

ΙΑΤΡΙΚΗ.— Πειραματική έρευνα επί τών λιποειδώσεων \*. Άνεκοινώθη υπό τοῦ ἀντεπιστέλλοντος μέλους κ. **N. M. Φακατσέλη**.

Ἡ σημερινή μου ἀνακοίνωσις ἀφορᾷ πειραματικὴν ἔρευναν ἐπὶ τών λιποειδώσεων, πρὸς κατατοπισμὸν δὲ ἐπὶ τοῦ θέματος τούτων ἅς μοῦ ἐπιτραπῆ νὰ ὑπενθυμίσω ὅτι διὰ τοῦ ἐν λόγῳ ὄρου χαρακτηρίζονται σπάνια ἀσθένεια, αἵτινες ὀφείλονται εἰς πρωτοπαθῆ διαταραχὴν τῆς ἀνταλλαγῆς ἐνίων λιπιδῶν.

Οἱ κυριώτεροι ἐκπρόσωποι τών σπανίων τούτων νοσηρῶν ὄντοτήτων εἶναι ὡς γνωστόν, ἡ νόσος τών Niemann - Pick, ἡ νόσος τοῦ Gaucher καὶ ἡ ἀμαυρωτική ἰδιωτία ἢ νόσος τών Tay - Sachs.

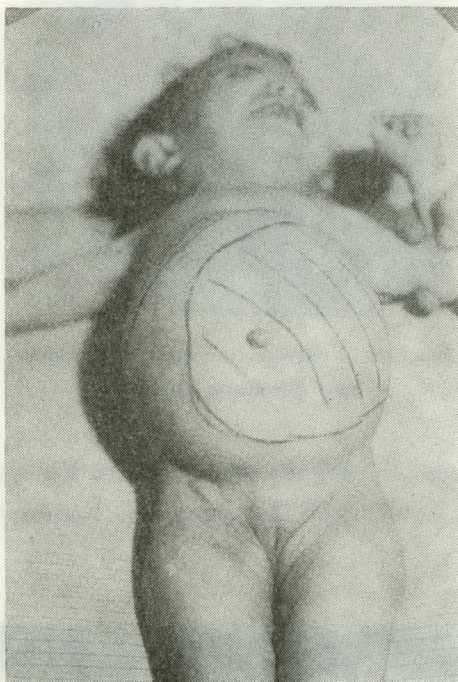
Καὶ ἐπὶ μὲν τῆς νόσου τών Niemann - Pick πρόκειται περὶ πρωτοπαθοῦς διαταραχῆς τῆς ἀνταλλαγῆς φωσφατιδῶν, χαρακτηρίζεται δὲ κλινικῶς ὑπὸ μεγάλης διογκώσεως τοῦ σπληνός, τοῦ ἥπατος, τών λεμφοδένων καὶ ἄλλων μερῶν παθολογοανατομικῶς δὲ καὶ βιοχημικῶς ὑπὸ ἐναποθέσεως ἐντὸς τοῦ δικτυοενδοθηλιακοῦ συστήματος φωσφατιδῶν καὶ δὴ σφιγγομυελίνης, ἐναποθέσεως ἣτις ἐπιφέρει διόγκωσιν τών κυττάρων τούτων μέχρι διαμέτρου 30 - 80 μ.

