



**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ABD**

ÇOCUK METABOLİZMA BİLİM DALI

OLGU SUNUMU

09/11/2022

Dr. Gülhan Karakaya Molla

Doç.Dr Özlem Ünal Uzun



OLGU

- ▶ 3 yaş 9 ay kız hasta
- ▶ Şikayet: 1,5 yıldır kollarda ve bacaklarda kontraktür, huzursuzluk, ayak tabanında , el sırtında ağrılı şişlik

ÖYKÜ

- ▶ 1,5 yaşında ellerini açamama, koşamama şikayetleri başlamış
- ▶ Çocuk nörolojiye başvurmuş, tetkikleri planlanmış
- ▶ Ayak tabanında, ellerde ağrılı şişlik şikayetleri de eklenmiş
- ▶ Fizik tedavi başlanmış
- ▶ Çocuk romatoloji ve çocuk metabolizma polikliniğine yönlendirilmiş

ÖZGEÇMİŞ

- ▶ Başını dik tutma 4. ay
 - ▶ Destekli oturma 7. ay
 - ▶ Desteksiz oturma 10. ay
 - ▶ 1,5 yaşında yürümüş
 - ▶ Kelimeleri 1 yaşında başlamış
-
- ▶ 3 yaş 9 aylık cümle kuramıyor, destekli merdiven inip çıkıyor

SOYGEÇMİŞ

- ▶ Anne 38 yaş, sağ sağlıklı
- ▶ Baba 40 yaş, sağ sağlıklı
- ▶ G4Y3 38 haftalık C/S ile 3500 gr doğum
- ▶ Anne-baba arasında uzaktan akrabalık mevcut
- ▶ G1: 15 yaş erkek, astım
- ▶ G2: 12 yaş kız, ss
- ▶ G3: Abortus
- ▶ G4: Hastamız

FİZİK MUAYENE

Genel durumu orta iyi

- ▶ B.Ç: 45cm(<3p)
- ▶ V.A: 12kg (3-10p p)
- ▶ Boy: 92cm (3 p)

- ▶ Bağımsız yürüyor, tek kelimeleri var
- ▶ Boğuk, kısık ses çıkarıyor
- ▶ El ekstansör yüzü ve ayak tabanında subkutan yerleşimli nodüler lezyonlar
- ▶ Eklem şişliği yok, artrit yok
- ▶ Dtr'ler canlı belirgin
- ▶ Dirseklerde hafif kontraktür
- ▶ Organomegali yok

TETKİKLER

- ▶ Tam kan sayımı: Normal
- ▶ BİYOKİMYA: Normal
- ▶ CPK - 115 U/L
- ▶ Folik Asit - 9,47 ug/L (4,8-37,3)
- ▶ Homosistein - 4,70 μ mol/L (5-15,4)
- ▶ TSH - 1,06 mIU/L (0,27-4,2)
- ▶ Vitamin B12 - 691 ng/L (197-771)
- ▶ 25-Hidroksi Vitamin D - 16,1 ng/mL (30-100)

PATOLOJİK BULGULAR

3 yaş 9 ay kız hasta

- ▶ Anne-baba arasında uzaktan akrabalık
- ▶ Vücudunda ağrılı subkutan nodüller
- ▶ Eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı
- ▶ Boğuk/kısık ses
- ▶ Nöromotor gelişme geriliği

ÖN TANI?
TETKİKLER?

ÖN TANI- TETKİKLER

Search: "'subcutaneous nodule"'

Results: 22 entries.

Show 100 |

Download As ▾

« First |

< Previous |

Next > |

Last »

1: # 228000. FARBER LIPOGRANULOMATOSIS; FRBRL

Cytogenetic location: 8p22

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

2: # 259600. MULTICENTRIC OSTEOLYSIS, NODULOSIS, AND ARTHROPATHY; MONA

Cytogenetic location: 16q12.2

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

3: # 618398. T-CELL LYMPHOMA, SUBCUTANEOUS PANNICULITIS-LIKE; SPTCL

Cytogenetic location: 5q33.3

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

4: # 149100. KNUCKLE PADS

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► ICD+ ► Links

5: # 309000. LOWE OCULOCEREBRORENAL SYNDROME; OCRL

Cytogenetic location: Xq26.1

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

6: # 618339. INFANTILE CATARACT, SKIN ABNORMALITIES, GLUTAMATE EXCESS, AND IMPAIRED INTELLECTUAL DEVELOPMENT; CASGID

Cytogenetic location: 2q32.2

Matching terms: "subcutaneous nodule"

► Phenotype-Gene Relationships ► Links

7: 180350. RHEUMATOID NODULOSIS

Matching terms: "subcutaneous nodule"

