

## Farber Disease or Lipogranulomatosis; 4 Case Reports of New Mutations in the Ceramidase Gene

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Case Report

#### Authors

Hadipour F.<sup>1</sup> MD,  
Hadipour Z.<sup>1</sup> MD,  
Tavassoli A.R.<sup>2</sup> MD,  
Shafaghati Y.\* MD

#### How to cite this article

Hadipour F, Hadipour Z, Tavassoli A R, Shafaghati Y. Farber Disease or Lipogranulomatosis; 4 Case Reports of New Mutations in the Ceramidase Gene. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2018; 2(3):133-136.

### ABSTRACT

**Patients Information** Farber's lipogranulomatosis or ceramidosis is a rare lysosomal storage disease with autosomal recessive transmission. This disease is caused by the ceramidase acid deficiency, which leads to the accumulation of ceramides in the tissues. Children with a clear neuropathy die early in infancy, and those with no or negligible neurologic symptoms develop malignant deformation due to the appearance of granuloma in the joints, subcutaneous nodules, acoustic harshness and respiratory failure, and, ultimately, interstitial pneumonia; they die in the third and fourth decades.

In this study, 6 patients with Farber disease (5 females and 1 male) were examined in the last 7 years. In most patients, clinical symptoms included stiffness of joints and pain, weak cry, and granules around the joints. Three patients had large liver and spleen. All patients were genetically evaluated.

**Conclusion** We analyzed acid ceramidase gene and detected 4 novel mutations on them. Currently, 3 patients are alive.

**Keywords** Farber Disease; Lipogranulomatosis; Acid Ceramidase; Mutation

\*Genetic Department, Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Genetic Department, Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Children's Medical Center, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

#### Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432  
dryshafagh@gmail.com

#### Article History

Received: March 2, 2017

Accepted: June 21, 2017

ePublished: August 15, 2018

### CITATION LINKS

[1] A lipid metabolic disorder: Disseminated lipogranulomatosis; A syndrome with similarity to, and important difference from, Niemann-Pick and Hand-Schuller-Christian disease [2] Farber's disease. Report of a case with observations on its histogenesis and notes on the nature of the stored material [3] Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase. Identification Of the first molecular lesion causing Farber disease [4] Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease [5] Farber's disease. Light and electron microscopic study of the eye. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960) [6] Hydrops fetalis: manifestation in lysosomal storage diseases including Farber disease [7] Molecular basis of acid ceramidase deficiency in a neonatal form of Farber disease: Identification of the first large deletion in ASAH1 gene [8] Leukocyte and plasma N-laurylsphingosine deacylase (ceramidase) in Farber disease

## بیماری فاربر یا لیپوگرانولوماتوزیس؛ گزارش ۴ موتاسیون جدید در ژن اسید سرامیداز

### فاطمه هادی پور MD

دپارتمان ژنتیک، پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### زهرا هادی پور MD

دپارتمان ژنتیک، پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### علیرضا توسلی MD

مرکز طبی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### یوسف شفتی\* MD

پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

### چکیده

**مشخصات بیماران:** بیماری فاربر یا لیپوگرانولوماتوزیس (Lipogranulomatosis) یا سرامیدوز یک بیماری ذخیره لیپوزومی نادر با انتقال مغلوب اتوزومی است. علت آن نقص اسید سرامیداز است که منجر به تجمع سرامید در بافت‌ها می‌شود. کودکان با گرفتاری عصبی واضح در اوایل شیرخوارگی فوت می‌کنند و در آنهایی که فاقد علائم عصبی هستند یا به‌طور خفیف گرفتارند با پیشرفت علائم به دفورماسیون مفاصلی به دلیل بروز گرانولوم در مفاصل، ندول‌های زیرجلدی و خشونت صدا و نارسایی تنفسی و نهایتاً به پنومونی انترستیسیل دچار می‌شوند و در دهه سوم و چهارم فوت می‌کنند.

در این مطالعه ۶ بیمار مبتلا به بیماری فاربر (۵ دختر و یک پسر) در ۷ سال گذشته مورد بررسی قرار گرفتند. علائم کلینیکی در بیشتر بیماران شامل سفتی مفاصل و درد، گریه ضعیف و گرانول‌های اطراف مفاصل بود. ۳ تن از بیماران، کبد و طحال بزرگ داشتند. همه بیماران بررسی ژنتیکی شدند.