Ἐπὶ τῆς νόσου τοῦ Gaucher ἣτις ἐπίσης συνοδεύεται ὑπὸ μεγάλης διογκώσεως τοῦ σπληνός, ἡ πρωτοπαθῆς διαταραχὴ τών λιπιδῶν ὀφείλεται εἰς τὰς ἐγκεφαλίδας καὶ δὴ τὴν κερασίνην. Τέλος, ἐπὶ τῆς νόσου τών Tay - Sachs ἡ διαταραχὴ τῆς ἀνταλλαγῆς τών φωσφατιδῶν ἐντοπίζεται κυρίως ἐπὶ τών ἐγκεφαλικῶν ἐλίκων (αἵτινες ἀτροφοῦν) καὶ ἐπὶ τοῦ ἀμφιβληστροειδοῦς, χαρακτηρίζεται δὲ κλινικῶς ὑπὸ ἰδιωτίας καὶ τυφλώσεως. Εἰς τὴν κλινικὴν μας ἡσχολήθημεν ἰδιαίτερος μὲ τὴν νόσον τών Niemann - Pick καὶ τοῦτο διότι κατὰ παράδοξον σύμπτωσιν μᾶς ἐδόθη ἡ εὐκαιρία νὰ μελετήσωμεν κλινικῶς, ἀνατομοπαθολογικῶς καὶ βιοχημικῶς 5 περιπτώσεις ἐπὶ παιδίων ἡλικίας 14 μηνῶν μέχρι 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ἐτῶν ἐντὸς 35 ἐτῶν (ἡ πρώτη περίπτωσις ἐδημοσιεύθη εἰς τὴν Revue Inter. de Pædiatrie - Bale 1944 Τόμ. 162, ἀρ. 4 - 5). Διὰ μίαν νόσον τόσον σπανίαν — ἐφόσον ἀνεύρομεν εἰς τὴν Παγκόσμιον Βιβλιογραφίαν μόνον 92 περιπτώσεις, ἡ ἀνεύρεσις καὶ μελέτη 5 περιπτώσεων ὑφ' ἡμῶν μᾶς ἐξέπληξε καὶ ὀφείλεται βεβαίως εἰς σύμπτωσιν, ἴσως δὲ καὶ εἰς τὸ γεγονός ὅτι εἰς πᾶσαν περίπτωσιν σπληνομεγαλίας ἐγένετο συστηματικῶς παρακέντησις τοῦ σπληνός (καὶ εἰς τὸ ἐξωτερικὸν ἱατρεῖον τῆς κλινικῆς) καὶ εἰς περιπτώσιν ἀνευρέσεως τών χαρακτηριστικῶν

\* N. M. FAKATSELLI, **Reproduction expérimentale des Dyslipoidoses.**

γιγαντείων κυττάρων αμέσως ὁ ἀσθενὴς εἰσήγετο εἰς τὴν κλινικὴν ὅπου καὶ ἐσυνεχίζετο ἡ συστηματικὴ του μελέτη. Οὕτως, ἀσχοληθέντες ἀρχικῶς μὲ τὴν νόσον τῶν Niemann - Pick, ἠθελήσαμεν νὰ μελετήσωμεν αὐτὴν ἀπὸ πειραματικῆς πλευρᾶς.

Ἐπὶ κονίκλων βάρους (180 - 240 γρ.) ἐγένετο ἔγχυσις ἐνδοφλεβίως (εἰς τὴν ἐπιχείλιαν φλέβα τοῦ ὠτός) διαλύματος σφρυγγομυελίνης (15<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) καθημερινῶς,



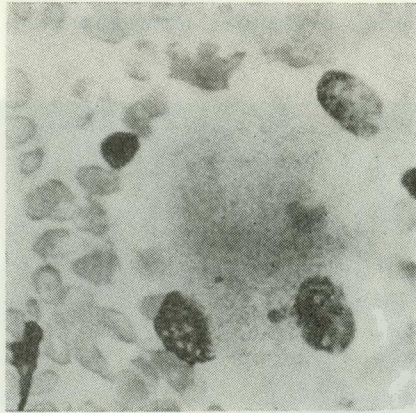
Εἰκ. 1. Μεγάλη διόγκωσις τοῦ σπληνός, τοῦ ἥπατος καὶ τῶν Λεμφαδένων ἐπὶ νόσου τῶν Niemann-Pick.

συνεχῶς ἐπὶ 30 ἡμέρας. Εἰς τρία δὲ πειραματόζωα ἀπλῶς ἐγένετο ἔγχυσις χοληστερίνης (20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Τὰς τελευταίας ἡμέρας τοῦ πειράματος εἰς τὰ πειραματόζωα ἐγένετο εἰς τὸ ἐργαστήριον Βιολογικῆς Χημείας τοῦ Πανεπιστημίου Κωνσταντινουπόλεως προσδιορισμὸς διὰ μικρομεθόδων τῆς ἐντὸς τοῦ αἵματος σφρυγγομυελίνης καὶ χοληστερίνης. Καὶ ἡ μὲν χοληστερίνη ἀνευρέθη εἰς 3 ἔξ αὐτῶν εἰς διπλάσια ἐπίπεδα τοῦ κανονικοῦ μέσου ὄρου, ἀντιθέτως δὲ εἰς τὰ ὑπόλοιπα ἡ σφρυγγομυελίνη δὲν κατέστη δυνατὸν νὰ ἀνιχνευθῇ ἴσως διὰ λόγους τεχνικούς.