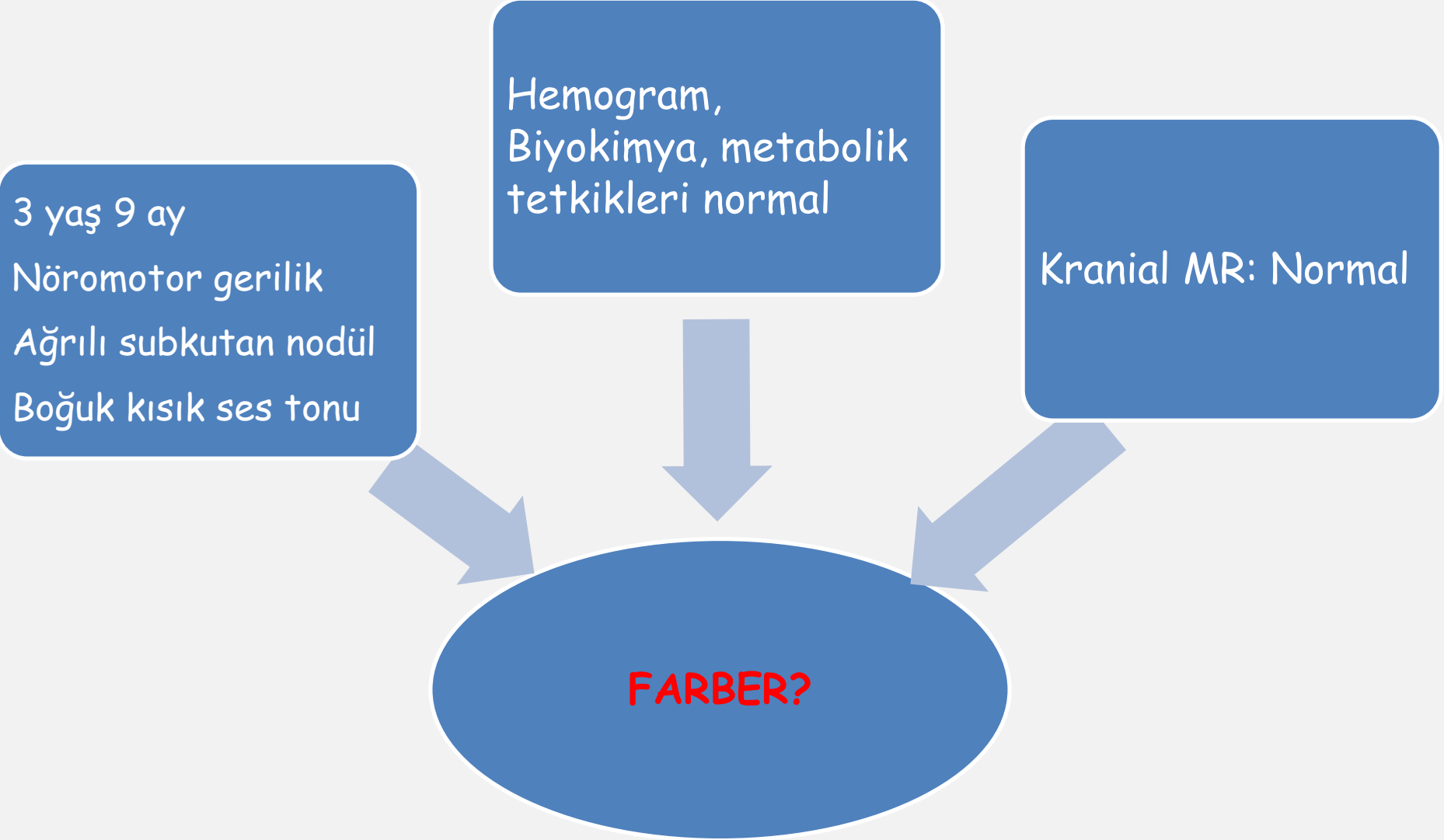
► ICD+ ► Links

8: # 103580. PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM, TYPE 1A; PHP1A

Cytogenetic location: 20p13.2

TETKİKLER

- ▶ Plazma aminoasitleri: Normal
- ▶ İdrar aminoasitleri: Normal
- ▶ Tandem MS: Normal
- ▶ ÇUZYA: Normal
- ▶ İdrar organik asitleri: Normal
- ▶ Amonyak - 67,1 $\mu\text{g/dL}$ (18-86)
- ▶ Kranial MR: Normal
- ▶ Torg-Winchester sendromu ? Düşünülen hastanı MMP2 geninde mutasyon saptanmamış (anormal yürüyüş, fleksiyon kontraktürleri, osteoporoz, subkutan nodül)



