اند (۱۵-۱۷) . جدول زیر خصوصیات این پنج نوع را بطور خلاصه نشان میدهد . نوع D بنام نوا اسکوتیا (Nova Scotia) نامیده میشود .

نشانه‌های بیماری در بیماران مختلف کاملاً متفاوت است ولی برای هر رده ثابت میباشد . در شیرخواران ، یبوست شدید ، اختلال تغذیه ، برنشیت و ذات‌الریه‌های مکرر دیده میشود . از ۱۸ بیمار کروکر (۱) پنج نوزاد دچار یرقان بودند که از موقع تولد ظاهر و سه تا چهار ماه دوام داشته است . در یکی از بیماران ، یرقان از نوع انسداد خارج کبدی بعلت بزرگی غدد لنفاوی بوده

(جدول)

نوع بیماری	بزرگی کبد و طحال	شروع نشانه‌های عصبی	مقدار چربی		زمان مرگ
			خون	بافت‌ها	
نوع A یا کلاسیک	++++	اوائل شیرخوارگی	++	++++	۱-۲ سالگی
نوع B	++++	ندارد	++	++++	د د
نوع C	++	اواخر شیرخوارگی	ندارد	++	۳-۷ سالگی
نوع D	+++	اوائل تا اواسط کودکی	ندارد	++	۱۲-۲۰ سالگی
نوع E		یا نوع بالنین که تظاهرات بیماری برای نخستین بار بعد از سن بلوغ پیدا میشود .			

خصوصیات ۵ نوع بیماری نیم‌پیک بطور خلاصه

مجدد چربی سرم، گزاتومها بازنگشته است. در گزارش دیگری از یک بیمار که گزاتوگر انولومای جلدی داشته چربی های سرم بالا بوده است (۷).

تجزیه چربیهای تجمع یافته در احشاء نشان میدهد که بیشتر آنها از نوع فسفولیپید و بطور متغیر کلسترول است. مقدار کلی و نسبی اسفنگومیلین افزایش یافته است. مهمترین وجه تمایز اسفنگومیلین این است که در محلولهای چربی نسبت به صابونی شدن مقاوم هستند و بدین طریق در محیط آزمایش، مونوآمینوفسفاتیدها مثل لسیتین و سفالین هیدرولیز میشوند ولی اسفنگومیلین بی تغییر باقی میماند.

مطالعات انجام شده روی بیماران نوع A - B نشان میدهد که دفع اسفنگومیلین از راه ادرار زیاد شده (۸ و ۹) و احتمالاً این میتواند یک راه تشخیصی برای بیماری باشد. بنظر میرسد وجود غفونتهای مجاری ادراری ارزش این آزمایش را محدود میکند.

در لنفوسیتهای خون حبابهای متعدد بین یک تا ۲۰ عدد گزارش شده است. حتی این حبابها را در والدین بیماران مبتلا نیز گزارش کرده اند (۱۶).

در بیماریهای دیگری نیز حبابی شدن سلولها ممکن است دیده شود از آن جمله در لوسمی و در گرانولوسیت های در حال از بین رفتن، در بیماری تی ساکس نیز نظیر این حبابها شرح داده شده است (۱۹). لنفوسیت های حبابدار را در بیماری گوشه گزارش نکرده اند.

بقیه یافته های آزمایشگاهی رویهم رفته معمولاً طبیعی است. کم خونی وجود دارد ولی هیچوقت شدید نیست.

علائم رادیولوژی عبارتند از ارتشاح منتشر گاهی ارزنی در ریهها و ندرتاً وجود نقاط آهکی در ریه و کبد (۱۷). در بیمار مورد گزارش نقاط متعدد آهکی شده در طرف راست ستون مهرهها موجود بود. و همچنین علائم برنکوپنومونی که غالباً در این بیماران اضافه میشود جلب توجه میکند.

