

## 93

## FARBEROVA BOLEST

## Definicija bolesti

Bolest potkožnog tkiva koju karakterizira niz kliničkih znakova u rasponu od klasične trijade bolnih i progresivno deformiranih zglobova, potkožnih čvorova i progresivne promuklosti (zbog zahvaćenosti larinksa) koja se javlja u dojenačkoj dobi do različitih fenotipova s respiratornim i neurološkim zahvaćenostima.

## Epidemiologija

U svijetu je do danas u literaturi prijavljeno približno 200 slučajeva Farberove bolesti.

## Klinički opis

Uočena je velika klinička varijabilnost među oboljelim osobama. Klasični fenotip manifestira se u dobi od oko 3 – 6 mjeseci s bolnim, natečenim i ukočenim zglobovima šaka i stopala, istaknutim potkožnim čvorovima iznad točaka pritiska i progresivnom promuklošću koja dovodi do afonije

zbog infiltracije glasnica. Oboljele osobe također mogu razviti srčane, plućne i neurološke poteškoće. Progresivno neurološko pogoršanje može biti izraženo nekim oblicima napadaja, parapareze i zaostajanja u razvoju. Najteži novorođenački oblik manifestira se pri rođenju u obliku fetalnog hidropsa, letargije i neuspjeha u razvoju, kao i u obliku hepatosplenomegalije, brzog neurološkog pogoršanja i granulomatoznih infiltracija u razne druge organe (tj. jetru, slezenu, pluća). Opisani su i blaži oblici bez neuroloških poteškoća i s dužim životnim vijekom. Kod nekih oboljelih osoba bolest se manifestira u djetinjstvu kao spinalna mišićna atrofija povezana s progresivnom miokloničkom epilepsijom (SMA-PME) u odsutnosti potkožnih čvorova.

## Etiologija

Farberova bolest uzrokovana je mutacijama gena N-acilsfingozin

amidohidrolaza (ASAHI) (8p22) koji kodira kiselu ceramidazu, lizosomalni enzim koji hidrolizira ceramid u sfingozin i slobodnu masnu kiselinu. Manjak aktivnosti ovog enzima dovodi do nakupljanja ceramida u većini tkiva.

## Dijagnostičke metode

Dijagnoza se temelji na kliničkim i laboratorijskim nalazima dobivenima ispitivanjem aktivnosti kisele ceramidaze u leukocitima periferne krvi, kultiviranim limfoidnim stanicama ili kultiviranim kožnim fibroblastima. Alternativno, dijagnoza se može postaviti određivanjem koncentracije ceramida u kultiviranim stanicama ili tkivima ili proučavanjem lizosomskog katabolizma ceramida u kultiviranim živim stanicama. Identifikacija mutacija u genu ASAHI molekularno genetskim testiranjem obično omogućuje dijagnostičku potvrdu. Diferencijalna dijagnoza Diferencijalne dijagnoze uključuju

juvenilni idiopatski artritis, sindrom krute kože i smrtonosnu restriktivnu dermopatiju. Također, treba isključiti encefalopatiju zbog nedostatka prosaposina.

#### Antenatalna dijagnoza

Prenatalna dijagnoza testiranjem DNA moguća je u obiteljima s poznatom mutacijom koja uzrokuje bolest.

Alternativno, prenatalna dijagnoza može se provesti mjerenjem aktivnosti kiselinske ceramidaze u kultiviranim stanicama amnijske tekućine ili korionskim resicama.

#### Genetsko savjetovanje

Obrazac nasljeđivanja je autosomno recesivan. Zahvaćenim obiteljima treba predložiti genetsko savjetovanje koje ih informira o 25 % rizika od prenošenja bolesti ako su oba roditelja nositelji, a nisu razvili bolest.

#### Upravljanje dijagnozom i liječenje

Trenutačno ne postoji učinkovita specifična terapija za Farberovu bolest, a simptomatsko liječenje temelji se na analgeticima, kortikoterapiji i plastičnoj kirurgiji. Međutim, alogenska transplantacija hematopoetskih matičnih stanica

pruža obećavajući pristup za oboljele osobe s ograničenom neurološkom zahvaćenošću.

#### Prognoza

Prognoza varira; neke oboljele osobe umiru u prvih nekoliko dana života (težak neonatalni oblik), a drugi žive do adolescencije ili rane odrasle dobi (blaži oblici).