

## گزارش موردی از بیماری فاربر Farber's

کازم سخا: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Sakhak@tbzmed.ac.ir

سعید اصلان آبادی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۸/۱۸، پذیرش: ۸۷/۱۲/۵

## چکیده

بیماری فاربر یا لیوگرانولوماتوزیس (Lipogranulomatosis) یک بیماری ذخیره لیزوزومال نادر با انتقال اتوزومال مغلوب بوده که به علت نقص اسید سرامیداز منجر به تجمع سرامید در بافت‌ها می‌شود. کودکان با گرفتاری عصبی واضح در اوایل شیرخوارگی فوت می‌کنند و در آنهایی که فاقد علائم عصبی یا بطور خفیف گرفتار آن باشند علائم با پیشرفت به دفورماسیون مفصلی ناشی از گرانولوم‌های اطراف مفاصل، ندول‌های زیر جلدی و خشونت صدا و نارسائی تنفسی ناشی از ضایعات گرانولوماتوز در دستگاه تنفس و نهایتاً با پنومونی انترستیسیل در دهه سوم و چهارم فوت می‌کنند. مورد معرفی دختر ۲/۵ ساله است که از اوایل شیرخوارگی مبتلا به خشونت صدا و سپس ندول‌های زیر جلدی و آرتریت بوده است (نوع کلاسیک بیماری).

کلید واژه‌ها: بیماری فاربر، ندول‌های زیر جلدی، خشونت صدا، تورم مفاصل

## مقدمه

بوده که از نظر شدت بیماری می‌تواند منجر به گرفتاری ریوی، سیستم عصبی، قلب و سیستم ریکولوآندوتلیال گردد (۳). اولین علائم بیماری از زمان تولد تا سال اول زندگی ظاهر می‌گردد در فرم خفیف تیپ ۳ ممکن است شروع بیماری از ۲۰ ماهگی باشد. تظاهرات بیماری در تیپ ۵ زوال سیستم عصبی مرکزی است که ممکن است از ۱ تا ۲/۵ سالگی شروع شود (۴).

## انواع مختلف بیماری فاربر:

نوع ۱: شکل کلاسیک بیماری بوده و با تریاد ندولهای زیرجلدی زودرس، گرفتاری مفاصل و خشونت صدا به ندرت گرفتاری عصبی و ریوی ممکن است دیده شود. نهایتاً این بیماران در دهه دوم بعلت گرفتاری ریوی ناشی از پنومونی‌های انترستیسیل فوت می‌کنند.

بیماری فاربر یک بیماری ذخیره لیزوزومال ناشی از نقص اسید سرامیداز<sup>۱</sup> بوده که اتوزومال مغلوب متقل می‌گردد. این بیماری اولین بار توسط فاربر و همکاران گزارش شد که ناشی از تجمع سرامید ناشی از نقص فعالیت سرامیداز لیزوزومال می‌باشد (۱). علائم بالینی بیماری شامل ندولهای زیر جلدی و غالباً نزدیک مفاصل با بیشترین تمرکز در انترفالانژها، مچ دست، آرنج، و مچ پا و بیشتر در نواحی تحت فشار می‌باشد این تظاهرات دردناک بوده و با پیشرفت منجر به سفتی مفاصل و محدودیت حرکتی و نهایتاً بی‌حرکتی و دفورماسیون مفاصل می‌گردد. از مشخصات دیگر بیماری گرفتگی صدا ناشی از ابتلای حنجره می‌باشد (۱،۲).

علائم عمده و شایع بیماری شامل تریاد ندولهای زیرجلدی، تورم مفاصل و گرفتگی صدا می‌باشد ولی بیماری دارای ۷ فنوتیپ