نشانه های استخوانی شامل پوک شدن استخوانها، تغییر شکل استخوان ران، اتساع مغز استخوانهای دراز و تغییر شکل استخوانی میباشند. در آسیب شناسی: اعضاء گرفتار معمولاً بزرگ و سفت برنگ زرد مایل به قرمز دیده میشوند. در طحال کپسول آن ضخیم شده کورپوسکولهای مالپیگی و گاهی ساختمان طحال بکلی از بین میروند و سلولهای کف آلود بمقدار فراوان در آن دیده میشوند. کبد تا یک و نیم برابر بزرگ شده و ازدیاد سلولهای کوپفر، وجود سلولهای کف آلود دور ورید باب و سینوزوئیدها، علائم

میشود. سیتوپلاسم سلول رنگ پریده و با رنگ آمیزی معمولی حبابدار بنظر میرسد با بزرگ نمائی قوی میکروسکپ سیتوپلاسم دارای حبابهای کوچک زیادی است که بهم چسبیده اند. با رنگ آمیزی اختصاصی اطلاعات بهتری میتوان کسب کرد. مثلاً بارنگ - Scharlach R یا رنگ آمیزی سودان این حبابها برنگ نارنجی یا قرمز، بارنگ سیاه سودان برنگ خاکستری، با رنگ آمیزی Baker's برنگ سیاه یا خاکستری و بارنگ Smith Dietrich آبی مایل به سیاه و بارنگ اسید اسمیک (Osmic Acid) (۱۸) برنگ سیاه درمیآیند. سلولها دارای دانه های pas مثبت هستند و چربی داخل آنها دارای انکسار مضاعف نیست. با رنگ آمیزی فلئوئوروسنت و نور پلاریزه داخل سیتوپلاسم دانه های سبز درخشان مدور تک تک یا بصورت زنجیره دراز دیده میشود که بنام Myelin Figures نامیده شده است. این دانهها غیر از بیماری نیمن پیک در شریط دیگری نیز مشاهده میشوند. منشاء اصلی آنها روشن نیست. بنظر میرسد که این سلولها همان ما کروفاژها باشند که در اثر تجمع چربی تغییر شکل داده اند و تجمع چربی خارج سلولی نیز نتیجه تجزیه همین ما کروفاژها باشد و اینکه چرا این سلولها در مخاط وجود ندارند، شاید بعد از تجزیه شدن قابل دیدن نیستند (۱۱).

آزمایش سلولهای چربی با میکروسکپ الکترونیک (۱۵) انکلو- زیونهای چربی سیتوپلاسمیک را که بصورت طبقه طبقه یا تیغه تیغه قرار دارند، نشان میدهد. این طبقات چربی توسط Lynn و Terry در سال ۱۹۶۷ بنام Membranous Cytoplasmic Bodies یا به اختصار M.C.B. و توسط Lazarus و همکارانش بنام Lipid Cytosomes یا L.C نامیده شده است. تیغه های چربی به اشکال مختلف مثل ساقه منحنی و دایره و بصورت چند لایه و با فواصل معین دیده میشوند. لایه های LC یا MCB در مونسیت های خون محیطی و لنفوسیتها و ائوزینوفیلها شرح داده شده است. این دانهها محتوی اسید فسفاتاز است و به نظر Vethamany منشاء آنها از سلولهای گلژی است (۱۳).

آزمایش های دیگر عبارتند: از اندازه گیری چربی های تام سرم، فسفولیپید، کلسترول، کاروتنوئید سرم و ویتامین A سرم که نتایج متغیری دارند. بنظر میرسد که در بیمارانی که تجمع فسفولیپید در احشاء آنها زیاد است مقدار چربی سرم بالا باشد.

در بیماران « کروکر » آنها تیغه فسفولیپید و کلسترول سرم بالا داشته اند از نژاد یهود بوده اند. همچنین در یک بیمار از این گروه که گزاتومهای جلدی داشته است، چربیهای سرم بالا بوده و با پائین آمدن چربی سرم گزاتومها از بین رفته است و با بالا رفتن

وجود کمخونی از تزریق خون استفاده کرد. داروهای مختلفی از قبیل مواد لیپوتروپ مثل کولین و داروی دیگر نظیر پاس - متوترکسیت - نیتروژن موستارد، TEM و TEPA و کورتن آزمایش شده و هیچکدام نتیجه‌ای نداشته‌اند.

