بیماری نیمن پیک نوع B

گزارش و بحث یك مورد

مجلهٔ نظام پزشکی
سال ششم ، شمارهٔ ۵ ، صفحه ۳۸۳ ، ۲۵۳۶

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

تعریف :

نیمن‌پیك بیماری ارثی نادری‌است که بعلت اختلال در متابولیسم فسفولیپیدها مخصوصاً اسفنگومیلین‌ایجاد میشود وپیش‌آگاهی‌آن بد است وغالباً منجر به مرگ زودرس میگردد . این بیماری را به اسامی متعدد دیگری از قبیل Lipoid Histiocytosis. Lipoid Reticuloendotheliosis, Essential Xanthematosis. Histiocytic & Reticulocytic Sphingomyelinosis نامیده‌اند. غیراز شکل کلاسیك 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 بیماری‌را با بیماری گوشه‌بیان کرده‌است. بعدازاو Ludwig Pick بین‌سالهای ۱۹۲۲ و ۱۹۲۸ شرح‌کاملی از آسیب شناسی بیماری را منتشر کرد. Bloom و Kern در سال ۱۹۲۸ تجمع فسفولیپیدها را در بافت‌ها مشاهده‌کردند وبالاخره Klenk درسال ۱۹۳۴ نشان دادکه نوع فسفولیپید جمع شده بیشتر اسفنگومیلین است.

شواهد موجود نشان میدهد که بیماری بصورت صفت اتوزوم مغلوب منتقل میگردد (۳ـ۴) وبخاطرهمین‌زمینه ارثی وپیدایش نشانه‌های بالینی ازاوان تولد وعدم موفقیت درایجاد تجربی‌آن، این بیماری را نمیتوان یك بیماری اکتسابی بحساب آورد.

نخستین نظریه درمورد پیدایش‌بیماری این‌بود که چربیها در بدن بیش‌ازقدرت مصرف ساخته شده و درنتیجه ابتدا در ماکروفاژها سپس درسایر سلولهای بدن جمع میگردند (۳). بررسی بامواد رادیواکتیو نشان میدهد که فسفولیپیدها تقریباً درتمام سلولهای بدن ساخته میشود و مقدار آنها دراعضاء بدن متفاوت است ولی در بیماری نیمن پیك نسبت تجمع چربی ساخته شده در اعضاء مختلف نسبت به طبیعی یکسان نیست .

فرضیه دیگر این بودکه نوع اسفنگومیلین ساخته شده در بدن این‌بیماران غیرطبیعی است و تجمع این ماده غیرطبیعی به‌اعضاء بدن مخصوصاً مغز صدمه میزند. بررسیهای دیگر این فرضیه را رد کرده است.

نظریه جدیدتر کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز است که در این مورد الزاماً کمبود خودآنزیم اسفنگومیلیناز ممکن‌است موجود نباشد بلکه عوامل‌دیگری درمحیط عمل آنزیم مثل کوفاکتورها یافعال کننده‌های آنزیم ـ هورمونها یا پروتئینهای پیشتاز ممکن است عیبی داشته یا مواد متوقف‌کننده عمل آنزیم بوجود آمده باشند. مطالعات‌جدیدنشان‌میدهد که حداقل دردو نوع A و B واحتمالا نوع C بیماری(۵)، کمبودآنزیم‌اسفنگومیلیناز که برای‌هیدرولیز کردن‌اسفنگومیلین‌لازم‌است وجوددارد. درروش کروموژنیك(۵) برای‌تعیین کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز، اسفنگومیلین را بارادیو کربن یا رادیو ئیدروژن باردار کرده و فعالیت اسفنگومیلین را ازروی قدرت هیدرولیز کردن‌آن اندازه میگیرند. اسفنگومیلین را میتوان از کشت بافت کبد با فیبروبلاستهای پوست یا کشت

* دانشکده پزشکی پهلوی ـ بیمارستان شماره ۳ کمك.