شکل ۱: تورم مفصلی در بیمار



شکل ۲: ندولهای زیر جلدی بیمار

## بحث

در شکل کلاسیک و شایع بیماری وجود تریاد ندولهای زیرجلدی، گرفتاری مفاصل و گرفتاری حنجره تشخیص را مشخص می‌کند (۲،۷،۸). در بیمار ما خشونت صدا از ۶ ماهگی شروع شده بطوریکه منجر به لارنگوسکوبی شده و با بیوپسی ندول از حنجره احتمال نوروفیروماتوز را مطرح نموده‌اند. به تدریج ندولهای زیرجلدی ظاهر شده و از یک سال پیش تورم مفاصل با شروع از مچ دست‌ها شروع گردیده و بنابراین با توجه به تریاد بیماری، بیماری فاربر در بیمار مسجل می‌باشد. تورم مفاصل مشابه آرتریت روماتوئید می‌باشد. بنابر این در صورت مطرح شدن آرتریت روماتوئید و نبود علائم آزمایشگاهی آن و وجود ندولهای زیر جلدی و خشونت صدا باید به فکر بیماری فاربر بود (۸). در اشکال غیر قابل تشخیص بالینی تعیین فعالیت آنزیم اسید سرامیداز در کشت فیروبلاست‌های پوستی، گلبول‌های سفید و Amniocytes امکان پذیر می‌باشد (۲).

نوع ۲ و ۳: با یا بدون گرفتاری عصبی خفیف ولی بیماری شدید با ضایعات التهابی گرانولوماتوز که منجر به ندولهای زیر جلدی، درد و تورم مفاصل همراه با سفتی، خشونت صدا و نارسائی رشد و گرفتاری ریوی می‌گردد.

نوع ۴: با گرفتاری شدید سیستم عصبی مرکزی و هپاتواسپلنومگالی شدید از دوره نوزادی که در این نوع انفیلتراسیون گرانولوماتوز منتشر با تجمع ماکروفاژها در کبد و طحال و غدد لنفاوی و تیموس و ریه همراه است.

نوع ۵: از مشخصات این نوع بیماری پیشرفت اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی با شروع از ۱-۲ سالگی با تظاهرات فلج چهار اندام، ازبین رفتن تکلم، تشنجات میوکلونیک و عقب ماندگی ذهنی است.

نوع ۶: ترکیبی از نوع یک همراه با بیماری Sandhoff است که همراهی بیماری با سایر بیماری های ذخیره لیزوزومال ناشی از نقص آنزیم های Hexosaminidase A, B می‌باشد.

نوع ۷: که نادر و شامل ترکیبی از نقص گلوکوسربروزیداز<sup>۱</sup> و گالاکتوسربروزیداز<sup>۲</sup> و سرامیداز است که ناشی از موتاسیون پروتئین Prosaposin بوده که این عامل پروکوسور فعال کننده پروتئین اسفنگولیپید می‌باشد (۶-۲).

### معرفی بیمار

دختر ۲/۵ ساله با تورم مچ دستها با ندولهای زیرجلدی متعدد در نوک انگشتان، انگشتان، مچ دستها و پاها و در اطراف غالب مفاصل همراه با گرفتگی صدا از ۶ ماهگی با والدین منسوب به درمانگاه آورده شد.

در معاینه ندولها چسبیده به پوست، سفت همراه با تورم بدون اریتم در مچ دستها و مچ پاها که در حرکت دردناک بود. اورگانو مگالی نداشته و در معاینات عصبی نرمال می‌باشد بیمار دچار خشونت صدا از ۶ ماهگی بوده که آن زمان تحت لارنگوسکوبی قرار گرفته که نتایج آن التهاب خفیف ناحیه گлот همراه با آبداکشین تارهای صوتی و ندول گزارش شده که بیوپسی از ندول مشکوک به نوروفیروماتوز بوده است.

نتایج بررسی های آزمایشگاهی و رادیولوژیک به شرح زیر می‌باشند:

رادیوگرافی از مچ دست و پاها: علائمی به نفع ضایعه استخوانی وجود نداشته و تورم در بافت نرم اطراف مفاصل دیده می‌شود. در بررسی آزمایشگاهی یافته غیر طبیعی دیده نشد. راکتانت های فاز حاد (ESR, CRP, PLT)، پروفیل های چربی و اسید اوریک نرمال و آنتی نوکلئر آنتی بادی و روماتوئید فاکتور منفی بود.

نتایج بیوپسی از یکی از ندولهای انگشتان سازگاری با تومور Glucosidase گزارش می‌گردد. تریاد بیماری یعنی وجود ندول های زیرجلدی در پوست، تورم مفاصل، خشونت صدا مطرح کننده بیماری کلاسیک (نوع یک) بیماری فاربر می‌باشد. در شکل ۱ و ۲ گرفتاری مفصلی و ندولهای زیر جلدی بیمار دیده می‌شود.

