

## نکات تازه‌ای درباره بیماری گوشه\*

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۳۳، سال ۱۳۵۹

دکتر بهروز جلیلی\*\*

مقدمه:

بیماری گوشه یک اختلال ارثی متابولسم چربی است که با انباشتگی سربروزید کرازین در سلولهای رتیکولو آندوتلیال بدن مشخص میشود.

این بیماری برای نخستین بار در سال ۱۸۸۲، توسط گوشه گزارش شده است.

این بیماری نادر و خانوادگی بوده و بالغین و شیرخواران هر دو به آن مبتلا میگرددند.

در بالغین نشانه‌های عمده شامل بزرگی کبد و طحال و پیکما تناسیون پوست و افزایش ضخامت صلبیه و لکه زرد صلبیه و ضایعات ریوی و استخوانی است.

در شیرخواران معمولاً پیکما تناسیون پوست و تغییرات صلبیه وجود ندارد، ولی ضایعات عصبی شایعتر بوده و اغلب تأخیر رشد عقلانی بروز کرده و معمولاً در عرض چند سال منجر بمرگ میگردد.

بیماری هر دو جنس را مبتلا میسازد و ممکنست در تمام سنین و حتی در اواخر دوران زندگی تظاهر کند.

عده زیادی از بیماران از قوم یهود هستند ولی بطور کلی در تمام مذاهب و نژاد سیاه و سفید دیده شده است.

بهر صورت بیماری مزبور تا کنون درمان قاطعی نداشته و پیش آگاهی آن بد است.

اشکال بالینی مختلف بیماری گوشه حدس وجود ژنوتیپ‌های مختلف

بیماری را پیش می‌آورد. بعنوان مثال افراد مبتلایی که در یک خانواده دیده میشوند، ممکن است همگی علائم گرفتاری عصبی را داشته یا هیچکند نداشته باشند (۲).

احتمال دارد که در هر دو نوع «شیرخواران و بالغین» بیماری بطریق اتوزومی مغلوب منتقل گردد (۲).

در گزارش‌های قدیمی انتقال بیماری بطریق غالب گزارش شده که چندان دلیل محکمی جهت اثبات آن ارائه نشده است (۵).

نوع عصبی آن در کودکان که گوشه واقعی است خانوادگی بوده و تقریباً بطور قطعی انتقال اتوزومی مغلوب آن با ثبات رسیده است و میتوان آنرا از نوع بیماری بالغین و تا حدودی از شکل تحت حاد شیرخواران تفکیک نمود (۵).

بطور کلی این بیماری در شیرخواران که فقدان گلو کوسر بروزیداز در بافتهای عصبی و احشائی هر دو مشهود است، از بالغین که فقط کاهش گلو کوسر بروزیداز طحالی وجود دارد شایع تر است و همین مطلب جهت افتراق دو نوع ذکر شده راهنمای خوبیست.

در برخی از گزارش‌های دیگر عده کمی از بیماران ذکر گردیده‌اند که فقط یکی از والدینشان به بیماری مبتلا بوده و دارای یک آلل موتاسیون یافته غالب میباشد (۲) و نیز سلولهای کوچکی با مشخصات مرفولوژیک شبیه سلول گوشه در مغز استخوان والدین طبیعی برخی از بیماران یافت شده است (۲).

\* این مقاله با نظر آقای دکتر مسعود عزیزی تدوین شده است.

\*\* شهر آرا - خیابان پاتریس لومومبا - کوی فیروزه - شماره ۳ - تهران.

بیماری‌زائی و بیوشیمی:

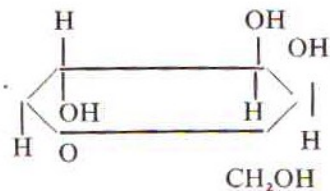
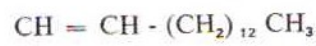
الف- چون در این بیماری مسئله تجمع غیر طبیعی سربروزیدها در برخی اعضاء مطرح است، بی‌مناسبت نیست که بطور خلاصه ذکر آن از ساختمان بیوشیمیک آنها بمیان آید (۴):