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 این‌روش با همه دقتی کـه دارد گران قیمت و محتاج وسائل دقیق است و آزمایشگاههای معمولی قادر به انجام آن نیستند . باآمنیوسنتز در زن‌های حـاملهای که قبلا نوزاد مبتلا به نیمن پیك بدنیـا آورده‌اند وتعیین قدرت آنزیم اسفنگومیلیناز از کشت سلولهای مایع آمنیوتیك میتوان بیماری را در داخل رحم تشخیص داد و مانع بدنیا آمدن طفل بیمار شد (۴ ـ ۶).

در حدود یك چهارم بیماران از نژاد یهود هستند . نسبت ابتلاء زن ومرد مساوی است. شیوع‌بخصوصی در تقدم و تأخرزایمانها یاشیوع فصلی‌برای 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 زمان‌دقیق‌شروع نشانه‌هامشکل‌است زیرا این‌بستگی‌به‌دقت والدین و میزان زیرکی سئوال کننده دارد.

در حال حاضر حداقل پنج نوع مختلف بیماری را شرح داده‌اند (۱۵ـ۱۷). جدول زیر خصوصیات این پنج نوع را بطورخلاصه نشان میدهد. نوع D بنـام نزا اسکوتیـا (Nova Scotia) نامیده میشود.

نشانه‌های بیماری دربیماران مختلف‌کاملا متفاوت است ولی‌برای هر رده ثابت میباشد. در شیرخـواران، یبوست شدید ، اختلال تغذیه، برنشیت وذات‌الریه‌های مکرر دیده میشود. از ۱۸ بیمار کروکر (۱) پنج نوزاد دچـار یرقان بودند که از موقع تولد ظاهر و سه تا چهار ماه دوام داشته است . در یکی از بیماران ، یرقان ازنوع انسداد خارج‌کبدی بعلت‌بزرگی غدد لنفاوی بوده است . در بقیه علت یرقان دقیقاً روشن نشده است. بزرگی شکم بعلت بزرگی‌کبد و طحال معمولا بین یك تا سه سالگی جلب‌نظر میکنند. دراوائل بیماری‌کبد بزرگتر از طحال است (بیمارمورد گزارش) ولی‌بعداً طحال بزرگتر ازکبدحس میشود. یك‌علامت مشترك در همه بیماران وجود دارد و آن بدی حال عمومی وسیر پیشرفت بیماری است. در اشکال شدید بزرگی غدد لنفاوی وجود دارد که ممکن‌است نرم یا سفت باشد. نشانه‌های جلدی بصورت بثورات جلدی، پررنگ‌شدن پوست ودر یك مورد گزانتوگرانولوما گزارش‌شده‌است(۷). نشانه‌های‌چشمی‌غیراز رسوب چربی ولکه قرمز گیلاسی (Cherry red spot) در ته چشم، کدورت عدسی و وجود کـدورت مخصوصی را در قرنیه (۱۴) گـزارش کرده‌اند نشانه‌های‌عصبی‌بصورت اختلال رشدوتکامل‌عصبی،غیراز نوع B بیماری ، در سایر انواع بصورت سفتی و تحلیل عضلات ساق پا، ازبین رفتن حس لمس، گاهی بروز حرکات خارج‌هرمی وباپیشرفت بیماری، کری و کوری ممکن‌است ظاهر گردد. دادن بیهوشی در این بیماران یا زایمان اجباری در مـادران 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 پیش‌آگاهی دقیق دراین بیمـاران مشکل است . طولانی‌ترین عمری که در شرح حـال بیماران مورد مطالعه ماگزارش شده ۱۹/۵ سال‌بوده‌است (۱). مهمترین نشانه آزمایشگاهی بیمـاری وجود سلولهـای محتوی حبابهای چربی درمغز استخوان، طحال و خون محیطی و نشان دادن کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز است .

اندازه این سلولها ۱۵ تا ۹۰ میکرون بوده معمولا محتوی یك هسته در وسط یـا درکنار سلول و بندرت محتوی چندین هسته هستند. درلامهائی‌که خوب آماده شده‌اند ۲ تا ۴ هسته نیزدیده

(جدول)

نوع بیماری	بزرگی‌کبد وطحال	شروع نشانه‌های عصبی	مقدار چربی: خون	مقدار چربی: بافت‌ها	زمان مرگ
نوع A یا کلاسیك	++++	اوائل شیرخوارگی	++	++++	۱ـ۲ سالگی
نوع B	++++	ندارد	++	++++	» »
نوع C	++	اواخر شیرخوارگی	ندارد	++	۳ـ۷ سالگی
نوع D	+++	اوائل تا اواسط‌کودکی	ندارد	++	۱۲ـ۲۰ سالگی
نوع E	یا نوع بالغین‌که تظاهرات بیماری برای نخستین‌بار بعداز سن بلوغ پیدا میشود.				

