

ΙΑΤΡΙΚΗ.—L'emploi du microscope électronique dans l'étude de la maladie de Niemann-Pick, par N. M. Fakatselli*.

A propos de cinq cas anciens de Niemann-Pick et d'un cas récent, rappel succinct de cette dyslipidose congénitale dans ses relations avec les maladies cliniquement et biologiquement apparentées (Gaucher et Tay-Sachs-etc). Pour le dernier cas (notre sixième depuis 1944), nous avons pu étudier la cellule géante de la maladie au microscope électronique et préciser les méthodes pour le diagnostic de cette rare maladie. L'histoire clinique du petit malade peut se résumer comme suit :

Garçon de 6 mois, entre en clinique le 27 février 1978 avec la triade symptomatique classique : grosse rate, hépatomégalie et ganglions lymphatiques à la région inguinale. Il est né dans une petite ville d'Anatolie de parents musulmans jeunes et qui paraissent bien portants. Les examens de routine ont donné les résultats suivants : 6.500 globules blancs avec formule leucocytaire normale, 3.200.000 globules rouges avec 8 g. d'hémoglobine. Anémie hypochrome avec anisochromie, poikilocytose et quelques hématies nucléées.

Les trombocytes sont à 140.000 mm².

Le bilirubine suivant la méthode van den Bergh est de 0.6. Pas de drépanocytes. La lipémie totale est à 1.110 mg %, la cholestérine à 320 mg %. L'électrophorèse sur papier montre une élévation considérable des Bêtalipoprotéines avec nette prédominance de la fraction lente (62,39). Piquet, Mantaux, Bordet-Wassermann et Kahn négatives. L'examen du fond de l'oeil ne révèle rien d'anormal. Radiographie des poumons, du crâne et des os longs : rien de pathologique.

En somme, c'est la splénomégalie considérable, l'hépatomégalie et l'hypertrophie des ganglions inguinaux qui constituent la base du tableau et permettent l'orientation clinique. Les ponctions couplées de la rate, de la moelle et la ponction-biopsie du foie complètent l'examen. Sur les frottis colorés au M. G. Giemsa entre les éléments constitutifs normaux

* Ν. Μ. ΦΑΚΑΤΣΕΛΗ, 'Η χρησιμοποίηση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου εις την κυτταρικήν μελέτην τῶν δυσλιπιδώσεων.

apparaissent de nombreuses cellules géantes à protoplasma clair et spumeux (30 - 60 m) avec noyau simple ou double fortement basophile. Une nouvelle ponction avec aiguille de gros calibre nous permet de retirer $\frac{1}{2}$ cc de pulpe splénique et sur ce matériel les recherches microchimiques du Prof. Bodur de l'Institut de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine donnent les résultats suivants :

Pulpe splénique	60	mmg
Matière sèche	15,21	mmg
Lipoides	2,046	mmg
Cérébrosides	0,135	mmg
Phosphatides	1,981	mmg
Sphingomyéline	1,560	mmg.

Ainsi la preuve est faite en ce qui concerne la nature chimique et l'identité de la maladie. L'étude histopathologique de la ponction-biopsie du foie a donné les mêmes résultats au professeur Talia Aykan.

Enfin l'étude à l'électromicroscope d'une minime quantité du foie a permis au Professeur Halit Kayali de la Faculté de Médecine d'obtenir l'image caractéristique de la cellule de Niemann - Pick à un grossissement de 100.000 et plus (figures lipidiques et myélonoides, mitochondries, particules de glucogène).

Ce groupe de maladies, les dyslipoidoses, se caractérise par un trouble du métabolisme des éthers, des mono- ou pluri-alcools, des acides gras à longue chaîne ainsi que la thésaurisation de ces substances lipidiques dans le système réticulo-endothélial et d'autres organes. Les travaux de Klenk, d'Epstein, de Bloom, de Lorenz ont précisé la composition de ces substances, soit les phosphatides, la sphingomyéline pour la maladie de Niemann - Pick, les cérébrosides (la cérésine) pour la maladie de Gaucher. La pathogénie de cette maladie rare et grave est due au manque congénital d'un ferment, la Sphingomyélinase, qui est à l'origine de la perturbation du métabolisme intermédiaire qui aboutit à la thésaurisation massive de la sphingomyéline dans différents organes et notamment dans le système réticulo-endothélial.