سربروزیدها که بنامهای گلیکولپید و گالاکتولپید نیز معروفند موادی میباشند که همگی از لحاظ اصول ساختمانی مشابه بوده و در اثر هیدرولیز تولید اسید چرب و اسفنگوزین و گالاکتوزمینمایند و تا امروز سه نوع آنها بطور قطعی تشخیص داده شده و ساختمان بیوشیمیایشان مشخص گردیده است که عبارتند از:

Nervon                      Kerasin                      Phrenosin

اسید چربی که در ساختمان سرازین بکار رفته اسید لینوسریک (Lignoceric Acid) است و در بیماری گوشه بطور غیر طبیعی مقادیر زیادی کرازین و فرنوزین در برخی اعضاء منجمله کبد و طحال بوجود میآید.

در ساختمان این مواد واحده اسفنگوزین-اسید چرب، بنام سرامید نامیده میشود. بعضی سرامیدها بجای وابستگی به گالاکتوز، به گلوکز یا دی یا تری ساکارید وابسته میگرددند. بدین ترتیب فرمول احتمالی سربروزیدها عبارتست از:



ب- تا کنون مطالعات زیادی در مورد نقائص احتمالی آنزیماتیک که مسئول پیدایش علائم بیماری گوشه هستند و فنوتیپ‌های مختلف این بیماری صورت گرفته که در زیر بد ذکر برخی از آنها اشاره میشود.

- فعالیت آنزیمی گرانولوسیتها، لنفوسیتها و مخلوط فرآورده‌های لکوسیتی در محلولهای استات (Buffer) در  $pH = 4-6/5$  مورد تحقیق قرار گرفته و مشاهده شده است که حداکثر فعالیت آنزیماتیک آنها در کلیه موارد بین  $pH = 5-5\frac{1}{4}$  قرار دارد (۱).  
- همچنین دیده شده است که حداکثر اختلاف فعالیت آنزیمهای فوق در مبتلایان به بیماری گوشه و افراد سالم (شاهد) در  $pH = 4$  قرار دارد و در این  $pH$  افتراق آنها بهتر مشخص میشود (۲).

- همینطور با محلولهای سترات سدیم (Buffer) نیز آزمایش‌های مشابهی انجام شده و نتیجه این بوده است که در این مورد هم فعالیت

آنزیماتیک فوق در مورد مبتلایان به بیماری گوشه در  $pH = 4$  به درجات زیادی گرفتار است (۱).

- در آزمایش‌های دیگر لنفوسیتها و گرانولوسیتها از لحاظ فعالیت آنزیماتیک اختصاصی (بتا گلوکوزیداز) مورد مقایسه قرار گرفتند و معلوم شد که لنفوسیتها از این لحاظ بسیار غنی‌ترند و بنا بر این جهت تمییز درجه فعالیت آنزیمی فوق شمارش افتراق (Differen-tial count) آنها ارزش زیادی دارد (۱).

- فعالیت «بتا گلوکوزیداز» پلاکتها نیز در پلاکت‌های طبیعی و پلاکت‌های مبتلایان به بیماری گوشه اندازه‌گیری شده و معلوم گردیده است که در پلاکت‌های طبیعی فعالیت این آنزیم زیاد است ولی در پلاکت‌های مبتلایان به بیماری گوشه این فعالیت بطور محسوس کاهش یافته است (۱).  
- تحقیقاتی چند نیز در مورد وقفه دهنده‌های آنزیمی در سلول‌های گوشه‌ای صورت گرفته و در نتیجه هیچگونه دلیل مثبتی مبنی بر وجود وقفه دهنده‌های قابل دبالیز در سلول‌های گوشه‌ای کشف نگردیده است (۱، ۳).

Gardner و همکارانش سعی کرده‌اند بطریق مصنوعی و بانشاندار کردن متابولیت‌هایی که ترکیبشان سربروزید را میسازد، در بافت هموژن طحالی بیماران مبتلا به گوشه و شاهدها که مورد آنکو باسیون قرار گرفته بودند، نقص متابولیک مربوط به بیماری را آشکار سازند و در نتیجه دریافتند که نقص مسلمی در کاتابولیسم سربروزید وجود دارد (۳).