خصوصیات ۵ نوع بیماری نیمن پیك بطور خلاصه

میشود. سیتوپلاسم سلول رنگ پریده و با رنگ آمیزی معمولی حبابدار بنظر میرسد با بزرگ‌نمائی قوی میکروسکپ سیتوپلاسم دارای حبابهای کوچك زیادی است که بهم چسبیده‌اند. با رنگ آمیزی اختصاصی اطلاعات بهتری میتوان کسب کرد. مثلا با رنگ Scharlach R یا رنگ آمیزی سودان این حبابها برنگ نارنجی یا قرمز، با رنگ سیاه سودان برنگ خاکستری، با رنگ آمیزی Baker's برنگ سیاه یا خاکستری و با رنگ Smith Dietrich آبی مایل به سیاه و با رنگ اسید اسمیك (Osmic Acid) (۱۸) برنگ سیاه درمیآیند. سلولها دارای دانه‌های pas مثبت هستند و چربی داخل آنها دارای انکسار مضاعف نیست . با رنگ آمیزی فلوئوروسنت و نور پلاریزه داخل سیتوپلاسم دانه‌های سبز درخشان مدور تك تك یا بصورت زنجیره دراز دیده میشود که بنام Myelin Figures نامیده شده است. این دانه‌ها غیراز بیماری نیمن پیك درشرایط دیگری نیز مشاهده میشوند. منشاء اصلی آنها روشن نیست. بنظر میرسد که این سلولها همان ماکروفاژها باشند که دراثر تجمع چربی تغییر شکل داده‌اند وتجمع چربی خارج سلولی نیز نتیجه تجزیه همین ماکروفاژها باشد و اینکه چرا این سلولها درمخاط وجود ندارند، شاید بعدازتجزیه شدن قابل دیدن نیستند (۱۱).

آزمایش سلولهای چربی بامیکروسکپ الکترونیك(۱۵) انکلوزیونهای چربی سیتوپلاسمیك راکه 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 وتوسط Lazarus و همکارانش بنام Lipid Cytosomes یا L.C نامیده‌شده‌است. تیغه‌های چربی به اشکال مختلف مثل ساقه منحنی و دایره و بصورت چند لایه و باقواصل معین دیده‌میشوند. لایه‌های LC یا MCB درمونوسیت‌های خون محیطی و لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیلها شرح داده شده است. این دانه‌ها محتوی اسید فسفاتاز است و به‌نظر Vethamany منشاء آنها از سلولهای گلژی است (۱۳).

آزمایش‌های دیگر عبارتند: از اندازه‌گیری چربی‌های تام سرم ، فسفولیپید. کلسترول، کاروتنوئید سرم و ویتامین A سرم که نتایج متغیری دارند. بنظر میرسد که در بیمارانیکه تجمع فسفولیپید در احشاء آنها زیاد است مقدار چربی سرم بالا باشد.

در بیماران «کروکر» آنهائیکه فسفولیپید و کلسترول سرم بالا داشته‌اند از نژاد یهودبوده‌اند. همچنین در یك بیمار ازاین گروه که گزانتومهای جلدی داشته‌است ، چربیهای سرم بالا بوده وبا پائین آمدن چربی سرم گزانتومها ازبین رفته است و با بالارفتن مجددچربی سرم، گزانتومها بازنگشته است. درگزارش دیگری از یك بیمار که گزانتوگرانولومای جلدی داشته چربی‌های سرم بالا بوده است (۷).