1. Glucocerebrosidase
2. Galactocerebrosidase

کاهش و یا ثابت ماندن علائم در این بیماری می‌گردد (۹-۱۳). بررسی‌های انجام شده نشان داده که پیوند در بیماری فاربر با علائم عصبی نتایج خوبی نداشته است و قادر به از بین بردن نوروکسیسیته ناشی از تجمع سرامید در سیستم عصبی نمی‌باشد لذا پیوند که هنوز تجربه آن کمتر است در موارد فاربر های بدون گرفتاری عصبی توصیه می‌گردد (۱۴-۱۶). مرگ معمولاً ناشی از تشنگیل گرانولوم در دستگاه تنفسی با حملات مکرر پنومونی و نارسائی تنفسی از دهه دوم عمر به بعد رخ می‌دهد.

در بیوپسی از ندولهای زیر جلدی ماکروفاژهای مملو از انکلوژیون های لیپید سیتوپلاسمیک میباشد (۱،۲).

درمان بیماری شامل درمان حمایتی بوده و شامل درمان درد، فیزیوتراپی و اصلاح جراحی کنتراکچورهای شدید مفصلی و داروهای ضد التهابی می‌باشد (۲،۷۸).

پیوند Hematopoietic stem cell آلونژیک در درمان بدخیمی‌ها و بعضی بیماری‌های غیربدخیم مانند اختلال ایمنی اولیه و بیماری های ذخیره لیزوزومال موفق بوده است. این پیوند از دهنده سالم منجر به ایجاد آنزیم کافی شده و باعث از بین رفتن،

## References:

- Farber S, Cohen J, Uzman LL. Lipogranulomatosis: a new lipo-glycoprotein Storage disease. *Journal of Mt Sinai Hospital NY* 1957; **24**(6): 816-837.
- Ehlert K, Frosch M, Fehse N, Zander A, Roth J, Vormoor J. Farber disease : clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatric Rheumatology* 2007; **5**: 15.
- Antonarakis SE, Valle D, Moser HW, Kishimoto Y. Phenotypic variability in siblings with Farber disease. *Journal of Pediatrics* 1984; **104**: 406-409.
- Levade T, Moser HW, Fensom AH, Harzer K, Moser AB, Salavayre R. Neurodegenerative course in ceramidase deficiency (Farber disease) correlates with the residual lysosomal ceramide turnover in cultured living patient cells. *Journal of Neurological Sciences* 1995; **134**(1-2): 108-114 .
- Fusch C, Huenges R, Moser HW, Sewell AC, Roggendorf W, Kusterman Kand et al . A case combined Farber's and Sandhoff's disease. *European Journal of Pediatrics* 1989; **148**: 558-562 .
- Schnabel D, Schröder M, Furst W, Klein A, Hurwitz R, Zenk T and et al . Simultaneous deficiency of sphingolipid activator proteins 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene. *Journal of Biochemical Chemistry* 1992; **267**(5): 3312-3315.
- Cartigny B, Libert J, Fenson AH, Martin JJ, Dhondt JL, Wyart D. Clinical diagnosis of a new case of ceramidase deficiency (Farber disease). *J Inher Metab Dis* 1985; **8**: 8.
- Chandwani R, Som-kuwar A. Farber's disease. *Indian Pediatrics* 2002; **39**: 508.
- Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatric clinics of North America* 1997; **44**(4):1005-1020 .
- Vormoor J, Marquardt T. Hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Current opinion in organ transplantation* 2004; **9**: 43-48 .
- Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatric Neurology* 2003; **29**(5): 391-403 .
- Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiency's. *Journal of allergy and clinical immunology* 2004; **113**(4): 793-800
- Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone marrow transplantation* 2003; **31**: 229-239 .
- Souillet G, Guibaud P, Fensom AH, Maire I, Zabot MT. Outcome of displacement bone marrow transplantation in Farber's disease: a report of a case. *In Correction of certain genetic diseases by transplantation* 1989; **6**: 137-141 .
- Yeager AM, Armfield-Uhas K, Coles CD, Davis PC, Krause WL, Moser HW. Bone marrow transplantation for infantile ceramidase deficiency (Farber disease). *Bone marrow transplantation* 2000; **26**: 357-363.
- Vormoor J, Ehlert K, Groll AH, Koch HG, Frosch M, Roth J. Successful hematopoietic stem cell transplantation in Farber disease. *The Journal of Pediatrics* 2004; **144**(1): 132-134.