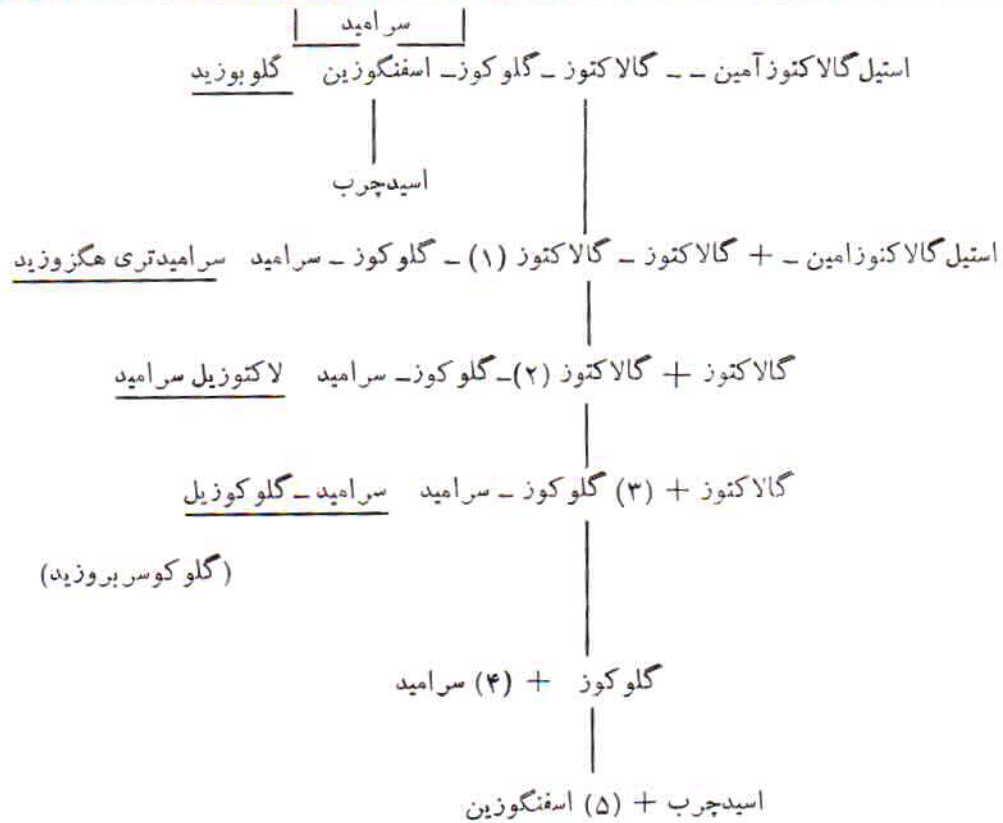
Brady- و همکارانش ثابت کرده‌اند، آنزیمی که هم در ولیز گلو کوسر بروزید را کاتالیز میکند (گلو کوسر بروزیداز) در کبد و طحال و مغز و کلیه و بافت روده‌های افراد سالم وجود دارد.

Brady - عصاره خالص بافت طحالی را که از منابع مختلف بدست آمده است (شاهدها) با عصاره‌ای که از طحال مبتلایان به بیماری گوشه بدست آورده از لحاظ فعالیت این آنزیم مقایسه کرده است و در يك نمونه فرآورده طحالی که از يك بیمار گوشه‌ای مبتلا به نوع شیر خوارگی بدست آمده، نشان داده است که در این بیمار آنزیم بطور کامل وجود نداشته و در نمونه دیگری که از مبتلایان به نوع مزمن بیماری بدست آمده درجاتی از فعالیت این آنزیم باقی بوده است (۳).