تجزیه‌چربیهای تجمع یافته دراحشاء نشان میدهد که بیشتر آنها از نوع فسفولیپید و بطور متغیر کلسترول است . مقدار کلی و نسبی اسفنگومیلین افزایش یافته‌است. مهمترین وجه تمایز اسفنگومیلین این است که در محلولهای چربی نسبت به صابونی شدن مقاوم هستند و بدین‌طریق در محیط آزمایش، مونوآمینوفسفاتیدها مثل لسیتین و سفالین هیدرولیز میشوند ولی اسفنگومیلین بی‌تغییر باقی میماند.

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

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

در بیماریهای دیگری نیز حبابی شدن سلولها ممکن است دیده شود ازآن جمله در لوسمی و درگرانولوسیت‌های درحال ازبین رفتن، در بیماری تی‌ساکس نیز نظیر این حبابها شرح داده شده است (۱۹) . لنفوسیت‌های حبابدار را در بیماری گوشه گزارش نکرده‌اند.

بقیه یافته‌های آزمایشگاهی رویهمرفته معمولا طبیعی‌است. کم‌خونی وجود دارد ولی هیچوقت شدید نیست .

علائم رادیولوژی عبارتند از ارتشاح منتشر گاهی ارزنی درریه‌ها و ندرتاً وجود نقاط آهکی در ریه وکبد (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.

نشانه‌های استخوانی شامل پوك شدن استخوانها. تغییر شکل استخوان ران، اتساع مغز استخوانهای دراز وتغییر شکل استخوانی میباشند.

در آسیب‌شناسی: 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 کف‌آلود بمقدار فراوان درآن دیده میشوند. کبد تا یك و نیم برابر بزرگ شده و ازدیاد سلولهای کوپفر، وجود سلولهای کف‌آلود دور ورید باب و سینوزوئیدها ، علائم

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

در غدد لنفاوی نظیر همین تغییرات وجود دارد. وزن مغز کمتر ازطبیعی. ماده خاکستری نرم وماده سفید سفت‌تر از معمول‌است (برخلاف تی‌ساکس). درزیر میکروسکوپ نورون‌ها متسع وباد کرده و شکل هرمی خود را از دست داده‌اند، سیتوپلاسم آنها رنگ‌پریده وگاهی حبابدار است. در یك بیمار تغییراتی در لب خلفی‌هیپوفیز گزارش شده است. نظیر تغییرات بالا در تی‌ساکس نیز وجود دارد. تغییرات آسیب‌شناسی در سایر نقاط گرفتارمثل غدد فوق‌کلیه و سلولهای جدار روده وجود دارد ونظیر تغییراتی است که قبلا شرح داده شد.

درمان بخصوصی برای این بیماران وجود ندارد. درصورت بزرگی شدیدطحال یا نشانه‌های پرکاری‌طحال (کمخونی- کم‌شدن گلبولهای سفید - کم شدن پلاکت‌ها) میتوان طحال‌را برداشت یا درصورت 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.

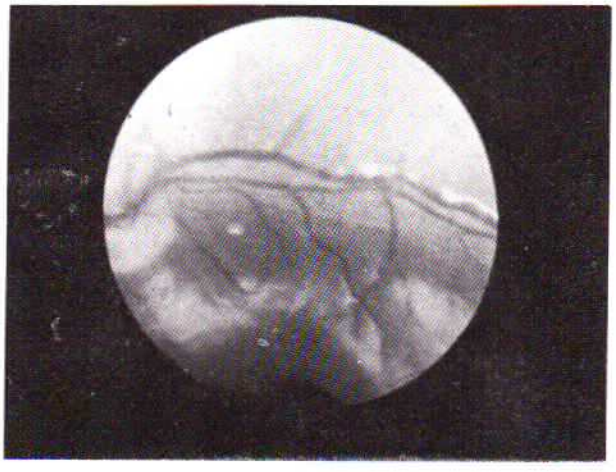
شرح حال بیمار:

الهام. ج، دختربچه ۱۵ ماهه‌ایست که بعلت 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 اول‌خانواده‌است وفرزند دیگر سه‌ماهه وظاهراً سالم‌است. پدرومادر کودك‌ظاهراً سالم، مسلمان وپسرعمه ودخترداییهستند.

