

نکات تازه‌ای درباره بیماری گوش*

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۳۳-۲۳۵، سال ۱۳۵۹

دکتر بهروز جلیلی*

همکار:

بیماری را پیش می‌آورد. بعنوان مثال افراد بیتلائی که در یک خانواده دیده می‌شوند، ممکن است همگی علاوه بر فتاری عصبی را داشته با هیچیک 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 گوش واقعی است خانوادگی بوده و تقریباً بطور قطعی انتقال اتوزومی مغلوب آن با اثبات رسیده است و میتوان آنرا از نوع بیماری بالغین و تاحدودی از شکل تحت حاد شیرخواران تفکیک نمود (۵).

بطور کلی این بیماری در شیرخواران که قدان گلوکوس بر وزیدار در باقهای عصبی و احشائی هر دو مشهود است، از بالغین که فقط کاهش گلوکو سر بر وزیدار طحالی وجود دارد شایع تر است و همین مطلب جهت افتراق دو نوع ذکر شده راهنمای خوب است. 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 می‌باشند (۲) و نیز سلو لهای کوچکی با مشخصات مرغولوژیک شبیه سلوک گوش در معرض استخوان والدین طبیعی برخی از بیماران یافت شده است (۲).

بیماری گوش یک اختلال ارثی متابولیسم چربی است که با انشاستگی سر بر وزید کر ازین در سلو لهای ریتیکولوآندوتیال بدن مشخص می‌شود.

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

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

در بالغین نشانه‌های عمدۀ شامل بزرگی کبد و طحال و پیکما تاسیون پوست و افزایش ضخامت صلبیه ولکه زرد صلبیه و ضایعات ریوی و استخوانی است.

در شیرخواران معمولاً پیکما تاسیون پوست و تغییرات صلبیه وجود ندارد، ولی ضایعات عصبی شایعتر بوده و اغلب تأخیر رشد عقلانی بروز گرده و معمولاً در عرض چند سال منجر به رگ می‌گردد. بیماری هر دو جنس را مبتلا می‌سازد و ممکنست در تمام سنین و حتی در اوآخر 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 گوش حدس وجود ژنو تیپ‌های مختلف

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

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

آنژیماتیک فوق درمورد مبتلایان به بیماری گوش در $\text{pH} = 4$ بدرجات زیادی گرفتار است (۱).

- در آزمایش‌های دیگر لنفوسیتها و گرانولوسیتها از لحاظ فعالیت آنژیماتیک اختصاصی (بتابگلوکوزیداز) مورد مقایسه قرار گرفتند و معلوم شد که لنفوسیتها از این لحاظ بسیار غنی‌ترند و بنا بر این جهت تبیین درجه فعالیت آنژیمی فوق شمارش اختراق (Differen-tial count) آنها ارزش زیادی دارد (۱).

- فعالیت «بتابگلوکوزیداز» پلاکتها نیز در پلاکتها طبیعی و پلاکتها مبتلایان به بیماری گوش اندازه گیری شده و معلوم گردیده است که در پلاکتها طبیعی فعالیت این آنژیم زیاد است ولی در پلاکتها مبتلایان به بیماری گوش این فعالیت بطور محسوس کاهش یافته است (۱).

- تحقیقاتی چند نیز درمورد وقفعه دهنده‌های آنژیمی در سلول‌های گوش‌های صورت گرفته و در نتیجه هیچ‌گونه دلیل مثبتی مبنی بر وجود وقفعه دهنده‌های قابل دیالیز در سلول‌های گوش‌های کشف نگردیده است (۱,۳).

Gardner و همکارانش سعی کرده‌اند بطریق مصنوعی و با نشانه‌دار کردن متabolیته‌ایی که ترکیشان سربروزید را هم‌سازد، دریافت هموژن طحالی بیماران مبتلا به گوش و شاهدها که مورد انکوپاسیون قرار گرفته بودند، نقص متabolیک منوط به بیماری را آشکار سازند و در نتیجه دریافتند که نقص مسلمی در کاتابولیسم سربروزید وجود دارد (۳).

Brady و همکارانش ثابت کرده‌اند، آنژیمی که هم‌روزیز گلوکوس بربروزید را کاتالیز می‌کند (گلوکوس بربروزیداز) در کبد و طحال و مغز و کلیه و بافت رودهای افراد سالم وجود دارد.