Plusieurs auteurs et nous-mêmes avons reproduit la maladie expérimentalement chez le lapin, en injectant par voie intraveineuse (veine

marginale de l'oreille) la sphingomyéline, mais c'est une expérience de gavage, et les cellules géantes disparaissent après cessation de l'expérience.

La triade symptomatique: splénomégalie, hépatomégalie et hypertrophie des ganglions périphériques permet facilement l'orientation clinique. La constatation dans le spléno-gramme, le myélo-gramme et l'hépatogramme de cellules géantes permet de confirmer le diagnostic. Néanmoins un doute existe: la cellule de Niemann - Pick ressemble morphologiquement à celle de Gaucher.

L'aspiration d'une petite quantité de pulpe splénique ou hépatique permet par des méthodes microchimiques de préciser la nature chimique et le diagnostic: phosphatides (sphingomyéline pour la maladie de Niemann - Pick), cérébrosides (céréline pour la maladie de Gaucher).

Enfin le microscope électronique constitue un élément de progrès considérable, car il permet de préciser la morphologie de la cellule géante. En effet, malgré certaines différences morphologiques les différences apparaissent difficilement au microscope optique à un grossissement de $\times 500 \times 800$ ou même $\times 1.200$, tandis qu'au microscope électronique avec un grossissement de $\times 100.000$ et plus les différences morphologiques sont frappantes et le diagnostic certain.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἀνακοίνωσιν θὰ ἀσχοληθῶμεν ἐπὶ προβλημάτων διαγνωστικῆς φύσεως ἐπὶ σπανίων περιπτώσεων δυσλιποειδώσεων καὶ τῆς χρησιμοποίησεως τοῦ ἠλεκτρονικοῦ μικροσκοπίου εἰς τὴν κυτταρολογικὴν τῶν μελέτην.

Πρόσφατος περίπτωσις νόσου τῶν Niemann - Pick ἐπὶ παιδίου 6 μηνῶν μᾶς παρέχει τὴν εὐκαιρίαν τῆς παρουσίης ἐργασίας.

Ὡς γνωστὸν, ἡ νόσος τῶν Niemann - Pick ἀνήκει εἰς τὴν ὁμάδα τῶν δυσλιποειδώσεων, εἰς τὴν ὁποίαν ὑπάγονται ἐπίσης ἡ νόσος τοῦ Gaucher, ἡ οἰκογενῆς ἀμαυρωτικὴ ιδιοτία τῶν Tay - Sachs, ἡ λιποχονδροδυστροφία, αἱ ξανθωματώσεις.

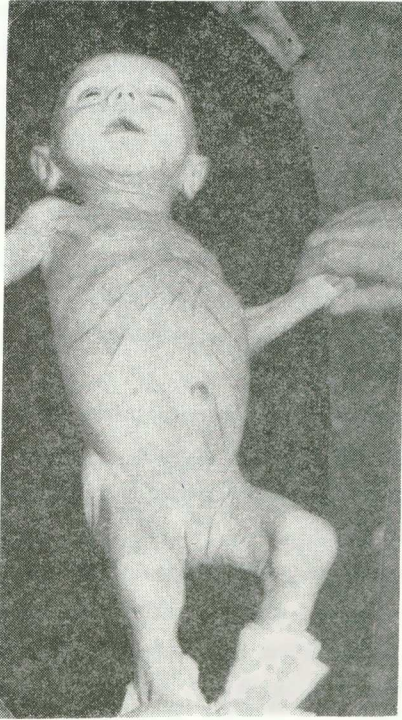
Ἡ νόσος τῶν Niemann - Pick ὀφείλεται, ὡς εἶναι γνωστὸν ἀπὸ τὰς κλασσικὰς ἐργασίας τῶν Epstein, Klenk, Diezet, Pfandler κ. ἄ. εἰς συγγενῆ ἔλλει-

ψιν ειδικοῦ ἐνζύμου τῆς σφιγγομυελινάσης, ἡ ἔλλειψις τῆς ὁποίας διαταράσσει τὴν ἐνδιάμεσον ἀνταλλαγὴν καὶ τὴν περαιτέρω διάστασιν τῶν λιποειδῶν μὲ ἀποτελέσματα τὴν συσσώρευσιν τῆς σφιγγομυελίνης ἐντὸς τῶν μεσεγχυματικῶν κυττάρων.