Uzmanın Materyal Onay Saati	10:52
Örnek Alımı	Materyal merkezimize gönderilmiştir.
Araştırılan Gen veya Gen Bölgesi	ASAH1 geni
Kullanılan Yöntem	Tüm gen dizi analizi (Tüm kodlayan bölgeler ve kodlayan ekzonların ekzon-intron bağlantı bölgeleri)
Sonuç	Patojenik bir değişiklik tespit edilmiştir; ASAH1 geni; NM_177924.5 c.704G>A (p.G235D) (p.Gly235Asp) (Homozigot)



FARBER SENDROMU

FARBER HASTALIĞI

- ▶ OR geçişli lizozomal depo hastalığıdır
- ▶ ASAH1 geninin mutasyonunun
- ▶ Asit seramidaz enzim eksikliği
- ▶ Seramid çeşitli dokularda birikir

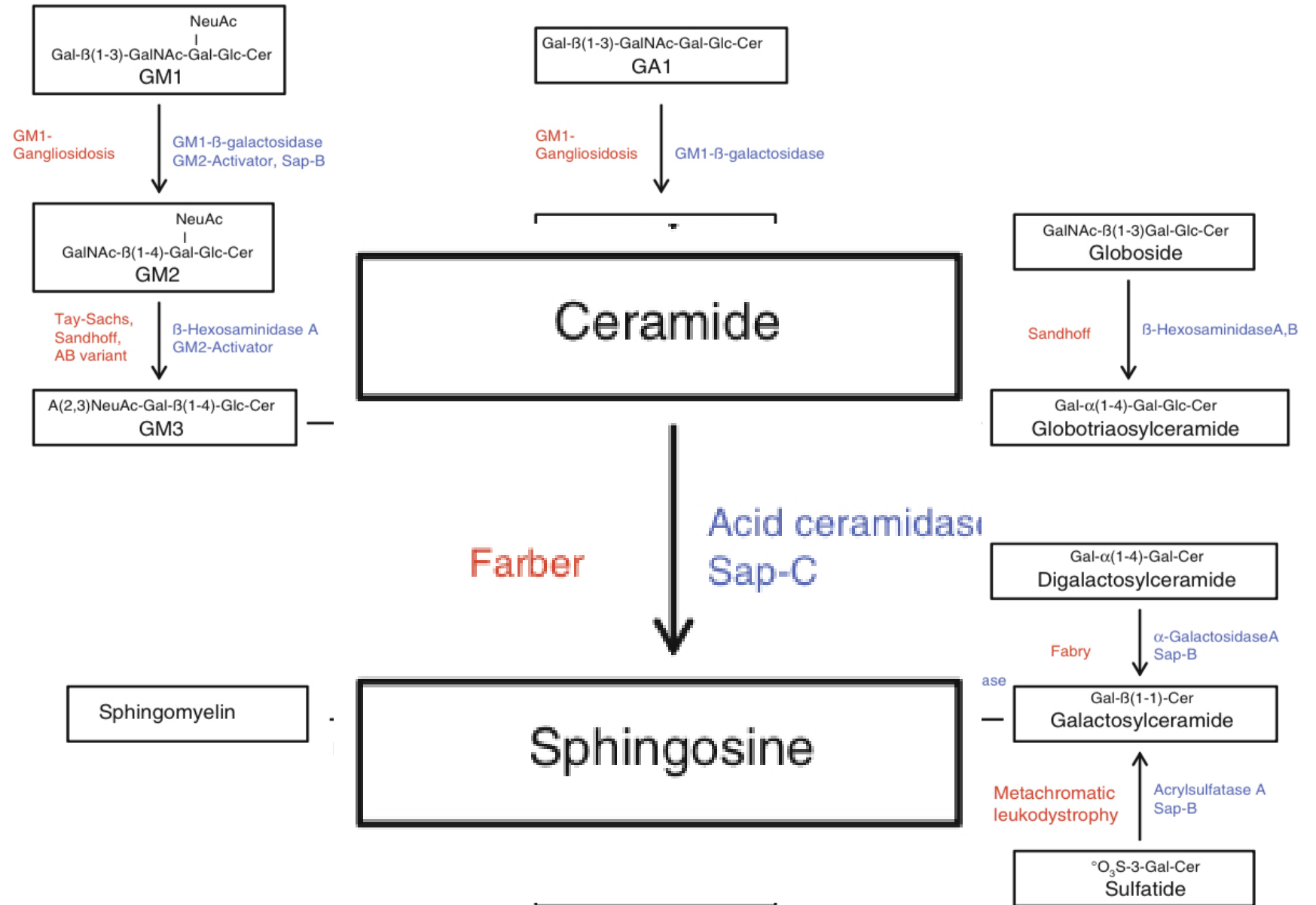


Fig. 25.1 Degradation pathway of sphingolipids. The major metabolites are framed, the enzymes and activator proteins that catalyze the degradation step are colored *blue*, and the disorders resulting from the corresponding enzyme defect are highlighted in *red*