- اخیراً مطالعاتی مبنی بر اثر پیمتازی اجزاء سربروزیدی استرومای گابول سرخ برای سربروزیدهای طحالی صورت گرفته (Stater & Shapiro) و بدنبال آن Yamakawa و همکارانش گلو کو اسفنگولپید اصلی گلبول سرخ را که بنام گلو بوزید نامیده میشود جدا کردند که استامیدو ۲-دی اکسی-گالاکتوزیل-گالاکتوزیل-گلو کوزیل سرامید هیپاشد (۳). بدنبال مطالعات فوق ثابت شده است که راه متابولیکی که احتمالاً مسئول تجزیه گلو بوزید میباشد،

بیماری گوشه کردند و نسبتی نیز بین شدت نقص آنزیمی مزبور و حدت تجمع گلو کو سر بر وزید وجود دارد (۲).  
از طرفی ممکن است نقائص آنزیماتیک دیگری غیر از کاهش «بتا گلوکزیداز» باعث ایجاد همین نتیجه فنوتیپیک یعنی تجمع گلو کوسر بر وزید گردند (۱).  
بنظر میرسد که لکوسیتها حداقل حاوی دو ایزوزیم از «بتا گلوکزیداز» باشند که یکی pH مناسب ۴ و دیگری pH

شامل هیدرولیز مرحله بمرحله هگزوزهای مختلف تحت اثر آنزیمهای هیدرولیزان مربوطه است.  
در نمای زیر طریقه کاتا بولیسیم گلو بوزید نشان داده میشود و بر طبق این نما پیدایش نقص در مرحله شماره (۴) که در آن مرحله کانالیزاسیون بوسیله آنزیم تجزیه کننده گلو کوزیل سر امید صورت میگیرد، جوابگوی تجمع گلو کو سر بر وزید در این بیماری (گوشه) در بافتهای مختلف است (۳).



مناسب ۵/۳ را دارا باشند (بره‌بنای تجربیاتی که ذکر گردید) (۱) و همینطور بنظر میرسد که گرانولوسیتها نسبت به لنفوسیتها بیشتر در pH=۴ فعال میباشند.  
هریک از دو ایزوزیم ذکر شده بالا نیز تحت کنترل ارثی (ژنتیک) خاص خود قرار دارند.  
تحقیقات نشان میدهد که بهر صورت فعالیت هر دو ایزوزیم در بیماران گوشه‌ای کاهش یافته است منتهی درجه کاهش فعالیت هر یک در بیماران مختلف فرق میکند.  
بطور کلی نتیجه گرفته میشود که بتا گلوکزیدازها یک سیستم پیچیده را میسازند و نسبت بین ایزوزیمهای مختلف این آنزیم روز بروز روشن تر خواهد شد.  
اما مسئله دیگر بالا رفتن فسفاتاز اسید سرم در مبتلایان به این بیماری است.

- بتا گلوکزیداز کلی باروش‌هایی که امروزه در دسترس قرار دارد میتوان عیب آنزیماتیک اختصاصی گوشه بالغین را با مصرف معرفهای تجارته تعیین نمود. همچنین برای نخستین بار میتوان روشی برای تعیین ناقلین بیماری در نظر گرفت. با همین روش ثابت کرده اند که این بیماری غالباً بصورت ارثی اتوزومی مغلوب منتقل میگردد (۳).

- بعلاوه امروزه تشخیص انواع بالینی بیماری امکان پذیر است و میتوان علل تنوع بین انواع بالینی مرض را از نوع سریعاً کشنده مغزی شیرخوارگی (Rapidly fatal infantile cerebral type) تا نوع شایعتر و بالنسبه خوش خیم تر بالغین را دریافت (۱).  
- همچنین میتوان استنباط کرد که موتاسیونهای متنوعی که ژن «بتا گلوکزیداز» را گرفتار میسازند میتوانند باعث ایجاد

این سلولها در سراسر اعضای سیستم رتیکولو آندوتلیال بدن بخصوص طحال و کبد و عقده‌های لنفاوی و مغز استخوان یافت میشوند. با اولترامیکروسکپ نشان داده شده است که چربیهای تجمع یافته درون سلول گوشه‌ای درون میتو کندریها جمع شده و یامینو کندریها از انباشتگی چربیها احاطه میگردند.

برای تهیه این مقاله ده مورد بیماری گوشه در بیمارستان اطفال بهرامی مورد مطالعه قرار گرفت.

در تمام موارد تشخیص قطعی مبنی بر پونکسیون طحال و مغز استخوان بوده است.