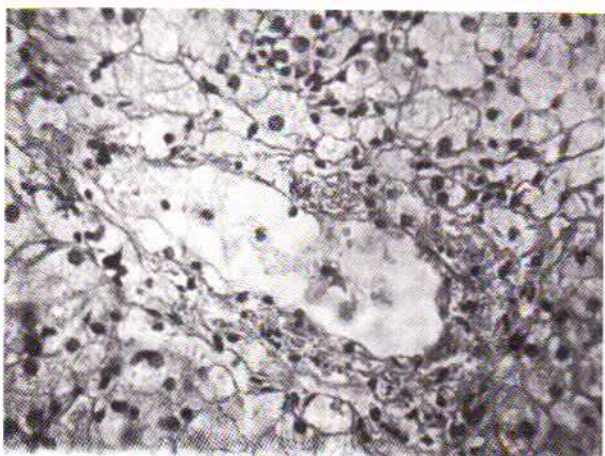
شرح حال بیمار:

الهام. ج، دختر بچه ۱۵ ماهه‌ایست که بعلمت بزرگی شکم از ۸ ماه قبل و اختلال رشد با وجود اشتهای خوب در تاریخ ۳۵/۶/۳۱ در بخش کودکان بیمارستان بستری شده است. فرزند اول خانواده است و فرزند دیگر سه‌ماهه و ظاهر آ سالم است. پدر و مادر کودک ظاهر آ سالم، مسلمان و پسر عمه و دختر دایی هستند. در آزمایش قند خون ناشتا، ازت اوره خون، اسید اوریک، کلسترول تام و چربیهای خون همگی طبیعی است. زایمان در پایان ۹ ماهگی انجام گرفته و وزن طفل در موقع تولد ۳۵۰۰

فشار روی سلولهای کبد و فیروز نواحی ورید باب خود نمائی میکنند.

در غدد لنفاوی نظیر همین تغییرات وجود دارد. وزن مغز کمتر از طبیعی. ماده خاکستری نرم و ماده سفید سفت‌تر از معمول است (برخلاف تی ساکس). در زیر میکروسکوپ نوروها متسع و باد کرده و شکل هرمی خود را از دست داده‌اند، سیتوپلاسم آنها رنگ پریده و گاهی حبابدار است. در یک بیمار تغییراتی در لب خلفی هیپوفیز گزارش شده است. نظیر تغییرات بالا در تی ساکس نیز وجود دارد. تغییرات آسیب‌شناسی در سایر نقاط گرفتار مثل غدد فوق کلیه و سلولهای جدار روده وجود دارد و نظیر تغییراتی است که قبلا شرح داده شد.

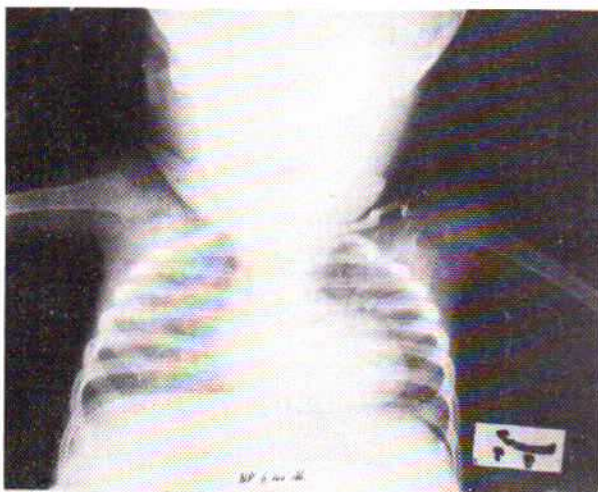
درمان بخصوصی برای این بیمار وجود ندارد. در صورت بزرگی شدید طحال یا نشانه‌های پرکاری طحال (کمخونی - کم شدن گلبولهای سفید - کم شدن پلاکتها) میتوان طحال را برداشت یا در صورت



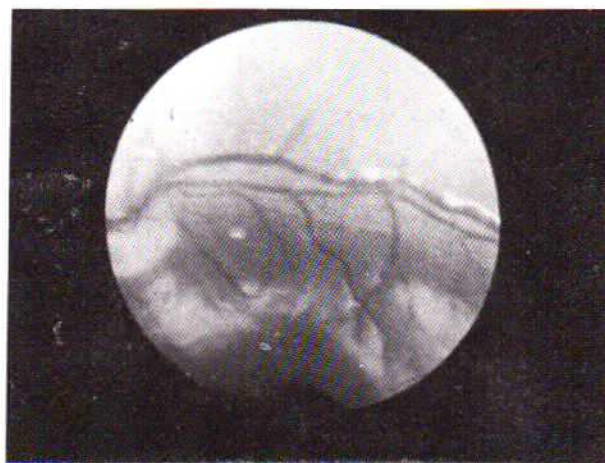
شکل ۳- تصویر نمونه برداری از کبد، نشان دهنده سلولهای کف آلود بعد از زیاد



