

# Farber

## Korte samenvatting

- De ziekte van Farber is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het ASAH1-gen (N-acylsfingosine-amidohydrolase 1), dat codeert voor het enzym zure ceramidase.
- De ziekte kan zich presenteren in een aantal vormen, waarvan type 1, de 'klassieke variant', het meest voorkomt.
- De belangrijkste kenmerken van type 1 zijn subcutane noduli, pijnlijke, stijve en gezwollen gewrichten en progressieve heesheid.
- De levensverwachting van kinderen met type 1 van de ziekte van Farber is 2-3 jaar.

## Wat is de ziekte van Farber? [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

De ziekte van Farber is een autosomaal recessief erfelijke, metabole aandoening behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Er worden 7 varianten van de ziekte onderscheiden. Kenmerkend symptoom voor alle varianten zijn subcutane noduli (lipogranulomen).

De leeftijd van ziekte-aanvang, de ziektepresentatie en de levensverwachting zijn variabel: van infantiele leeftijd tot volwassen leeftijd.

## Classificatie van de ziekte van Farber

- Type 1 is de meest voorkomende vorm (de zogeheten 'klassieke variant'). Subcutane noduli, gewrichtscontracturen en progressieve heesheid vormen de kenmerkende trias van symptomen van deze variant.
- Type 2 en 3 zijn respectievelijk een gematigde en een milde variant van type 1.
- Type 4 wordt ook wel de 'neonatale-viscerale' variant genoemd vanwege de typerende ernstige hepatosplenomegalie.
- Type 5 is een progressieve neurologische variant.
- Type 6 is een combinatie van de ziekte van Farber en [GM2-gangliosidose](#) (de ziekte van Sandhoff).
- Type 7 ontstaat als gevolg van een prosaposine-deficiëntie (zie [de ziekte van Gaucher](#)).

## De oorzaak van de ziekte van Farber [2](#), [6](#)

De ziekte van Farber is uiterst zeldzaam en wordt veroorzaakt door mutaties in het gen ASAH1 (N-acylsfingosine-amidohydrolase 1), dat codeert voor het enzym zure ceramidase.

Recent onderzoek heeft uitgewezen dat mutaties van hetzelfde gen (ASAH1) en de resulterende enzymdeficiëntie die de ziekte van Farber veroorzaken (zure-ceramidasedeficiëntie) ook ten grondslag liggen aan een zich op kinderleeftijd ontwikkelende, zeldzame vorm van spinale musculaire atrofie die gepaard gaat met progressieve myoklonische epilepsie (SMA-PLE).

# Het mechanisme van de ziekte van Farber [6](#), [7](#)

Zure ceramidase splitst ceramide in vrije vetzuren en sfinosine. Als gevolg van mutaties in het gen ASAH1-gen is de activiteit van dit enzym ontoereikend of zelfs afwezig. Hierdoor hoopt ceramide zich op in lysosomen en treedt celbeschadiging op in lichaamsweefsels.

Het ontstaan van de symptomen van de ziekte van Farber is voornamelijk het gevolg van secundair aan stapeling van ceramide optredende inflammatoire processen.

## Symptomen van de ziekte van Farber [1](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [9](#)

### Klinische presentatie

Hoewel het klinische beeld in hoge mate kan variëren, presenteren de eerste symptomen zich in de zogeheten klassieke vorm over het algemeen in de eerste weken tot maanden na de geboorte met pijnlijke, gezwollen en stijve gewrichten van handen en voeten, prominent aanwezige subcutane noduli op drukplaatsen, progressieve heesheid die resulteert in afonie (als gevolg van infiltratie in de stembanden) en ernstige psychomotorische retardatie/regressie. Daarnaast kan een variëteit aan cardiale, pulmonale en neurologische verschijnselen optreden. In sommige gevallen is er sprake van progressieve neurodegeneratie, resulterend in epileptische insulpen en paraparese.