**نتیجه‌گیری:** در ۴ بیمار، موتاسیون جدید در ژن اسید سرامیداز کشف شد. در حال حاضر فقط ۳ بیمار زنده هستند.

**کلیدواژه‌ها:** بیماری فاربر، لیپوگرانولوماتوزیس، اسیدسرامیداز، موتاسیون

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۲۵

\*نویسنده مسئول: dr.yshafagh@gmail.com

### مقدمه

بیش از ۵۰ اختلال نادر لیپوزومی شناخته شده وجود دارد که به‌طور عمده توارث مغلوب اتوزومی دارند. بیماری فاربر یکی از اختلالات لیپوزومی بوده که با درگیری‌های متفاوت سیستم عصبی موجب مرگ در دوران کودکی می‌شود. بیماری‌های لیپوزومی در جمعیت ایرانی به دلیل ازدواج فامیلی رایج نسبتاً شایع است. شیوع بیماری در نوزادان زنده متولد شده یک در ۸۰۰۰ نفر گزارش شده است.

بیماری فاربر یک بیماری ذخیره لیپوزومی نادر است. لیپوزوم‌ها یک آرگان ساب‌سلولار با مسئولیت گوارش درون‌سلولی و از اندامک‌های غشایی هستند که از دستگاه گلژی منشأ می‌گیرند. این اندامک اندازه‌ای بین ۰/۲ تا ۰/۸ میکرومتر دارد و به‌طور متوسط اندازه آن ۰/۴ میکرون است و مانند سایر اندامک‌های درون‌سلولی غشا دارد، با این تفاوت که غشا آن یک‌لایه‌ای است. این غشا به غشای پلاسمایی سلول شبیه بوده، اما از غشای میتوکندری ضخیم‌تر است. لیپوزوم‌ها کیسه‌های محتوی آنزیم‌های هیدرولاز اسیدی هستند. این اندامک در سلول‌های جانوری، گیاهی و حتی در موجودات تک‌سلولی وجود دارد، اما باکتری‌ها فاقد آن هستند. لیپوزوم‌ها به دلیل وجود آنزیم‌های موجود در خود می‌توانند موجب تخریب سلول و غشا شوند، البته در صورتی که غشای آنها پاره و محتویات آن خارج شود.

آنزیم‌های موجود در لیپوزوم می‌توانند در pH اسیدی حدود ۴/۵ تا ۵ به خوبی فعالیت کنند. در غشای لیپوزوم پمپ‌های پروتئینی وابسته به ATP وجود دارد که با مصرف انرژی پروتون، H<sup>+</sup> را به لیپوزوم وارد کرده تا محیطی اسیدی با pH حدود ۴/۵ تا ۵ ایجاد شده و شرایط اسیدی برای آنزیم‌های هیدرولازی لیپوزوم فراهم شود و شیب pH در غشای لیپوزوم برقرار می‌شود. آنزیم‌های هیدرولازی لیپوزوم روی غشای خود تأثیر ندارند.

**آنزیم‌های لیپوزومی:** آنزیم‌های لیپوزومی عمل هیدرولازی دارند و این آنزیم‌ها در pH اسیدی فعال‌اند و pH مناسب عمل آنها در حدود ۴/۵ تا ۵ است. حدود ۵۰ نوع آنزیم هیدرولاز اسیدی شناسایی شده که یکی از آنزیم‌های شاخص لیپوزوم، آنزیم فسفاتاز اسیدی است. این آنزیم ساختمان گلیکوپروتئین داشته و درون لیپوزوم قرار دارد. بیماری‌های ذخیره لیپوزومی به‌علت انباشتگی مواد زاید درون آرگان‌ها ایجاد می‌شوند.

تنوع این بیماری‌ها برحسب ذخیره نوع مواد در آرگان خاص و سن شروع علائم بسیار وسیع بوده و فنوتیپ‌های متنوعی حتی میان افراد یک فامیل گزارش شده است. علائم برای اولین بار در سال ۱۸۸۰ میلادی و تقسیم‌بندی بیماری قبل از بررسی بیوشیمیایی و ژنتیک آن در سال ۱۹۵۵ میلادی گزارش شده است. بیماری نتیجه اختلال در مراحل فعالیت آنزیمی و انباشتگی مواد زاید در آرگان‌های هدف است. با توجه به تنوع آنزیمی، در حدود ۴۰ نوع بیماری لیپوزومی مختلف مانند بیماری گوشه، بیماری نیم‌پیک، انواع موکوپولی‌ساکاریدوزها از جمله بیماری فاربر شناخته شده است.