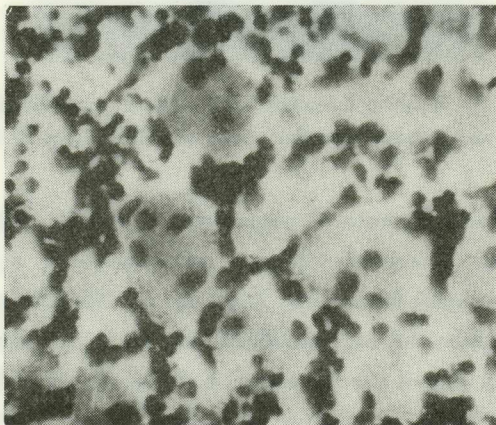
Εἰς τρία πειραματόζωα διὰ παρακεντήσεως τοῦ σπληνὸς ἀνευρέθησαν εὐ-  
μεγέθη κύτταρα παρουσιάζοντα μορφολογικῶς τοὺς χαρακτηῆρας τῶν γιγαντείων  
πολυεδρικοῦν κυττάρων Niemann - Pick καὶ Gaucher.

Εἰς τῶν κονίκλων, εἰς τὸν ὁποῖον διὰ παρακεντήσεως ἀνευρέθησαν τὰ ἐν



Εἰκ. 2. Γιγάντια κύτταρα ἐπὶ νόσου  
τῶν Niemann - Pick.

λόγῳ κύτταρα, ἐνεκροτομήθη καὶ μᾶς ἐδόθη ὑπὸ τοῦ Καθηγητοῦ τῆς Βιολογικῆς  
Χημείας τῆς Ἱατρικῆς Σχολῆς τοῦ Πανεπιστημίου Κωνσταντινουπόλεως τὸ ἐξῆς  
ἀποτέλεσμα.



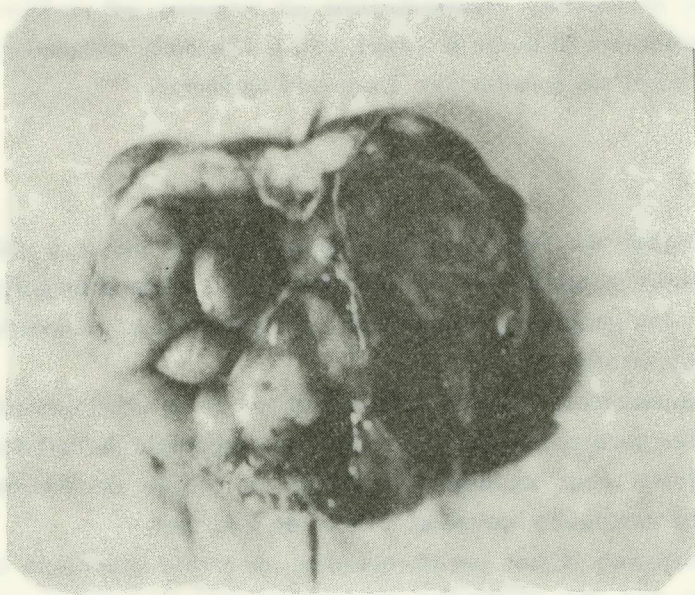
Εἰκ. 3. Εὐμεγέθη κύτταρα ὁμοιάζοντα μορφολογικῶς  
πρὸς τὰ γιγαντιαία κύτταρα τῆς νόσου Niemann - Pick.

Ἐπὶ 10 γρ. ἀποξηραθέντος πολφοῦ, εὗρέθησαν :

Ὀλικάι φωσφατίδαι	9,3	χλγ.
Λεκιβίνας - Κεφαλίνας	6,25	χλγ.
Σφιγγομυελίνας	3,04	χλγ.
Ἐγκεφαλίδαι	0,080	χλγ.

Τέλος — ἐπὶ δύο — ἐπὶ μακρὸν διατηρηθέντων ἐν τῇ ζῳῇ πειραματοζῶων, τὰ ἐν ἀρχῇ εὗρεθέντα εἰς τὸν σπλῆνα λιποειδοφόρα κύτταρα, δὲν ἀνευρέθησαν πλέον εἰς αὐτὸν μετὰ πάροδον 4 μηνῶν.

Τὰ συμπεράσματα εἶναι ὅτι διὰ τῆς πειραματικῆς ταύτης ἐργασίας ἐπετεύχθη ἀποταμειυτικὴ ἐξεργασία συνισταμένη εἰς τὴν ἐναπόθεσιν περισσεΐας σφυγγο-



Εἰκ. 4. Εὐμεγέθης σπλῆν ἐπὶ νεκροτομηθέντος πειραματοζώου (κονίκλου).