شکل ۱- وضع ظاهری طفل با کبد بزرگتر از طحال



شکل ۴- بر تو نگاری سینه (آغستگی منتشر)



شکل ۲- تصویر از چشم راست، وجود لکه قرمز گیلان و رسوب چربی بصورت مناطق سفید رنگ

صد درصد، قند خون ۱۱۵ میلیگرم درصد، تیمول ۱۰ واحد، بیلی روبین تام ۳ میلیگرم، و اندنبرگ منفی، SGOT ۸۵ و SGPT ۱۱۰ واحد و در آزمایش دیگر به ترتیب ۷۰۰ و ۵۲۰ واحد گزارش شده است. احتیاس BSP بعد از ۴۵ دقیقه ۲ درصد، فسفاتاز قلیائی ۸ واحد زیگما، کلسترول ۲۴۶ میلیگرم درصد و چربی تام ۱۴۰۷ میلیگرم درصد بود. زمان سیلان و انعقاد و شمارش پلاکتها طبیعی، رتیکولوسیت ۰/۹ درصد بود. در الکتروفورز-پروتئینهای سرم گلوبولینهای گاما و بتا بیشتر از طبیعی و نسبت آلبومین به گلوبولین در حدود یک بود. آزمون کومبس و تست عرن منفی، ازت اوره خون و اسیداوریک طبیعی بودند. آزمایش FTA-ABS و VDRL منفی و ته چشم لکه کور (پاپی) و عروق مرکزی طبیعی و در قسمت خلفی منطقه خاکستری رنگ و وسیعی که در ناحیه ما کولایر به رنگ تر بود دیده شد و همچنین رسوب سفید رنگی در نقاط مختلف ته چشم وجود داشت (شکل ۲). در آزمایش مغز استخوان و نمونه برداری از کبد (Biopsy) وجود تعداد زیادی سلولهای کف آلود بدون ضایعه دیگری نشان داده شد (شکل ۳). در پرتونگاری سینه و ریهها دارای آغستگی (انفیلتراسیون) منتشر بودند (شکل ۴) و پرتونگاری استخوانها فقط مختصری اتساع مغز استخوان ران نشان داد. در اووگرافی داخل و ریدی، کلیهها طبیعی و درکناره راست ستون مهرهها آهکی شدن (کلسیفیکاسیون) در نقاط متعدد موجود بود (شکل ۵) پرتونگاری مری با ماده حاجب طبیعی بود.

خلاصه و نتیجه :

نیمین پیک بیماری نادری است (درمدت ۴ سال در بخش کودکان بیمارستان کمک شماره ۳) یک مورد مشاهده شده است که بصورت صفت اتوزوم مغلوب منتقل شده و در حال حاضر راه مطمئن و قابل استفاده بالینی برای تشخیص انواع هتروزیگوت آن وجود ندارد. تشخیص احتمالی بالینی با توجه به سن بیمار وجود کبد وطحال بزرگ و ارتشاح ریوی و نشانههای عصبی بجز در نوع B داده میشود. تشخیص قطعی بیماری با پیدا کردن سلولهای کف آلود در مغز استخوان، کبد وطحال توسط رنگ آمیزیهای مخصوص و اثبات کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز داده میشود. با آمینوستنز، بیماری را میتوان در داخل رحم تشخیص داد. طول عمر بیماران متغیر ولی غالباً منجر به مرگ زودرس میگردد. درمان بیماری علامتی است.



شکل ۵- کلسیفیکاسیونهای متعدد درکناره راست ستون مهرهها

گرم و وضع کودک در هفته اول تولد طبیعی بوده و اکسیناسیون بر طبق معمول انجام یافته است. درمدت ۱۵ ماه چندین بار دچار اسهال و سرما خوردگی شده که سرپائی درمان گردیده است.