- عصاره خالص بافت طحالی را که از منابع مختلف بدست آمده است (شاهدها) باعصاره‌ای که از طحال مبتلایان به بیماری گوش بدست آورده از لحاظ فعالیت این آنژیم مقایسه کرده است و در یک نمونه فرآورده طحالی که از یک بیمار گوش‌های مبتلا به نوع شیر خوارگی بدست آمده، نشانداده است که در این بیمار آنژیم بطور کامل وجود نداشته و در نمونه دیگری که از مبتلایان به نوع هزمن بیماری بدست آمده درجه درجاتی از فعالیت این آنژیم باقی بوده است (۳).

- اخیراً مطالعاتی همیز بر اثر پیش‌تازی اجزاء سربروزیدی استرومای گابول سرخ برای سربروزیدهای طحالی صورت گرفته کلوکواسفنگولپیداصلی گلبول سرخ را که بنام گلوکوزیدانامیده می‌شود جدا کرده‌اند که استامیدو-۲-دی‌اکسی-گالاکتوزیل-گالاکتوزیل-گلوکوزیل سرامید می‌باشد (۳). بدنبال مطالعات فوق ثابت شده است که رامتابولیکی که احتمالاً مسئول تجزیه گلوکوزید می‌باشد،

بیماری‌ای و بیوشمی:

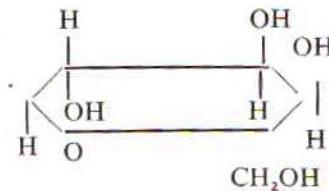
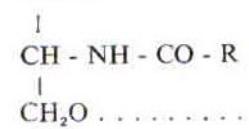
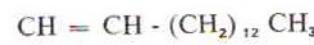
الف- چون در این بیماری مسئله تجمع غیرطبیعی سربروزیدها در برخی اعضاء مطرح است، بی‌مناسبی نیست که بطور خلاصه‌گزینی از ساختمان بیوشمیک آنها بیان آید (۴) :

سربروزیدها که بنامهای گلیکولپید و گالاکنوپید نیز معروفند موادی می‌باشند که همکی از لحاظ اصول ساختمانی مشابه بوده و در اثر هیدرولیز تولید اسیدچرب و اسفنگووزین و گالاکتوزین می‌باشند و تا امروز سه نوع آنها بطور قطعی تشخیص داده شده و ساختمان بیوشمیاً ایشان مشخص گردیده است که عبارتند از :

Nervon Kerasin Phrenosin

اسید چربی که در ساختمان سرازین بکار رفته اسید لینوسریک (Lignoceric Acid) است و در بیمه‌اری گوش بطور غیرطبیعی مقداری زیادی کرازین و فرنوزین در برخی اعضاء منجمله کبد و طحال بوجود می‌آید.

در ساختمان این مواد واحد اسفنگووزین-اسید چرب «بنام سرامید نامیده» می‌شود. بعضی سرامیدها بجای واستگی به گالاکتوز، به گلوکر یا دی‌یاتری ساکارید واسته می‌گردند. بدین ترتیب فرمول احتمالی سربروزیدها عبارتست از :



ب- تاکنون مطالعات زیادی درمورد نتائج احتمالی آنژیماتیک که مسئول پیدایش علائم بیماری گوش هستند و فنوتیپ‌های مختلف این بیماری صورت گرفته که در زیر بذکر برخی از آنها شاره می‌شود.

- فعالیت آنژیمی گرانولوسیتها، لنفوسیتها و محلولهای لکوسیتی در محلولهای استات (Buffer) در $\text{pH} = 6.5-4$ موردن تحقیق قرار گرفته و مشاهده شده است که حداقل فعالیت آنژیماتیک آنها در کلیه موارد $\text{pH} = 5-5.5$ قرار دارد (۱).

- همچنین دیده شده است که حداقل اختلاف فعالیت آنژیمهای فوق در مبتلایان به بیماری گوش و افراد سالم (شاهد) در $\text{pH} = 4$ قرار دارد و در این pH افتراف آنها بهتر مشخص می‌شود (۴).