De ernstigste, neonatale vorm presenteert zich met hydrops foetalis, lethargie, hepatosplenomegalie, snelle neurologische achteruitgang en granulomateuze infiltraties in diverse organen (lever, milt, longen). Naast de ernstiger vormen worden ook mildere vormen gezien, zonder neurologische symptomen.

De levensverwachting van patiënten met de ziekte van Farber varieert van een paar dagen (de neonatale vorm) tot adolescentie of volwassen leeftijd (de mildere vormen).

## Symptomen op een rij

### Algemeen

- [hydrops foetalis](#)

### Musculoskeletaal

- [artropathie](#)

### KNO

- [heesheid](#)
- [afonie](#)

### Dermaal

- [lipogranulomatose](#)

### Neurologisch

- [ontwikkelingsachterstand](#)

- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [epileptische insulten](#)
- [paraparese](#)

### **Gastro-intestinaal**

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [diarree](#)

### **Oculair**

- [cherry-red spot](#)

## **Diagnostiek van de ziekte van Farber <sup>6</sup>**

### **Klinische diagnose**

- Subcutane noduli, pijnlijke, stijve en gezwollen gewrichten en progressieve heesheid zijn de drie klassieke kenmerken van de ziekte van Farber. De subcutane noduli ontwikkelen zich in de meeste gevallen op gewrichten en drukplaatsen.
- Gewrichtscontracturen kunnen op diverse plaatsen ontstaan, zoals bijvoorbeeld de interfalangeale en metacarpale gewrichten, polsen, ellebogen, knieën en facetgewrichtjes van de wervelkolom.
- Neurologische verschijnselen treden over het algemeen alleen op bij type 5, waarbij zowel het centraal als het perifere zenuwstelsel betrokken kan zijn.

### **Klinisch-chemische diagnose**

#### **Enzymdiagnostiek**

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de zure ceramidase-activiteit in leukocyten.

#### **DNA-analyse**

Informatie over de mutatie in het *ASAH1*-gen die bij een individu de ziekte van Farber veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

#### **Prenatale diagnostiek**

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het *ASAH1*-gen bekend zijn.

## **Behandeling van de ziekte van Farber**

## Stamceltransplantatie

Door middel van stamceltransplantatie krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

## Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

## Bronnen

1. Kim SY et al. Atypical presentation of infantile-onset farber disease with novel ASAH1 mutations. Am J Med Genet A. 2016 Jul 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411168>
2. Zhou J et al. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. Am J Hum Genet. 2012 Jul 13;91(1):5-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397266/>
3. Al Jasmi F. A novel mutation in an atypical presentation of the rare infantile Farber disease. Brain Dev. 2012 Jun;34(6):533-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982811>
4. Cvitanovic-Sojat L, Gjergja Juraski R, Sabourdy F, Fensom AH, Fumic K, Paschke E, Levade T. Farber lipogranulomatosis type 1--late presentation and early death in a Croatian boy with a novel homozygous ASAH1 mutation. Eur J Paediatr Neurol. 2011 Mar;15(2):171-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609603>
5. Chedrawi AK, Al-Hassnan ZN, Al-Muhaizea M, Colak D, Al-Younes B, Albakheet A, Tulba S, Kaya N. Novel V97G ASAH1 mutation found in Farber disease patients: unique appearance of the disease with an intermediate severity, and marked early involvement of central and peripheral nervous system. Brain Dev. 2012 May;34(5):400-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893389>
6. Yu FPS, Amintas S, Levade T, Medin JA. Acid ceramidase deficiency: Farber disease and SMA-PME. Orphanet Journal of Rare Diseases volume 13, Article number: 121 (2018). <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0845-z>
7. US National Library of Medicine. Farber lipogranulomatosis. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/farber-lipogranulomatosis>
8. The Medical Biochemistry Page. Farber Lipogranulomatosis. <https://themedicalbiochemistrypage.org/farberdisease.php>
9. Schuchman EH, Mitchell J, Solyom A. Morbidity and mortality associated with Farber disease and prospects for therapy. Expert Opinion on Orphan Drugs, Volume 5, 2017 - Issue 9. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21678707.2017.1359086?journalCode=ieod20>