μυελίνης ἐντὸς τῶν κυττάρων τοῦ δικτυοενδοθυλιακοῦ συστήματος, ἥτις ὅμως δὲν δύναται νὰ θεωρηθῇ ὡς ἀθροιστικὴ νόσος τῶν Niemann - Pick.

Τοῦτο θεωρητικῶς προεβλέπετο κατόπιν τῶν ἐργασιῶν τοῦ Plander, ὅτι ἐπὶ νόσου τῶν Niemann - Pick δὲν πρόκειται περὶ ἀπλῆς ἀποταμειυτικῆς ἐξεργασίας (ἐφόσον καὶ εἰς τὸ αἷμα τῶν ἀσθενῶν δὲν ἀνευρίσκεται περίσσεια σφιγγομυελίνης), ἀλλὰ περὶ βαρείας διαταραχῆς τῆς ἀνταλλαγῆς τῶν λιποειδῶν λόγφ συγγενοῦς ἐλλείψεως εἰδικοῦ ἐνζύμου, ἡ ὁποία διαταράσσει καὶ παρεμποδίζει τὴν



κανονικὴν διάσπασιν καὶ ἀποβολὴν τῆς σφιγγομυελίνης, οὕτως ὥστε αὕτη μὴ ἀποβαλλομένη φυσιολογικῶς, συσσωρεύεται ἐντὸς τῶν κυττάρων τοῦ δικτυοενδοθηλιακοῦ συστήματος.

Παρόμοιαι ἔρευναι ἐγένοντο καὶ προγενεστέρως ὑπὸ τῶν M. Beumer, G. Gruser καὶ Kimmelstiel μὲ ἀνάλογα ἀποτελέσματα, οὕτως ὥστε ἡ παροῦσα πειραματικὴ μελέτη εἶναι κυρίως ἐπιβεβαιωτικὴ τῶν ἐργασιῶν τῶν ὡς ἄνω συγγραφέων.

Θεωρῶ καθῆκον μου νὰ ἐκφράσω τὰς εὐχαριστίας μου πρὸς ἐκείνους οἱ ὅποιοι μὲ ἐβοήθησαν εἰς τὰς ἐργαστηριακάς μου ἐρεῦνας.

Τοὺς Καθηγητὰς Ph. Schwartz καὶ E. Haurowitz, τὰς Καθηγητριάς Metine Balı - Aykan καὶ Bodur καὶ τὸν Καθηγητὴν Yenson.

Τέλος εὐγνωμόνως ἀναμνησκόμεαι τοῦ ὀνόματος τοῦ μεγάλου Ἑλληνοῦ Ἀνατομοπαθολόγου Ἰωάννου Κατσαρά, ἀπὸ τὸ κλασσικὸν σύγγραμμα τοῦ ὁποίου ἐδιδάχθην πολλὰ καὶ ἠρύσθην τὴν Ἑλληνικὴν ὀρολογίαν.

#### R É S U M É

À propos de cinq cas de Niemann - Pick qu' il a publiés ailleurs, l'auteur rappelle que la splénomégalie, l'hépatomégalie et l'hypertrophie des ganglions, cette triade symptomatique permet facilement l'orientation clinique.

La constatation dans le splénoGramme et de myélogramme de cellules géantes permet aisément de poser un diagnostic de certitude.

Un doute peut néanmoins exister, la cellule de Niemann - Pick ressemblant morphologiquement à celle de Gaucher.

L'aspiration d'une petite quantité de puple splénique permet de déterminer par des méthodes microchimiques la nature des lipides (phosphatides) et de préciser le diagnostic du vivant du malade.

Ce groupe de maladies se caractérise par un trouble du métabolisme des éthers, les mono ou plurialscools des acides gras à longue chaîne et la thésaurisation de ces substances lipoïdiques dans le système réticulo-endothélial, et les organes. Les travaux de Klenk, d'Epstein, de Bloom, de Lorenz ont précisé la composition de ces substances, soit un phosphatide, la sphingomyéline dans la maladie de Niemann - Pick la cérasine dans la maladie de Gaucher, ces substances ayant comme constituaux communs la sphingosine.