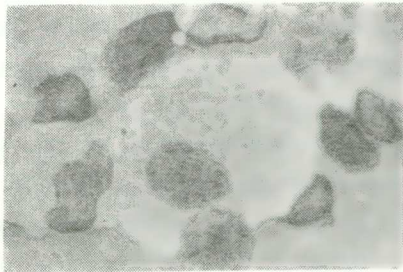


Εἰκ. 1. Σπληνομεγαλία, ἥπατομεγαλία.

Κλινικῶς ἡ νόσος τῶν Niemann - Pick χαρακτηρίζεται ὑπὸ μεγάλης διογκώσεως τοῦ σπληνός, ἥπατομεγαλίας καὶ ὑπερτροφίας τῶν περιφερικῶν γαγγλίων, ἡ διαπίστωσις δὲ εἰς ἐπιχρίσματα πολφοῦ σπληνός, μυελοῦ τῶν ὀστέων ἢ καὶ τοῦ ἥπατος γιγαντίων λιποειδοφόρων κυττάρων (30 - 80 μ.) θέτει προβλήματα διαφορικῆς διαγνώσεως ἀπὸ τῆς νόσου τοῦ Gaucher ἣτις ἀνήκει εἰς τὴν ἰδίαν ὁμάδα καὶ ἐμφανίζει ἐπίσης κλινικῶς ἥπατομεγαλίαν καὶ σπληνομεγαλίαν. Γιγάντια κύτταρα ἐντὸς τοῦ σπληνικοῦ πολφοῦ ἢ τοῦ μυελοῦ τῶν ὀστέων ἀνευρίσκονται εἰς ἀμφοτέρας τὰς νόσους μὲ διάφορον εἰκόνα: ἀφροειδῆς πρωτόπλασμα προκειμένου περὶ κυττάρων Niemann - Pick, φυλλοειδῆς ὑφὴ προκειμένου περὶ κυττάρων νόσου τοῦ Gaucher. Ἄλλ' ὁ μορφολογικὸς διαχωρισμὸς μεταξὺ τῶν κυττάρων τούτων δὲν εἶναι εὐχερῆς. Προκειμένου περὶ σπανίας νόσου ὁ κλινικὸς καὶ ὁ ἐργαστηριακὸς στεροῦνται σχετικῆς πείρας, εἶναι δὲ ὡς ἐκ τούτου δύσκολον νὰ ἀπο-



Εικ. 2. Διόγκωσις σπληνός, ήπατος και περιφερεικῶν λεμφαδένων κατά τήν βουβωνικήν χώραν.



Εικ. 3. Γιγαντιαία πολυεδρικά κύτταρα (30-60 μ.) παρακέντησις σπληνός. (Μεγέθυνσις $\times 800$).

φρανθῆ τις μετὰ πεποιθήσεως ἐπὶ τῇ βάσει τῆς μορφολογικῆς καὶ μόνον εἰκόνας. Ἔρχεται ἐπίκουρος ἡ Χημεία. Ἡ διαστολὴ ἐπιτυγχάνεται διὰ καθορισμοῦ τοῦ εἵδους τῶν λιποειδῶν διὰ μικρομεθόδων χημικῆς ἀναλύσεως ἐπὶ μικρᾶς ποσότητος σπληνικοῦ πολφου (0.5 - 1.0 ml.). Ἐπὶ νόσου τῶν Niemann - Pick ἀνευρίσκονται εἰς μεγίστην ἀναλογίαν αἱ φωσφατῖδαι καὶ δὴ ἡ σφιγγομυελίνη, ἐπὶ δὲ τῆς νόσου τοῦ Gaucher αἱ ἐγκεφαλῖδαι καὶ δὴ ἡ κερασίνη.

Δύναται ὅθεν νὰ λεχθῆ ὅτι μετὰ τὸν κλινικὸν προσανατολισμὸν καὶ τὴν ἀνεύρεσιν τῶν γιγαντοκυττάρων ἡ χημικὴ ἐξέτασις τοῦ σπληνικοῦ πολφου ἀποτελεῖ τὴν καλυτέραν μέθοδον ἀσφαλοῦς διαγνώσεως.

Τελευταίως, τὸ ἠλεκτρονικὸν μικροσκόπιον ἤνοιξε νέους ὁρίζοντας εἰς τὴν ἔρευναν τοῦ μικροκόσμου.