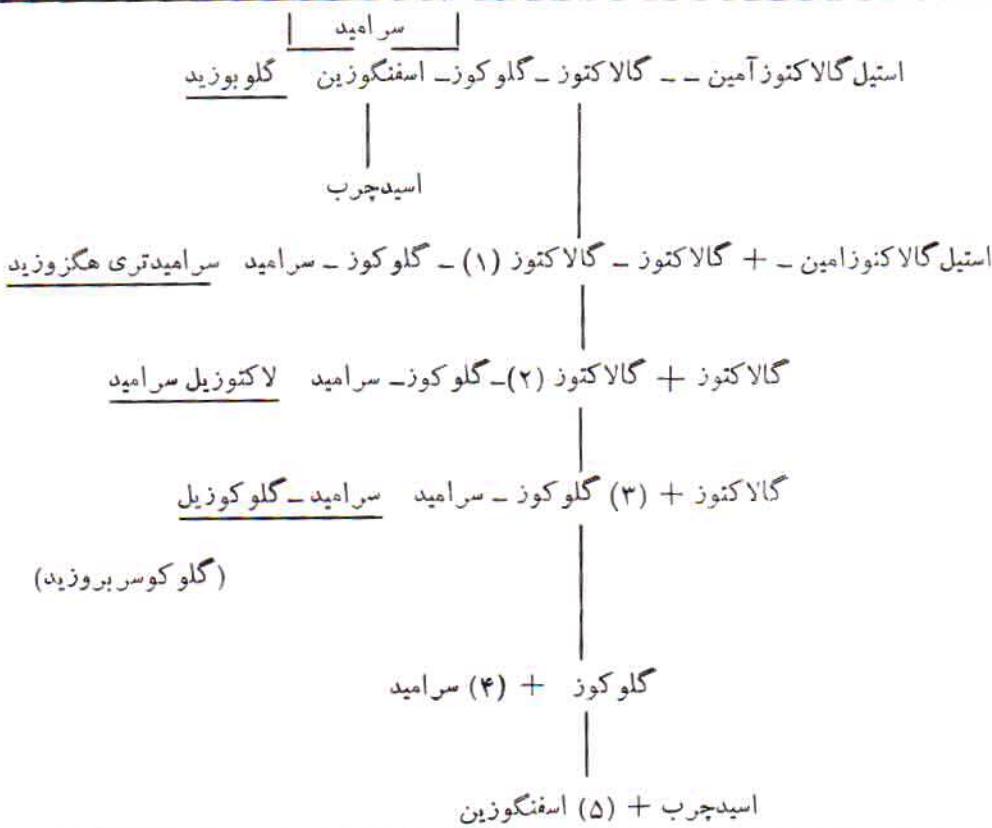
- همینطور با محلولهای سیترات سدیم ($\text{pH} = 7$) نیز آزمایش‌های مشابهی انجام شده و نتیجه‌این بوده است که در این مورد هم فعالیت

بیماری گوشه گردند و نسبتی نیز بین شدت نقص آنژیمی مزبور وحدت تجمع گلوکو سربروزید وجود دارد (۲).

از طرفی ممکن است ناقص آنژیماتیک دیگری غیر از کاهش «بنگلوکوزیداز» باعث ایجاد همین نتیجه فوتیپیک یعنی تجمع گلوکو سربروزید گردد (۱). بنظر میرسد که لکوستها حداقل حاوی دوايزوزیم از «بنگلوکوکوزیداز» باشند که یکی pH مناسب ۴ و دیگری pH

شامل هیدرولیز مرحله بمحله هگزوژهای مختلف تحت اثر آنژیمهای هیدرولیزان مر بوthe است.

در نمای زیر طبقه کاتابولیسم گلوکوزید نشان داده شود و برطبق این نما پیدایش نقص در مرحله شماره (۴) که در آن مرحله کاتالیز اسیون بو سیله آنژیم تجزیه کننده گلوکوزیل سرامید صورت میگیرد، جوابگوی تجمع گلوکو سربروزید در این بیماری (گوش) در بافت‌های مختلف است (۳).



مناسب ۵/۳ را دارا باشند (برهمنای تجربیاتی که ذکر گردید) (۱) و همینطور بنظر میرسد که گرانولوسینها نسبت به لنفوسيتها پیشتر در $pH = ۴$ فعال میباشند.