وزن طفل موقع بستری شدن ۷/۷۵ کیلوگرم، شکم برآمده و جریان خون وریدی در قسمت تحتانی سینه و بالای شکم دیده میشود. اجابت مزاج دو بار در روز و مدفوع حجیم و چرب است. روی پوست انتهاها پاپولهای شبیه گزش حشرات وجود دارد. سمع ریهها با مختصری خشونت صدا همراه بود. صداهای قلب طبیعی بودند. در لمس کبد حدود ۱۲ سانتیمتر بزرگ، سطح آن صاف، سفت و بی درد، طحال ۳ سانتیمتر بزرگ، صاف، سفت و بی درد بود (شکل ۱). غدد لنفاوی گردن، زیر بغل و کشاله ران در لمس به اندازه نیم تا یک سانتیمتر بزرگ، سفت و متحرک بودند. اختلال تکاملی (Development) وجود نداشت. و بقیه آزمایشهای بالینی طبیعی بودند.

دادههای آزمایشگاهی عبارت بودند از: فرمول شمارش در حدود طبیعی؛ هموگلوبین بین ۹ تا ۱۱ گرم، هماتوکریت ۳۵٪، آزمون کامل ادرار طبیعی، کشت ادرار، عفونت با میکروبهای گرم منفی را نشان داد. زمان پروترومبین ۱۳ ثانیه با فعالیت

REFERENCES:

- 1- Crocker, A. C. & Farber, S.: Niemann - Pick disease: A review of 18 patients. *Medicine*. 37: 1 1958.
 - 2- Herndon, C. N. : Genetics of the lipidosis. *Res. Publ. of the Assoc. Res. Nerv. and Ment. Dis.* 33: 239, 1954.
 - 3- Thannhauser, S. D.: *Lipidosis; Diseases of cellular lipid metabolism.* New York, Oxford University Press, 1950.
 - 4- Toussi, T., et al.: Early diagnosis in Niemann - Pick disease. *Can. Med. Assoc. J.* 3: 558 1974.
 - 5- Gal, A. E., et al.: A practical chromogenic procedure for the detection of homozygotes & heterozygous carriers of Niemann - pick disease. *New. Eng. J. Med.* 293: 632, 1975.
 - 6- Epstein, C. J., et al. : In Utero diagnosis of Niemann - Pick disease. *Amer. J. Hum. Gent.* 23: 533. 1971.
 - 7- Sibulkin, D., et al.: Juvenile xanthogranuloma in a patient with Niemann - Pick disease. *Arch. Dermatol.* 108: 829, 1973.
 - 8- Dacremont, G., et al.: Niemann - Pick disease. *New. Eng. J. Med.* 289: 592, 1973.
 - 9- Philappart, M.: Urinary sphingomyelin in Niemann - Pick disease. *New. Eng. J. Med.* 290: 284, 1974.
 - 10- Skikne, M. I., et al.: Electron Microscopy of lung in Niemann - Pick disease, *J, Pathol.* 106: 119, 1972.
 11. Rozenszajin, L.A., et al.: Myelin Figures in Blood Cells, Lysosomes & Lipidosis, *Am. J. Clin. Pathol.* 52: 473, 1969.
 12. Lachman, R., et al.: Radiological Findings in Niemann - Pick disease. *Pediat. Radiol.* 108: 659, 1973.
 13. Vethamany, V. G.: Type D. Niemann - Pick disease. Nova Scotia Variant. *Arch. pathol.* 93: 537, 1972.
 14. Lie Bert, J. L., et al.: Ocular findings in Niemann - pick disease. *Am. J. Pathol.* 80: 991. 1975.
 - 15- Pellissier, J. F., et al.: Niemann - Pick disease (Type C) *Acta Neuropathol.* 34: 65, 1976.
 - 16- Rayner, S.: Juvenile Amaurotic Idiocy *Acta. Genet. et statist. Med.* 3: 1 1952.
 - 17- Nelson, W.E., Vaughan, V. B. & Mckay, R. J.: *Textbook of Pediatrics* 10 th. edition 1975 Saunders Company, Philadelphia Page 458.
 18. Landing, B. H., et al.: Phospholipidic acid as a staining reagent for lipids. *Lab. Invest.* 1: 456 1952.
 - 19- Von Bagh, K., and Hortling, H.: Blood findings (vacuolized lymphocytes) in juvenile idiocy. *Nord, Med.* 38: 1072 1948.
- ۲۰- دکتر صادق - مختار زاده ، دکتر امیر- عرفانی ، دکتر ناصر - کمالیان ، گزارش دو مورد بیماری نیمن پیک . مجله دانشکده پزشکی تهران، شماره ۵، صفحه ۴۲۱، سال ۱۳۴۶.