Τὸ κλασσικὸν ὀπτικὸν μικροσκόπιον μᾶς παρέχει μεγέθυνσιν ἕως 1500 φορές ἀρκεῖ δὲ διὰ τὰς τρεχούσας ἐργαστηριακὰς ἐργασίας καὶ τὴν μικροβιολογίαν, ἀντιθέτως διὰ τοῦ ἠλεκτρονικοῦ μικροσκοπίου ἐπιτυγχάνονται μεγεθύνσεις πολλῶν δεκάδων χιλιάδων διαμέτρων.

Ὡς γνωστὸν, τὸ ἠλεκτρονικὸν μικροσκόπιον δὲν χρησιμοποιεῖ συνήθεις ὀπτικούς φακούς, ἀλλὰ μαγνητικὰ πεδία. Βασίζεται ἐπὶ τῆς ιδιότητος τῶν ἠλεκτρονίων νὰ ἔλκωνται ἢ ἀπωθοῦνται ἀπὸ θετικῶν ἢ ἀρνητικῶν ἠλεκτρικῶν πεδίων. Ἡ ἠλεκτρομαγνητικὴ δέσμη ἀντικαθιστᾷ τὸ φῶς, προσπίπτουσα δὲ ἐπὶ φθορίζοντος διαφράγματος μᾶς παρέχει τὴν εἰκόνα τοῦ ἀντικειμένου ἐν μεγεθύνσει μέχρι 50.000 φορές καὶ πλέον. Ἐν συνεχείᾳ, ἡ εἰκὼν, τῇ βοθηθείᾳ ὀπτικῆς διατάξεως δύναται νὰ προβληθῆ περαιτέρω καὶ οὕτω ἡ διαχωριστικὴ ἰκανότης τοῦ ἠλεκτρονικοῦ μικροσκοπίου νὰ φθάσῃ μέχρι τοῦ ἑκατομμυριοστοῦ τοῦ χιλιοστοῦ τοῦ μέτρου. Διὰ τοῦ τρόπου τούτου ὁ μορφολογικὸς διαχωρισμὸς μεταξὺ κυττάρων Niemann - Pick καὶ Gaucher εἶναι εὐχερῆς καὶ ἡ διάγνωσις ἀσφαλής. Αὐτὴν τὴν μέθοδον ἐχρησιμοποίησαμεν εἰς τὴν τελευταίαν περίπτωσιν νόσου τῶν Niemann - Pick (ἣτις εἶναι ἡ ἕκτη μελετηθεῖσα εἰς τὴν κλινικὴν μας) καὶ ἣτις μᾶς παρέχει τὴν εὐκαιρίαν τῆς παρουσίας μελέτης.

Τὸ ἱστορικὸν τοῦ μικροῦ ἀσθενοῦς δύναται νὰ συνοψισθῆ ὡς κάτωθι :

Ἄρρεν 6 μηνῶν καχεκτικὸν καὶ ἀναιμικὸν εἰσηλθε πρὸς μελέτην εἰς τὴν κλινικὴν μας τὴν 27ην Φεβρουαρίου 1978 μὲ τὴν χαρακτηριστικὴν τριάδα σπληνομεγαλίας, ἥπατομεγαλίας, διογκώσεως τῶν περιφερικῶν γαγγλίων καὶ ἰδιαζούσης τεφροκυτρίνης χροιάς τοῦ δέρματος.

Γονεῖς καταγόμενοι ἐξ Ἀνατολῆς νέοι καὶ φαινομενικῶς ὑγιεῖς. Κυρία τροφή τὸ μητρικὸν γάλα, χορτόσουπα, τυρὸς καὶ φρούτα.