علائم اختصاصی بیماری فاربر شامل گرانولوم‌های اطراف مفاصل، ندول‌های زیرجلدی و خشونت صدا، گریه بی‌صدا، درد، ورم مفاصل، کبد و طحال بزرگ، تاخیر تکاملی و نارسایی تنفسی ناشی از ضایعات گرانولوماتوز در دستگاه تنفس است. فاربر براساس بروز علائم به ۷ نوع زیر تقسیم می‌شود:

نوع یک: شدید، در واقع فرم کلاسیک بیماری و شایع‌ترین فرم است. نوع دو و سه: نادر و علائم بیماری خفیف‌تر از سایر انواع هستند.

نوع چهار و پنج: با علائم نورولوژیک گسترده مانند گرفتاری اعصاب مرکزی و محیطی متشنج، میوکلونوس و تاخیر تکاملی تظاهر می‌کنند.

نوع شش و هفت: بسیار نادر هستند.

**نوع شدید بیماری:** بیماران در زمان تولد طبیعی بوده و علائم بیماری در چند هفته یا چند ماه اول زندگی (در دوران نوزادی و شیرخوارگی) با تورم دردناک و سفتی مفاصل، ندول‌های قابل لمس زیرجلدی در پوست اطراف مفاصل مبتلا، گریه خشن، ارتشاح بینابینی ریوی، تاخیر تکامل، اشکال در تغذیه و اختلال رشد، تب متناوب و تحریک‌پذیری قابل توجه بروز می‌کند. در برخی از بیماران، بزرگی کبد، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده می‌شود[۱]. افزایش تعداد و اندازه ندول‌ها و توسعه گرانولوما در حلق و حنجره، بلع را مشکل و موجب انسداد راه هوایی می‌شود و مرگ بیمار تا ۲ سالگی در اثر عوارض ریوی رخ می‌دهد.

**نوع خفیف‌تر و نادر بیماری:** در این نوع بیماری، کنتراکتور زانو، مچ دست و انگشتان در وضعیت خم قرار گرفته و ندول‌های زیرجلدی در بیماران با هوش طبیعی و بدون گرفتاری کبد و ریه دیده می‌شود. زندگی بیمار تا اوایل کودکی یا اواخر نوجوانی ادامه یافته و مرگ در اثر سوء تغذیه شدید و ذات‌الریه رخ می‌دهد. در تعداد کمی از بیماران، بزرگی کبد و طحال و ارتشاح شدید ریوی از دوره نوزادی بدون وجود ندول‌های زیرجلدی مشاهده می‌شود و

### بیماران و روش‌ها

در این گزارش ۶ بیمار مبتلا به بیماری فاربر یا لیپوگرانولوماتوزیس تشخیص داده شده در ۷ سال گذشته، معرفی شدند. علائم کلینیکی در اکثر بیماران شامل سفتی مفاصل و درد، گریه ضعیف و بی‌صدا، گرانولوم‌ها و ندول‌های اطراف مفاصل بود. ۵ بیمار دختر و فقط یک بیمار پسر بودند که بیمار پسر در بدو تولد فوت کرده بود. ۳ بیمار کبد و طحال بزرگ داشتند و در حال حاضر فقط ۳ بیمار زنده هستند. با بررسی ژنتیکی بیماران، ۴ جهش جدید در آنها گزارش شد. در جدول ۱ سن بروز بیماری، خلاصه علائم بالینی و نتیجه جهش‌ها درج شده است.



تصویر ۱) بیمار مبتلا به فاربر

مرگ در عرض چند ماه رخ می‌دهد. نوع نادر دیگر با تاخیر در تکامل، پسرفت عملکردها از ۱۲ تا ۲۴ ماهگی است که با عدم تعادل، ترمور، سختی، تشنج و کاهش رفلکس‌های تاندونی، سفتی مفاصل و ندول‌های زیرجلدی بروز می‌کند و مرگ بیمار در حدود ۳ سالگی رخ می‌دهد.

دو فرم بیماری به شرح زیر است:

**فرم غیرکلاسیک:** بیمار زمان تولد و دوره نوزادی طبیعی بوده، در دوره شیرخوارگی اغلب تحریک‌پذیر، همراه با حملات گریه یا جیغ کشیدن بدون دلیل آشکاری است. سپس تحلیل عصبی پیش‌رونده همراه با سختی عضلات رخ می‌دهد. دست‌های بیمار مشت شده و پاها در وضعیت راست و مستقیم (اکستانسیون) قرار می‌گیرد. گاهی بیمار از زمان تولد سفتی اندام‌ها با تحریک‌پذیری و اسپاسم‌های عضلانی را نشان می‌دهد. ممکن است استفراغ یک علامت زودرس باشد. همچنین این بیماران به صدا، نور یا لمس بسیار حساس بوده و با این محرک‌ها دچار سختی عضلانی شده و شروع به جیغ‌زدن می‌کنند. احتمال بروز تب بدون توضیح یا تشنج، عقب‌ماندگی یا پسرفت تکامل روانی- حرکتی زودرس نیز وجود دارد. بیمار، سختی و اُپِستوتونوس دارد و اندام‌های فوقانی او در وضعیت خم شده و اندام‌های تحتانی در همه مفاصل در وضعیت راست، نزدیک به محور بدن قرار می‌گیرد. کاهش رفلکس‌های تاندونی، بدتر شدن سریع وضعیت ذهنی و حرکتی، پاسخ آهسته مردمک‌ها به نور و رنگ‌پریدگی خفیف دیسک بینایی هم دیده می‌شوند. اغلب کوچکی سر و گاهی بزرگی آن یا هیدروسفالی مشاهده می‌شود و بیمار در حدود دوسالگی رخ می‌میرد.

**نوع غیرکلاسیک، با بروز دیررس:** در اغلب موارد این بیماری حدود ۱۰ سالگی رخ می‌دهد. در موارد کمی بین سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی بروز می‌کند. در فرم بزرگسالی، تظاهر بیماری بین ۳۰ تا ۳۵ سالگی و با ضعف اسپاستیک و پیش‌رونده اندام‌های تحتانی یا آسیب به اعصاب محیطی و دمانس گزارش شده است.

**فرم کلاسیک:** نوع شدید بیماری است که در بالا توضیح داده شد. تورم و ندول‌های اطراف مفاصل و بزرگی کبد و طحال در تصویر ۱ مشخص است.

**روش تشخیص:** بررسی آنزیم در فیبروبلاست‌ها، بیوپسی از ندول‌های پوستی، بررسی ژنتیکی ژن بیماری فاربر یا لیپوگرانولوماتوزیس که به علت جهش هموزیگوت یا جهش هتروزیگوت مرکب در ژن کدکننده اسیدسرامیداز، واقع در کروموزوم ۸ رخ می‌دهد.

جدول ۱) خلاصه علائم بالینی و نتیجه بررسی‌های مولکولی در ۶ بیمار مبتلا به بیماری فاربر

ردیف	جنس	سن بروز	تظاهرات	هپاتو اسپلنومگالی	جهش یافت‌شده در ژن <i>ASAHI</i>
بیمار ۱	پسر	بدو تولد	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل	بله	C.505T>C Homo
بیمار ۲	دختر	کودکی	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل، گریه ضعیف	خیر	IVS 09-2A>G Homo Splice site Novel
بیمار ۳	دختر	بدو تولد	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل	فقط هپاتومگالی	C.1045C>T Homo Ex12, Novel
بیمار ۴	دختر	۴ سالگی	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل، گریه ضعیف	خیر	C.505T>C Homo
بیمار ۵	دختر	۴ سالگی	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل، گریه ضعیف	بله	c.553T>C homo exon 8, NOVEL
بیمار ۶	دختر	کودکی	التهاب، تورم و دردناکی مفاصل	خیر	c.830C>A Homo Exon 10 Novel

جنین، ختم بارداری در ایران توصیه می‌شود.

**تشکر و قدردانی:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.  
**تاییدیه اخلاقی:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.  
**تعارض منافع:** موردی توسط نویسنده گزارش نشده است.  
**منابع مالی:** مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم منابع مالی این پژوهش را تامین کرده است.  
**سهم نویسندگان:** فاطمه هادی پور (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی/تحلیل‌گر آماری/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ زهرا هادی پور (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی/نگارنده بحث (۲۰٪)؛ علیرضا توسلی (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۲۰٪)؛ یوسف شفققی (نویسنده چهارم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)