M. Beumer, G. Gruber, Kimmelstiel et nous-mêmes avons provoqué sur le lapin, en injectant par voie intraveineuse (veine marginale de l'oreille), la sphingomyéline ou même la cholestérine à haute dose, une hypertropie de la rate ou du foie avec cellules géantes bourrées de substances lipoïdiques. Mais si l'on arrête l'expérience, les cellules géantes disparaissent et les organes retrouvent leur état normal antérieur. Il s'agit donc d'une expérience de gavage et pas d'une véritable reproduction de la maladie.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- S. M. Aronson - B. W. Volk, Sphingolipidoses disease and Allied disorder. New York Academic Press 1962.
- J. Balint - H. Spitzer and R. Kiriakides, Further studies in Niemann-Pick disease J. Lab. and Clin. Med. Saint-Louis, 63, 6, 1010, 1964.
- J. C. Burne, Niemann-Pick disease in foetus. The J. of Path. and Bact., 66, 2, 473, 1953.
- A. C. Crocker and S. Farber, Niemann-Pick disease. A review of 18 cases. Med., 37, 1, 52, 1958.
- P. B. Diez al, Histochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen, Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Pick, Gauscher'sche Krankheit, mit besonder Berücksichtigung des Zentralnervensystems. Virch. Arch. Bd, 326, 1954.
- A. Dusendschon, Deux cas familiaux de maladie de Niemann-Pick chez l'adulte. Thèse No 1872, Université de Genève, Imprimeries Réunies S. A. 1946.
- E. Epstein und H. Lieb, Die Chemie der Glycerosiden. Bioch. Zschr. 145, 398, 1924.
- N. M. Fakatselli, La maladie de Niemann-Pick (à propos d'un cas personnel). Ann. ped. Bâle, 162, 218, avril-mai 1944.
- , Bir Niemann-Pick vak'asi münasebetiyle. Türk Tip Cemiyeti, Sayı 1, Ayri baskı, Ocak 1962.
- , Etude expérimentale des lipoïdoses. Congrès Intern. de Pédiatrie, Tokio, p. 466, 1965.
- N. M. Fakatselli et E. Y. Hüdaverdi, Çocuk Sa li i ve Hast. Dergisi, Ankara, t. X, No 4, 1967.
- N. M. Fakatselli and B. G. Delta et coll., Clinical Pediatrics, vol. 7, No 2, Febr. (U.S A.), 1968.
- G. Fanconi, Tay-Sachs' amaurotische Idiotie. Schw. Med. Wschr. 16, 449, 1942.

- T. Hirsch und J. Peiffer, Über histologische Methoden in der Differential-Diagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. Arch. Psychoart. Nervenkr., 194, Ja, 1970.
- H. Jatzkewitz, Zerebrale Sphingolipidosen als angeborene Stoffwechsel-Störungen. Deut. Med. Schchr. 3, 16 Ja. 1970.
- J. P. Kampine, R. M. Bradley, J. N. Kauffer, R. O. Brady zit in R. O. Brady, The Sphingolipidoses. New England J. Med. 275, 312, 1966.
- P. Kimmelstiel and E. Laas, Morphologische Studien zur Frage des Lipoidantagorismus. Ziegler Beitr., 93, 417, 1934.
- E. Klenk, Über die Natur der Phosphatide in der Milz bei Niemann-Pick'scher Krankheit. Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 229, 161, 1934.
- A. Niemann, Ein unbekanntes Krankheitsbild, Jahrb. F. Kinderhk, 79, 1, 1912.
- (U.) Pfandler, Nouvelles conceptions sur l'hérédité et la pathogénie de Niemann-Pick Held. Med. Acad. 20, 3, 216, 1953.
- L. Pick, A classification of the Disease of Lipoid. J. M. Soc. 184, 453-601, 1933.
- L. Pick - Niemann - Pick's disease and other forms of so-called xanthomatoses. Am. J. Med. Sc. 185, 601, 1933.
- B. Sachs, Amaurotic family odiocy and general lipid degeneration. Arch. Neurol. and Psych., 21, 247, 1929.
- P. Salamone, Le sindromi di Niemann-Pick e di Tay-Sachs. Minerva Anno 4, No 3, 4, 1054.
- P. B. Schneider and E. P. Kennedy, Sphingomyelinase in normal human spleens and in spleens from subjects with Niemann-Pick disease. J. Lipid. Res, 8, 2, 1967.
- G. Schettler, Lipids and Lipoidoses. (Springer Berlag, Berlin, Heidelberg. New York. S. 288, 1967).
- A. Videbaek, Niemann-Pick's disease, acute and chronic type. (Acta Paed. (Uppsala), 38, 95, 1949).
- , An other case of Niemann-Pick's disease observed in Denmark. (Acta Paed. (Uppsala), 41, 355, 1952).
- P. Zanasi, Lesioni osteomidollari nella malattia di Niemann-Pick. La chirurgia degli organi di movimento (Bologna, 37, fasc. IV, 295, 1952).