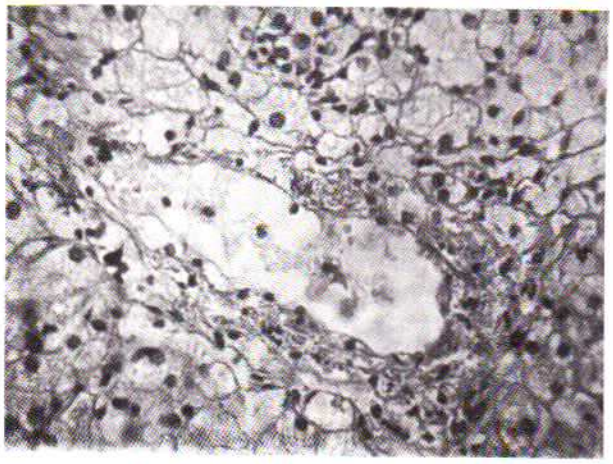
در آزمایش قند خون ناشتا ، ازت اوره خون ، اسید اوریك ، کلسترول تام و چربیهای خون همگی طبیعی است. زایمان در پایان ۹ ماهگی انجام‌گرفته و وزن طفل در موقع تولد ۳۵۰۰



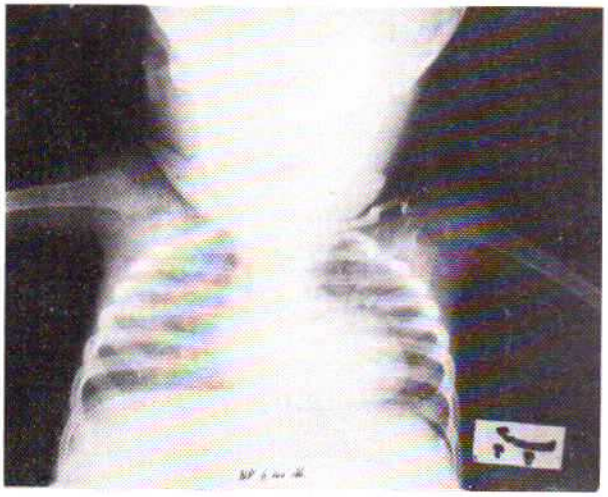
شکل ۱- وضع ظاهری طفل باکبد بزرگتر از طحال



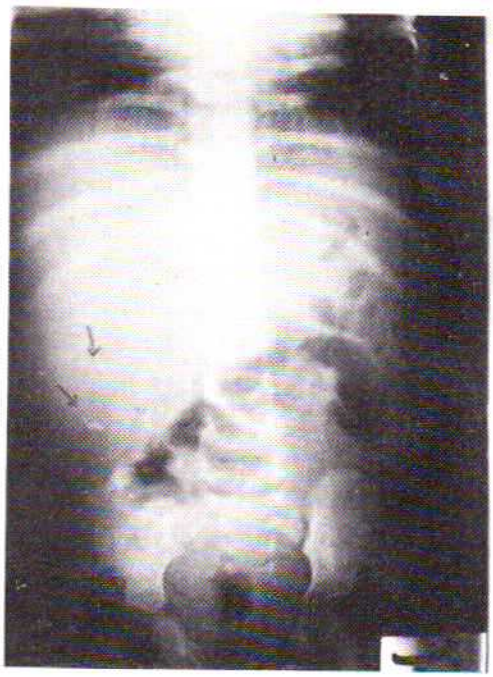
شکل ۲- تصویر ته‌چشم راست ، وجودلکه قرمزگیلاس و رسوب چربی‌بصورت مناطق سفید رنگ



شکل ۳- تصویر نمونه برداری‌ازکبد، نشان دهنده سلولهای کف‌آلود بتعداد زیاد



شکل ۴- پرتونگاری سینه (آغشتگی منتشر)



شکل ۵ـ کلسیفیکاسیون‌های متعدد درکناره راست ستون مهره‌ها

گرم و وضع کودك در هفته اول تولد طبیعی بوده و واکسیناسیون برطبق معمول انجام یافته است. درمدت ۱۵ ماه چندین بار دچار اسهال وسرما 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 دوبار درروز ومدفوع حجیم وچرب است. روی پوست انتهاها پاپولهائی شبیه گزش حشرات وجود دارد . سمع ریه‌ها با مختصری خشونت صدا همراه بود. صداهای قلب طبیعی بودند. درلمس 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 وکشاله ران درلمس به اندازه نیم تا یك سانتیمتر بزرگ، سفت ومتحرك بودند. اختلال تکاملی (Development) وجود نداشت. وبقیه آزمایش‌های بالینی طبیعی بودند.