تمام بیماران مذکور کمتر از ۱۵ سال داشته و نسبت مذکر به مؤنث  $\frac{۶}{۴}$  بوده است.

در يك مورد که دختری ۵ ساله بود، پیگمانتاسیون پوستی قهوه‌ای رنگ سراسری بدن علامت برجسته‌ای بود که با علائم مشخصه عصبی نیز توأم بود.

بزرگی شدید احشاء داخل شکم در ۹ مورد از بیماران موجود بود.

دیگر علائم بالینی در مورد هر يك از بیماران فرق داشته که در جدول شرح داده شده و با هم مقایسه گردیده است.

در شرائط موجود در ایران بر طبق بررسی فوق تشخیص بافتی تنها راه قطعی تشخیص بیماری نادر ارثی مذکور در کودکان میباشد و مسلماً با در دسترس قرار گرفتن امکانات بیوشیمیك ذکر شده در متن مقاله راه رسیدن به تشخیص فوق بسیار سهلتر خواهد شد.

#### خلاصه و نتیجه :

بیماری گوشه يك اختلال ارثی متابولیسیم ناشی از تجمع بیش از حد سر بروزید کرازین در سلولهای سیستم رتیکولو آندوتلیال بدن میباشد.

نشانه‌های عمده بیماری در شکل بالینین شامل بزرگی کبد و طحال و پیگمانتاسیون پوست و افزایش ضخامت صلبیه و لکه زرد صلبیه (Pingueculae) میباشد.

در نوع شیرخواران علائم عصبی شایعتر و اکثراً همراه با تاخیر رشد عضلانی است و سیر بدخیم دارد.

راه شایع انتقال ارثی بیماری طریقه اتوزومی مغلوب است. با مطالعات فراوان بیوشیمیک در مورد گرانولوسیتها و پلاکتها و سلولهای بافت طحالی بیماران، نقص مسلم متابولیکی در کاتابولیسیم سر بروزیدها در این بیماران کشف و باثبات رسیده است که موجب تجمع گلو کوسر بروزیدها در بافت‌های مختلف سیستم رتیکولو آندوتلیال این بیماران میگردد.

شیوع بیماری حدوداً  $\frac{۱}{۴۴۰۰۰}$  بوده و هر دو جنس يك نسبت مبتلا میشوند.

تا کنون تجربیات متعددی در مورد اندازه گیری آنزیم مزبور چه در مورد مبتلایان با این بیماری وجه در مورد والدین و اقوام آنها صورت گرفته است.

آنچه که از نتیجه این مطالعات بر میآید اینست که :

- بالا رفتن فسفاتاز اسید سرم تی پیک بیماری گوشه است و اکنون از لحاظ آزمایشگاهی و سائلی در دسترس قرار دارد که میتوان آنرا از آنزیم نظیرش که بطور طبیعی در پرستات قرار دارد تشخیص داد (۲).

- بطور کلی سلولهای گوشه‌ای این بیماران، سرشار از فسفاتاز اسیدند که بداخل جریان خون ریخته و در نتیجه میزان این آنزیم در سرم مبتلایان بالا میرود.

در موارد متعددی اندازه گیری فسفاتاز اسید در مورد اقوام بیماران مبتلا به گوشه انجام شده ولی افزایشی در این مورد مشاهده نگردیده است (۵).

آنچه که از آمارهای متعدد منتشر شده بر میآید اینست که شیوع بیماری حدوداً يك در بیست و چهار هزار است و هر دو جنس يك نسبت مبتلا میشوند (۲).

در مورد ارتباط بیماری با هم خونی و قرابت پدر و مادر نظریات مختلفی ابراز گردیده و برخی بدان معتقد میباشند.

#### بافت شناسی :

مشخصترین علامت بافت شناسی این بیماری وجود سلولهای رتیکولو آندوتلیال انباشته از چربی است که سلول گوشه نامیده میشوند (۲).

(مقصود از چربی همان گلیکوسر بروزیدها هستند).

این سلول هیستوسیت بزرگی است که گردیا چند سطحی بوده و قطر آن به ۲۰ تا ۸۰ میکرون میرسد. هسته سلول کوچک و پررنگ و خارج از مرکز است و در بسیاری از سلولها بیش از يك هسته وجود دارد.