هریک از دوايزوزیم ذکر شده بالا نیز تحت کنترل ارثی (ژنتیک) خاص خود قرار دارند.

تحقیقات نشان میدهد که به رصورت فعالیت هر دوايزوزیم در بیماران گوشی‌ای کاهش یافته است متنهی درجه کاهش فعالیت هریک در بیماران مختلف فرق میکند.

بطور کلی تیجه گرفته میشود که بنگلوکوکوزیدازها یک سیستم پیچیده را میسازند و نسبت بین ایزوژیمهای مختلف این آنژیم روز بروز روشن تر خواهد شد.

- اما مسئله دیگر بالا رفتن فسفاتاز اسید سرم در مبتلایان بداین بیماری است.

- بنابراین کلی باروش‌هایی که امروزه در دسترس قرار دارد میتوان عیب آنژیماتیک اختصاصی گوش بالغین را با مصرف معروف‌های تجاری تعیین نمود. همچنین برای نخستین بار میتوان روشی برای تعیین ناقلين بیماری در نظر گرفت. با همین روش ثابت کرده‌اند که این بیماری غالباً بصورت ارثی اتوزومی منتقل میگردد (۳).

- بعلاوه امروزه تشخیص انواع بالینی بیماری امکان پذیر است و میتوان علل تنوع بین انواع بالینی هرچرا 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 موتابیونهای متنوعی که ژن «بنگلوکوکوزیداز» را گرفتار میسازند میتوانند باعث ایجاد

این سلولها در سراسر اعضای سیستم رتیکولوآندوتیال بدن بخصوص طحال و کبد و عقده‌های لنفاوی و مفرز استخوان یافت می‌شوند. بالولته امیکریسکپ نشان داده شده است که چربی‌های تجمع یافته درون سلول گوش‌ای درون میتوکندریها جمع شده و یامینتوکندریها از انباشتگی چربیها احاطه می‌گردند.

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

در تمام موارد تشخیص قطعی مبنی بر پونکسیون طحل و مفرز استخوان بوده است.

تمام بیماران مذکور کمتر از ۱۵ سال داشته و نسبت مذکور بهمُونث ۴ بوده است.

در یک مورد که دختری ۵ ساله بود، پیگماناتاسیون پوستی قهوه‌ای رنگ سراسر بدن علامت پرجسته‌ای بود که باعلاف مشخصه عصبی نیز توأم بود.

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

دیگر علائم بالینی درمورد هریک از بیماران فرق داشته که در جدول شرح داده شده و باهم مقایسه گردیده است.

در شرائط موجود در ایران برطبق بررسی فوق تشخیص بافتی تنها راه قطعی تشخیص بیماری نادر ارثی مذکور در کودکان می‌باشد و مسلمانًا با در دسترس قرار گرفتن امکانات بیوشمیک ذکر شده در متن مقاالت راه رسیدن به تشخیص فوق بسیار سهلتر خواهد شد.

خلاصه و نتیجه:

بیماری گوش یک اختلال ارثی متابولیسم ناشی از تجمع بیش از حدس بر وزید کر ازین درسلولهای سیستم رتیکولوآندوتیال بدن می‌باشد.

نشانهای عمدی بیماری در شکل بالغین شامل بزرگی کبد و طحال و پیگماناتاسیون پوست و افزایش ضخامت صلبیه ولکه زرد صلبیه (Pingueculae) می‌باشد.

در نوع شیرخواران علائم عصبی شایعتر و اکثر آنها با تاخیر رشد عضلانی است و سینه بدخیم دارد.

راه شایع انتقال ارثی بیماری طریقه اتوزومی مغلوب است. با مطالعات فراوان بیوشمیک در مورد گرانولوسیتها و پلاکتها و سلولهای بافت طحالی بیماران، نقص مسلم متابولیکی در کاتابولیسم سر بر وزیدها در این بیماران کشف و باید رسانیده است که موجب تجمع گلوکوس بر وزیدها در بافت‌های مختلف سیستم رتیکولوآندوتیال این بیماران می‌گردد.

شیوع بیماری حدوداً $\frac{1}{44000}$ بوده و هر دو جنس یک نسبت مبتلا می‌شوند.