داده‌های آزمایشگاهی عبارت بودند از : فرمول شمارش در حدود طبیعی ؛ هموگلوبین بین ۹ تا ۱۱ گرم ، هماتوکریت ۳۵٪ ، آزمون کامل ادرارطبیعی، کشت ادرار، عفونت بامیکروب‌های گرم‌منفی را نشان‌داد. زمان‌پروترومبین ۱۳ ثانیه بافعالیت 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 درآزمایش دیگر به‌ترتیب ۷۰۰ و ۵۲۰ واحد گزارش‌شده‌است. احتباس BSP بعداز ۴۵ دقیقه ۲ درصد، فسفاتاز قلیائی ۸ واحد زیگما، کلسترول ۲۴۶ میلیگرم درصد و چربی‌تام۱۴۰۷میلیگرم‌درصدبود. زمان سیلان وانعقاد وشمارش پلاکتها طبیعی، رتیکولوسیت ۰/۹ درصد بود. در الکتروفورز- پروتئینهای‌سرم گلوبولینهای گاماو بتا بیشتر ازطبیعی ونسبت آلبومین به گلوبولین درحدود یك بود. آزمون کومبس وتست عرن منفی، ازت اوره خون واسیداوریك طبیعی بودند. آزمایش FTA-ABS و VDRL منفی‌وته چشم لکه کور(پاپی)وعروق مرکزی طبیعی‌و درقسمت خلفی‌منطقه‌خاکستری‌رنگ‌ووسیعی که‌در ناحیه‌ماکولاتیره رنگ‌تر بود دیده شد وهمچنین رسوب سفیدرنگی‌درنقاط مختلف ته‌چشم وجود داشت(شکل ۲). درآزمایش مغز استخوان ونمونه- برداری از کبد (Biopsy) وجود تعداد زیادی سلولهای کف‌آلودبدون‌ضایعه‌دیگری‌نشان داده‌شد(شکل۳).درپرتونگاری سینه وریه‌ها دارای‌آغشتگی (انفیلتراسیون) منتشر بودند(شکل۴) وپرتونگاری‌استخوانها فقط مختصری‌اتساع مغز استخوان‌رانشان داد. دراوروگرافی داخل‌وریدی، کلیه‌ها طبیعی‌ودر کناره راست ستون مهره‌ها آهکی شدن(کلسیفیکاسیون) درنقاط متعدد موجود بود (شکل ۵) پرتونگاری مری با ماده حاجب طبیعی بود.

خلاصه و نتیجه :

نیمن پیك بیماری نادری است (درمدت ۴ سال در بخش کودکان بیمارستان کمك شماره ۳) یك مورد مشاهده شده‌است که بصورت صفت اتوزوم مغلوب منتقل شده ودرحال‌حاضر راه مطمئن وقابل استفاده بالینی برای‌تشخیص‌انواع هتروزیگوت‌آن وجود ندارد. تشخیص احتمالی بالینی با توجه به سن بیمار وجودکبد وطحال بزرگ وارتشاح‌ریوی‌ونشانه‌های‌عصبی‌بجزدرنوع B داده میشود. تشخیص قطعی بیماری با پیداکردن سلولهای کف‌آلود در مغز استخوان، کبد وطحال توسط رنگ‌آمیزی‌های مخصوص و اثبات کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز داده میشود . با آمنیوسنتز، بیماری را میتوان در داخل رحم تشخیص داد. طول عمر بیماران‌متغیر ولی غالباً منجر بمرگ زودرس میگردد. درمان بیماری‌علامتی است.

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.: Occular 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. Isvest. 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 پیك . مجله دانشکده پزشکی تهران، شماره ۵، صفحه ۴۲۱، سال ۱۳۴۶.