سیتوپلاسم سلول گوشه‌ای حاوی رشته‌های نازک و مواج متعددی است که میتوان باریک آمیزی «اسید فسفو تنگستیک همتو کسپلین مالوری» بوجود آنها پی برد.

بنابر نظریه‌ای این رشتهها ممکنست از میتو کندریهای خراب شده بوجود آمده باشد. منظره چین خورده سیتوپلاسم در نتیجه همین رشتهها است که کاملاً از منظره کف آلود و وا کوئله سلول نیم پیک متمایز است.

سلولهای گوشه‌ای بصورت توده‌ها و صفحات بزرگی گرد هم آمده و اغلب بیکدیگر فشرده شده اند.

مقایسه علائم بالینی و آزمایشگاهی و دیگر پارامترهای مربوط به ۱۰ بیمار مبتلا به بیماری گوشه مورد بررسی

نام بیمار	جنس	سن	نژاد - دین	نسبت قاعدگی پدر و مادر	سابقه وجود مورد مشابه در خانواده بیمار	علائم مثبت در پونکسیون طحال، مغز استخوان، کبد و غدد لنفاوی	اندازه گیری فسفاتاز اسید سرم	فرمول خون محیطی	علائم برجسته بالینی و رادیولوژیک	سیر بیماری
ر-م	دختر	۵ ساله	ایرانی - مسلمان	پسر خاله و دختر خاله	ندارد	وجود سلول گوشه فراوان در پونکسیون مغز استخوان و طحال	-	کاهش گلبول های سفید	بزرگی کبد و طحال خیلی بزرگ	بی تغییر واضح بالینی
ف-س خ	دختر	۵ ساله	ایرانی - مسلمان	پسر دایی و دختر عمه	یک دختر کوچکتر با علامت پوستی مشابه	در پونکسیون مغز استخوان سلولهای گوشه و ائوزینوفیلی ۱۰٪	-	لکوسیتوز	تغییرات در دستها و اندامهای تحتانی + تاولهای پوستی منتشر + طحال بزرگ + نازک کردن استخوانهای دراز + اسپیکولون آنها + مقداری من استخوانی	بی تغییر واضح بالینی
م-م	پسر	۱۰ ماهه	ایرانی - مسلمان	دختر عموی پسر عمو	ندارد	در پونکسیون طحال سلول گوشه دیده شد. در پونکسیون مغز استخوان سلولهای از نوع هیستوسیت و مشکوک به سلول گوشه مشاهده گردید.	-	کاهش پلاکتها	طحال خیلی بزرگ - بزرگی کبد	بهبود نسبی علامتی
ب-ب	پسر	۷ ساله	ایرانی - مسلمان	خانوادگی ندارند	ندارد	سلول تی بیگ گوشه در پونکسیون طحال مشاهده شد ولی در پونکسیون مغز استخوان دیده نشد. نمونه برداری از کبد و ریه اثر - تبیل اسکروز را نشان داد.	-	افزایش گلبولهای سفید	تب + بی اشتها + پرنگ شدن اندام + بزرگی کبد و طحال بیرون آورده شده بود	بهبود نسبی علامتی
الف-د ب	پسر	۱۸ ماهه	ایرانی - مسلمان	خانوادگی ندارند	ندارد	بیوپسی کبد و طحال انجام شد در مقاطع سلول های گوشه در هر دو عضو دیده شد. پونکسیون مغز استخوان کمبود ماکروگلوبوسیتها و کم شدن ذخیره آهن و هیپوکرمی را نشان داد.	-	افزایش گلبولهای سفید و کاهش پلاکتها	در صورت و اندامها + کمخونی شدید + طحال خیلی بزرگ + بزرگی کبد	ظاهر آبعلت کمخونی شدید و بدی حال عمومی فو شد.
ز-س	دختر	۱۵ ماهه	ایرانی - مسلمان	پسر عمو و دختر عمو	ندارد	در پونکسیون کبد و طحال، مغز استخوان مقدار فراوانی سلول گوشه دیده شد	۱۰/۴ واحد بوداسکی درصد	کمخونی	علائم پوستی بصورت جوشهای منتشر و خارش دار + بزرگی کبد و طحال	بهبود نسبی علامتی از لحاظ علامت کمخونی