تاکنون تجربیات متعددی درمورد اندازه گیری آنزیم هزبور چه در مورد مبتلایان با این بیماری و چه درمورد والدین و اقوام آنها صورت گرفته است.

آنچه که از نتیجه این مطالعات برمی‌آید اینست که:

- بالارفتن فسفاتاز اسید سرم تی‌پیک بیماری گوش است و اکنون از لحاظ آزمایشگاهی وسائلی در دسترس قرار دارد که میتوان آنرا از آنزیم نظیرش که بطور طبیعی در پرستات قرار دارد تشخیص داد (۲).

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

- درموارد متعددی اندازه گیری فسفاتاز اسید درمورد اقوام بیماران مبتلا به گوش انجام شده ولی افزایشی در این مورد مشاهده نگردیده است (۵).

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

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

بافت شناسی:

مشخص ترین علامت بافت‌شناسی این بیماری وجود سلولهای رتیکولوآندوتیال انباشته از چربی است که سلول گوش نامیده می‌شوند (۲).

(مقصود از چربی همان گلیکوسر بر وزیدها هستند).

این سلول هیستیوپیتیزیت بزرگی است که گردیداً چند سطحی بوده و قطر آن به ۸۰ تا ۲۰ میکرون می‌رسد. هسته سلول کوچک و پر رنگ و خارج از مرکز است و در بسیاری از سلولها بیش از یک هسته وجود دارد.

سیتوپلاسم سلول گوش‌ای حاوی رشته‌های نازک و مواج متعددی است که میتوان با رنگ آمیزی «اسید فسفوتنگستیک هماتوکریلین مالوری» بوجود آنها پی برد.

بنابر نظریه‌ای این رشته‌ها ممکنست از میتوکندریهای خراب شده بوجود آمده باشد. منظره چین خورده سیتوپلاسم در نتیجه همین رشته‌ها است که کاملاً از نظره کف‌آلود و واکوئله سلول نیمن پیک متمایز است.

سلولهای گوش‌ای بصورت توده‌ها و صفحات بزرگی گردیده آمده و اغلب بیکدیگر فشرده شده‌اند.

دکتر جلیلی : نکات تازه‌ای درباره بیماری گوش

صفحه ۲۳۷

مقایسه علائم بالینی و آزمایشگاهی و دیگر پارامترهای مر بوطه به ۱۰ بیمار مبتلا به بیماری گوشه موره بررسی