Αί συνήθεις έργαστηριακαί έξετάσεις παρουσίασαν έλαφρώς υπόχρωμον άναιμιαν (3.200.000 και 8 γρ. αίμοσφαιρίνη). Ο άριθμός τών λευκών 6.500 και ό λευκοκυτταρικός τύπος φυσιολογικός. Αντιθέτως ή ήλεκτροφορική μελέτη παρουσίασε άνωμαλίας μετά μετακινήσεως του κλάσματος β. Τα όλικα λίπη εύρέθησαν ηύξημένα (1.110 mg %). Ο άριθμός τών αίμοπεταλίων ήτο περίπου 140.000, ή καθίζησις φυσιολογική, ή χοληστερίνη 320 mg%. Αντιθέτως τα όλικα φωσφατιδικά λιποειδή έλαφρώς ήλαττωμένα. Αί άκτινογραφίαί τών μακρών όστων, του κρανίου και τών πνευμόνων ουδέν τό παθολογικόν απέδειξαν. Τέλος, ή δοκιμασία δρεπανώσεως ήτο άρνητική. Δύναται όθεν να λεχθίη ότι ή μελέτη του περιφερικού αίματος και αί συνήθεις έργαστηριακαί έξετάσεις έδειξαν ώρισμένας άνωμαλίας χωρίς όμως τα εύρήματα αυτα να θεωρηθούν ως χαρακτηριστικά. Άλλ' ή εκ τών πρώτων 5 περιπτώσεων αί όποια ήδη έδημοσιεύθησαν κτηθείσα πείρα μας (ή παρούσα περίπτωση ειναί ή 6η εντός 30ετίας) μάς ώδήγησε ταχέως εις την παρακέντησιν του σπληνός, του ήπατος και του μυελου τών όστων, ή δε επί τών γενομένων έπιχρισμάτων άνεύρεσις (δια χρώσεως May - Grünwal - Giemsa) γιγαντείων λιποειδοφόρων κυτάρων μάς κατετόπισε ως προς την πιθανήν διάγνωσιν.

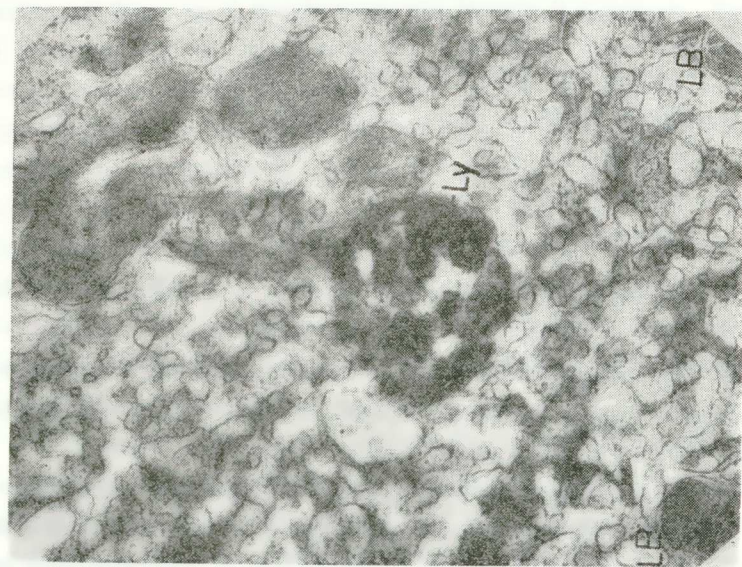
Τέλος ή βιοχημική έξέτασις σπληνικού πολφου έδωκε τα κάτωθι αποτελέσματα :

Ποσότης σπληνικού πολφου	60 γρ.
Ξηραί ούσιαι	15,21 »
Λιποειδή	1,046 »
Έγκεφαλίδα	0,135 »
Φωσφατίδα	1,981 »

Ούτως αί τελευταίαί αυται έπικρατούν σημαντικώτατα έναντι τών έγκεφαλιδών.

Η ήλικία του μικρου άσθενου, ή άνεύρεσις γιγαντείων κυτάρων με άδρωδες πρωτόπλασμα και ή βιοχημική έξέτασις θέτουν την άσφαλή σφραγίδα της διαγνώσεως νόσου τών Niemann - Pick.

Εις την περίπτωσηιν ταύτην έγένητο δια πρώτην φοράν (εις τας Βαλκανικας Χώρας) ή δι' ήλεκτρονικού μικροσκοπίου μελέτη τών γιγαντείων κυτάρων Niemann - Pick. Και ένω με τα όπτικά μικροσκόπια ή έπιτυγχανομένη μεγέθυνσις περιλαμβάνεται μεταξυ 800 - 1500 διαμέτρων, μεγεθύνσεις ύψους 60 μέχρι 100.000 καθιστούν τον μορφολογικόν διαχωρισμόν μεταξυ κυτάρων Niemann - Pick, και νόσου του Gaucher έμφανή και άσφαλή.



4



5

Είκ. 4, 5. Μελέτη των γιγαντείων κυττάρων νόσου Niemann - Pick δι' ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.
(Μεγεθύνσεις $\times 64.000$ και $\times 100.000$).