### منابع

- 1- Farber S. A lipid metabolic disorder: Disseminated lipogranulomatosis; A syndrome with similarity to, and important difference from, Niemann-Pick and Hand-Schuller-Christian disease. *AMA Am J Dis Child.* 1952;84(4):499-500.
- 2- Abul-Haj SK, Martz DG, Douglas WF, Geppert LJ. Farber's disease. Report of a case with observations on its histogenesis and notes on the nature of the stored material. *J Pediatr.* 1962;61:221-32.
- 3- Koch J, Gartner S, Li CM, Quintern LE, Bernardo K, Levran O, et al. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase. Identification Of the first molecular lesion causing Farber disease. *J Biol Chem.* 1996;271(51):33110-5.
- 4- Bar J, Linke T, Ferlinz K, Neumann U, Schuchman EH, Sandhoff K. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat.* 2001;17(3):199-209.
- 5- Zarbin MA, Green WR, Moser HW, Morton SJ. Farber's disease. Light and electron microscopic study of the eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960).* 1985;103(1):73-80.
- 6- Kattner E, Schafer A, Harzer K. Hydrops fetalis: manifestation in lysosomal storage diseases including Farber disease. *Eur J pediatr.* 1997;156(4):292-5.
- 7- Alves MQ, Le Trionnaire E, Ribeiro I, Carpentier S, Harzer K, Levade T, et al. Molecular basis of acid ceramidase deficiency in a neonatal form of Farber disease: Identification of the first large deletion in ASAH1 gene. *Mol Genet Metab.* 2013;109(3):276-81.
- 8- Ben-Yoseph Y, Gagne R, Parvathy MR, Mitchell DA, Momoi T. Leukocyte and plasma N-laurylsphingosine deacylase (ceramidase) in Farber disease. *Clin Genet.* 1989;36(1):38-42.

بیماری فاربر، یک بیماری نادر و کشنده با توارث مغلوب اتوزومی است که اولین بار توسط سیدنی فاربر و همکاران در سال ۱۹۵۷ میلادی گزارش شد [2]. ابو/حاج و همکاران در سال ۱۹۶۲ میلادی، موردی از بیماری را با مشاهده ذخیره سرامید در مجله پیدیت گزارش کردند [3]. جهش در ژن اسیدسرامیداز (ASAH1) بین سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۱ میلادی توسط کوخ و همکاران گزارش شد که به شکل یک جهش هوموآلی بود [4]. بار و همکاران در سال ۲۰۰۱ میلادی، ۶ جهش جدید در ژن ASAH1 به صورت جهش نقطه‌ای شناختند که موجب جابه‌جایی یک اسیدامینه شده بود [5].

طبقه‌بندی بیماری براساس سطح آنزیمی، زیر ۱۰٪ نرمال و انباشتگی مواد زاید در ارگان‌های هدف است. بررسی متابولیک در فیبروبلاست‌های ۴ بیمار نشان داد، اگرچه پروتئین‌های پیش‌تاز اسیدسرامیداز در آنها سنتز می‌شد، اما سرامیداز جهش‌یافته بالغ در لیزوزوم‌ها به سرعت دچار پروتئولیز می‌شدند. یک بیمار مبتلا به بیماری فاربر به شدت دچار هیدروپس فتالیس بود و در ۳ روزگی فوت کرد [6]. اسیدسرامیداز یک آنزیم محلول لیزوزومی است که مسئول دگراداسیون سرامید است. کمبود شدید اسیدسرامیداز (کمتر از ۱۰٪) موجب انباشته‌شدن تدریجی سرامید در اغلب بافت‌ها می‌شود. آروز و همکاران دو جهش مخرب را به صورت هتروزیگوت مرکب در ژن ASAH1 گزارش کردند که فنوتیپ شدید بیمار با حذف کامل اسیدسرامیداز همراه بود [7]. بن‌یوسف و همکاران کمبود اسیدسرامیداز را در بیماری فاربر در سال ۱۹۸۹ میلادی گزارش کردند [8].

بیماران مبتلا، ابتدا دچار سفتی و از ریختافتادگی مفاصل، بروز ندول‌های واضح در زیر پوست و خشکی صدا به دلیل گرفتاری حنجره شده و با پیشرفت بیماری، مبتلایان دچار گرفتاری قلب، نشانه‌های تنفسی و نقایص دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند. مشابه سایر بیماری‌های ذخیره لیزوزومی از نظر شدت، طیفی از علایم را نشان می‌دهند.

### نتیجه‌گیری

بیماری فاربر یکی از بیماری‌های نادر ذخیره لیزوزومی است که تاکنون فقط ۸۰ مورد از آن گزارش شده است. این مطالعه به بررسی و گزارش ۶ بیمار، با ۴ جهش جدید پرداخته است. درمان اختصاصی در حال حاضر وجود ندارد. فعلاً فقط از درمان‌های حمایتی می‌توان استفاده کرد. از کورتون برای کاهش درد مفاصل استفاده می‌شود. در انواع خفیف بیماری، پیوند مغز استخوان یا پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز موجب بهبودی نسبی در علایم غیرعصبی می‌شود. توارث بیماری اتوزوم مغلوب و خطر تکرار در حاملگی‌های بعدی ۲۵٪ است. ضرورت بررسی ژنتیکی در بیماران و در بارداری‌ها احساس می‌شود. در صورت پیدا کردن جهش می‌توان آنها را در دوران بارداری بررسی کرد و در صورت مبتلابودن