ع-م	پسر	۱۴ ماهه	ایرانی - مسلمان	نوه خاله یکدیگرند	ندارد	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی سلول گوشه ملاحظه شده + بیوپسی کبد خایه های با منظره هیستوسیتوزها داشت	-	کمخونی شدید	بزرگی کبد و طحال بزرگی غدد لنفاوی سرتاسر بدن	بهبود نسبی علامتی از لحاظ علامت کمخونی
ع-ب	دختر	۱۱ ساله	ایرانی - مسلمان	پسر دایی و دختر عمه	ندارد	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی سلول گوشه دیده شد + آهن ذخیره های خیلی زیاد بود	۱۲ واحد بوداسکی درصد فسفاتاز اسید سرم و مادر بیمار نیز بیش از طبیعی بوده است.	طبیعی	بزرگی کبد و طحال برقان خفیف + دل درد شدید	بی تغییر واضح بالینی
ت-س خ	پسر	۳ ساله	ایرانی - مسلمان	دختر دایی و پسر عمه	ندارد	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار نسبتاً زیادی سلول گوشه ملاحظه گردید	-	طبیعی	بزرگی کبد + طحال خیلی بزرگ	بی تغییر واضح بالینی
ر-ا	پسر	۳ ساله	ایرانی - مسلمان	پسر دایی و دختر عمه	ندارد	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار نسبتاً فراوانی سلول گوشه دیده شد	۰/۴ واحد بوداسکی درصد تکرار نشده	طبیعی	بزرگی کبد و طحال	بی تغییر واضح بالینی
										۱ مورد فوت شده ۵ مورد تغییر محسوس بالینی نداشته ۴ مورد از لحاظ خونریزی و بررسی عوارض بهبود علامتی یافته اند چیز بزرگ مورد در قریه مورد بررسی گردید و طحال توأم بوده ولی بزرگی کبد و طحال در این مورد ارجحیت داشته است در ۲ مورد کمخونی واضح بوده در ۲ مورد نرموسیتوزی و در یک مورد نوتروپنی دیده شد در ۳ مورد فسفاتاز اسید واضحاً افزایش یافته و در یک مورد مشکوک و در ۷ مورد اندازه گیری نشده است در ۷ مورد در پونکسیون مغز استخوان و طحال سلول گوشه دیده شده است در یک مورد سلول مغز استخوان مشکوک بوده در دو مورد تشخیصی با پونکسیون مغز استخوان داده نشده است قطب یک مورد با علامت پوستی مشابه در خانواده یکی از بیماران ذکر شده در مورد نسبت قاعدگی پدر و مادر مورد بررسی نشده همه موارد ایرانی و مسلمان میباشد ۸ مورد تغییر خوار و خورشید سال ۴ مورد بزرگسال ۶ پسر و ۴ دختر تعداد = ۱۰

## REFERENCES:

- 1- Brady, J.: The diagnosis of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of B-Glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. J. Lab Clin, Med. 76: 147-55, 1970.
- 2- Robert, E. and Cooke, J.: The biologic basis of pediatric practice. P.983-84 2nd Edit. 1973.
- 3- Gardner, W. and Iyt, I.: Endocrine 2nd genetic diseases of childhood. P. 957-60 2nd Edit. 1974.
- 4- Thrope, W., Bray, E., James. A.: Biochemistry. P. 77-279-356 9th Edition. 1974.
- 5- Sorsby, A.: Clinical genetics, P. 114-116 2nd Edit. 1973.
- 6- Anatole, D.: Neurology of infancy. P. 326-30 4th Edition. 1972.
- 7- Greentield, C.B., Lippincott, J.B. XR of Bone disease. 1971.
- 8- Merrit, H. : Textbook of Neurology. Houston. P. 490-497 5th Edit. 1968.
- ۹- دکتر کمال‌الدین آرمین: آسیب‌شناسی سیستم رتیکولو آندوتلیال، صفحه ۵۷، سال ۱۳۴۷.