Εἰς τὰς προβολὰς Α καὶ Β φαίνονται σαφῶς τμήματα κυττάρων μετὰ τῶν πυρήνων των εἰς τὸ πρωτόπλασμα τῶν ὁποίων παρατηρεῖται εἰς μίαν θέσιν κενοτόπιον περιέχον πεταλλιώδεις σχηματισμοὺς καὶ ἀντιστοίχως εἰς τὴν εἰκόνα τὴν παρεχομένην ὑπὸ ἐγκλείστων σφιγγομυελίνης. Εἰς τὰς λοιπὰς προβολὰς διακρίνονται ἐπίσης, πλὴν τῶν μυτοχονδρίων ἐν μέρει ἠλλοιωμένων, καὶ κενοτόπια ἀντιστοιχοῦντα προφανῶς ἐπίσης εἰς παρόμοια ἐγκλείστα. Δυνάμεθα ὅθεν εἰς νέας περιπτώσεις μετὰ τὸν κλινικὸν προσανατολισμὸν καὶ τὴν ἀνεύρεσιν τῶν γιγαντείων κυττάρων νὰ χρησιμοποιήσωμεν ἀπ' εὐθείας τὸ ἠλεκτρονικὸν μικροσκόπιον διὰ τὸν διαχωρισμὸν καὶ τὸν μορφολογικὸν προσδιορισμὸν τῶν κυττάρων καὶ τὴν ἀσφαλῆ διάγνωσιν. Τοῦτο εἶναι τὸ συμπέρασμα τῆς ἐργασίας.

BIBLIOGRAPHIE

- S. M. Aronson - B. W. Volk, Sphingolipidoses disease and allied disorder. New York Academic Press 1962.
- B. Balint - H. Spitzer and R. Kyriakides, 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 a l, Histogemische Untersuchungen an primaeren Lipoidosen. Amaurotische Idiotie. Gargoylismus, Niemann - Pick, Gauchersche Krankheit, mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. Virch. Arch. Bd , 326, 1954.
- A. D u s e n d s c h o n , Deux cas familiaux de maladie de Niemann - Pick chez l'adulte. Thèse No 1872, Université de Genève. Imprimeries Réunies S. A. 1946.
- E. Erstein und H. Lieb, Die Chemie der Cerebrosiden. 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 lipidoses. Congrès Intern. de Pédiatrie, Tokio, p. 466, 1965.

- N. M. Fakatselli et E. Y. Hüdaverdi, Çocuk Sağlilı ve Hast. Der-gisi, 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.
- N. M. Fakatselli, Reproduction expérimentale des dyslipoidoses. Académie d'Athènes, 1977, Tome 52, p. 396-402.
- G. Fanconi, Tay-Sachs' amaurotische Idiotie. Schw. Med. Wschr. 16, 449, 1942.
- N. Feroze - Ghadially, Ultra structural Pathology of Cell. Butter Wor-thes, London 1964.
- Janas - K. Koehler, Springer V., Berlin New York 1973.
- T. Hirsch und J. Pfeiffer, Über histologische Methoden in der Differen-tial-Diagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen.— Arch. Psychoart. Nervenkr., 194. J. 1970.
- H. Jatzkewitz, Zerebrale Sphingolipidosen als angeborene Stoffwechselstö-rungen. Deut. Med. Wchschr. 3, 16, J. 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 Lipoidantagonismus. Ziegler Beitr., 93, 417, 1934.
- E. Klenk, Über die Natur der Phosphatide in der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit. Hoppe Seylers Z. physiol. Chemie 229, 161, 1934.
- A. Niemann, Ein unbekanntes Krankheitsbild, Jahrb. f. Kinderhk. 79, 1, 1912.
- R. Lynn - R. Terry, Lipid Histochemistry and Electron Microscopy in Nie-mann-Pick Disease. The Am. j. of Med. Dec. 1964, Vol. 37, p. 986-995.
- U. Pfandler, Nouvelles conceptions sur l'hérédite et la pathogénie de Nie-mann-Pick. Helv. Med. Acad. 20, 3, 216, 1953.
- L. Pick - A., A classification of the Disease of Lipoid. J. M. Soc. 184, 453 - 601, 1933.
- L. Pick - Niemann, Pick's disease and other form of so-called xanthomato-ses. Am J. Med. Sc. 185, 601, 1933.
- B. Sachs, Amaurotic family idiocy and general lipoid 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 Verlag, 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 osteomiddolare nella malattia di Niemann-Pick. La chirurgia degli organi di movimento. (*Bologna*, 37 fasc. IV, 295, 1952).
-