نام بیمار	جنس سن	زیاد - دین	پدر و مادر	نسبت فامیلی در خانواده بیمار	ساققه وجود مورد متابه در خانواده بیمار	علائم هفت در پونکسیون طحال، مغز استخوان، کبد و غدد لنفاوی	علائم برجسته بالینی و رادیو لوژیک	فرمول خون محیطی	آلام گیری اسیدررم	اندازه گیری سفراز	بالینی و رادیو لوژیک	سیر بیماری	
رسم	ذنوب	دستور خاله و پسر خاله	ندارد	دختر خاله و پسر خاله	دختر خاله و پسر خاله	وجود ملول گوشه فراوان در پونکسیون مغز استخوان و طحال	بزرگی کبد و طحال	کاهش گلوب های سفید	-	بزرگی کبد و طحال	بزرگی کبد و طحال	بی تغیر واضح بالینی	
فتح	ذنوب	دختر ۵ ساله ایرانی، مسلمان	پسر دختر کوچکتر با علامت پوستی مثابه	پسر دختر کوچکتر با علامت پوستی مثابه	دختر ۵ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون مغز استخوان سلوهای گوشه و الموزینوفیلی ۱۰٪	لکوسیتوز	-	-	-	-	بی تغیر واضح بالینی	
۳-۲	پسر	۱۰ ماهه ایرانی، مسلمان	دختر عمود پسر عمود	دختر عمود پسر عمود	دختر ۷ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون طحال سلول گوشه دیده شد. در پونکسیون مغز استخوان سلوهای گوشه دیده شد. در پونکسیون مغز استخوان سلوهای از نوع هستیوپوت و مشکوک بصلول گوشه متابده گردید.	کاهش پلاکت ها بزرگی کبد	-	-	-	-	-	بهبود نسبی عالمی
الطب	پسر	۲۸ ماهه ایرانی، مسلمان	قرابت خانوادگی ندارند	قرابت خانوادگی ندارند	دختر ۷ ساله ایرانی، مسلمان	سلول تی پلیک گوشه در پونکسیون طحال مشاهده شد ولی در پونکسیون مغز استخوان دیده نشد. قوه بی ربارداری از کبد ورم کبد اش. تیبل استکلورون را نشان داد.	افزایش گلوبولهای سفید سلید و کاهش پلاکت کهنا	-	-	-	-	-	بهبود نسبی عالمی
ع-۳	پسر	۱۲ ماهه ایرانی - مسلمان	نوء خاله پیکدیکرند	نوء خاله پیکدیکرند	دختر ۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	بیوپسی کبد و طحال انجام شود و مقایسه سلول های گوشه در هر دو صندوق پستانکی، پونکسیون مغز استخوان کمود مکاکار یوسپیها و کم شدن ذخیره آهن و هپیو کرمی را نشان داد.	بزرگی کبد و طحال	-	-	-	-	-	ظاهر آبلت کمخونی شدید و بدی حال عمومی فوت شد.
فتح	ذنوب	۱۵ ماهه ایرانی، مسلمان	پسر عمود دختر عمود	پسر عمود دختر عمود	دختر ۳ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون کبد و طحال، مغز استخوان مقدار فراوانی سلول گوشه دیده شد	علامت پوستی بصورت جوشاهای منتشر و خارش دار + بزرگی کبد و طحال	کمخونی بود اسکنکی در صد	۱۰/۴ واحد	بزرگی کبد و طحال	بیهود نسبی عالمی از احصای عالم کمخونی		
فتح	ذنوب	۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	پسر دائی و دختر عمده	پسر دائی و دختر عمده	دختر ۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی سلول گوشه ملاحظه شده + بیوپسی کبد خایمهای بامانظار هستیبوسی سیتوزها داشت	بزرگی کبد و طحال	کمخونی شدید	-	-	-	بهبود نسبی عالمی از احصای عالم کمخونی	
فتح	ذنوب	۱۲ ماهه ایرانی - مسلمان	نوء خاله پیکدیکرند	نوء خاله پیکدیکرند	دختر ۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی سلول گوشه ملاحظه شده + بیوپسی کبد خایمهای بامانظار هستیبوسی سیتوزها داشت	بزرگی کبد و طحال	کمخونی شدید	-	-	-	بهبود نسبی عالمی از احصای عالم کمخونی	
فتح	ذنوب	۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	پسر دائی و دختر عمده	پسر دائی و دختر عمده	دختر ۱۱ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی سلول گوشه دیده شد + آهن ذخیره ای خایی زیاد بود	بزرگی کبد و طحال	طبعی	-	-	-	بهبود نسبی عالمی از احصای عالم کمخونی	
فتح	ذنوب	۳ ساله ایرانی، مسلمان	دختر دائی و پسر عمده	دختر دائی و پسر عمده	دختر ۳ ساله ایرانی، مسلمان	در پونکسیون مغز استخوان و طحال مقدار فراوانی زیادی سلول گوشه ملاحظه گردید	بزرگی کبد + طحال	طبعی	-	-	-	بهبود نسبی عالمی از احصای عالم کمخونی	
فتح	ذنوب	۳ ساله ایرانی، مسلمان	پسر دائی و دختر عمده	پسر دائی و دختر عمده	دختر ۳ ساله ایرانی، مسلمان	نتیجاً فراوانی سلول گوشه ملاحظه شده	بزرگی کبد و طحال	طبعی	۱/۴ واحد	بزرگی کبد و طحال	بی تغیر واضح بالینی		
نهاد	ذنوب	۲۰ ماهه پسر دختر	مه مادر ابروی میانند	مه مادر ابروی میانند	دختر ۲۰ ماهه پسر دختر	ذخیره ای مادری میانند	ذخیره ای مادری میانند	ذخیره ای مادری میانند	ذخیره ای مادری میانند	ذخیره ای مادری میانند	ذخیره ای مادری میانند	بی تغیر واضح بالینی	

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 Lytt, 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 کمال الدین آرمین: آسیب‌شناسی سیستم رتیکولوآندتیمال، صفحه ۵۷، سال ۱۳۴۷.