ASAH1 ilişkili hastalıklar

Farber Hastalığı

- Klasik Farber Hastalığı
- Hayatın ilk haftalarında başlayan ağrılı ilerleyici eklem deformiteleri
- Eklem ve mekanik bası noktalarında palpabl subkutan nodüller
- Boğuk ses (larinks ve epiglot granülomuna bağlı)
- Yaşam beklentisi genellikle <2yıl
- Klinik çeşitli

SMA-PME

spinal muskuler atrofi, progresif myoklonik epilepsi

- Erken çocukluk döneminde başlayan alt motor nöron bulguları ile karakterize
- 3-7 yaşlarında proksimal alt ekstremite güçsüzlüğü→ progresif miyoklonik ve atonik nöbet, tremor, sensörinöral işitme kaybı
- Miyoklonik epilepsi genellikle geç çocuklukta kas güçsüzlüğünü takiben başlar.
- Jeneralize tremor, kognitif gerilik
- Hastalık başlangıcı ile solunumsal komplikasyonlar sebebi ile ölüm arası süre: genellikle 5-15 yıl

FARBER HASTALIĞI TIPLERİ

Tip 1 (klasik Farber Hastalığı)

- ▶ Ağrılı eklemler ve deformiteler, palpabl subkutan nodüller, kısık ses
- ▶ Nörolojik tutulum çoğunda bulunur, eklem kontrakturleri ve deformite nedeniyle değerlendirmek güçtür.
- ▶ Çoğu hastada motor nöron hastalığı hipotoni ve kas atrofisi şeklinde kliniğe yansır.
- ▶ EMG'de denervasyon, süt çocuklarının bir kısmında infantil spazm (+)
- ▶ Göz dibinde kiraz kırmızısı görünümü
- ▶ İnfiltratif akciğer hastalığı → solunum yetmezliği, 2 yaş öncesi ölüm

FARBER HASTALIĞI TIPLERİ

- ▶ **Tip 2 (orta FH):** 8 aylık iken başlar, nörolojik tutulum daha hafif
- ▶ **Tip 3 (hafif FH):** Bir yaşından sonra eklem bulguları, **yanlışlıkla JİA tanısı alırlar.**
- ▶ **Tip 4 (neonatal-viseral FH):** Klasik triad olmadan ağır hepatomegali
- ▶ **Tip 5 (nörolojik FH):** 6-12 aya kadar normal gelişimi takiben dirençli nöbet, ilerleyici paraparezi, konuşmada gerileme

TANI

Destekleyici klinik bulgularla birlikte

ASAHI gen mutasyon analizi

ve / veya

Asit seramidaz enzim aktivitesi (periferik lökosit ya da deri fibroblastlarında)

Klinik Destekleyici Bulgular

- ▶ Mekanik bası noktalarında ve eklemlerde subkutan nodüller
- ▶ Şiş ve ağrılı eklemler (hareket kısıtlılığı ve kontraktür)
- ▶ Boğuk/kısık ses, ağlama

TANI

Destekleyici klinik bulgularla birlikte

ASAH I gen mutasyon analizi

ve / veya

Asit seramidaz enzim aktivitesi (periferik lökosit ya da deri fibroblastlarında)

Asid seramidaz aktivitesi

- ▶ Farber Hastalığında: Genellikle tamamen kayıp (Levade et al 2009)
- ▶ SMA-PME : %6-%32 orta derecede düşüş

- ▶ Her ne kadar Farber Hastalığı ve SMA-PME farklı fenotipler olarak tanımlansa da iki fenotipi de gösteren bir kız çocuğu literatürde tanımlanmış. (Teoh et al 2016)
- ▶ Üç yaşında poliartrit (subkutan nodülü yok)
Progresif motor nöron hastalığı (nöbet yok)
Yedi yaşında bilişsel etkilenme, kısık ses

TEDAVİ

Küratif tedavi yok

- ▶ Semptomatik ve multidisipliner yaklaşım
- ▶ Hava yolu kontrolü için gereğinde oral ya da havayolu granülomu eksizyonu
- ▶ Gastrostomi
- ▶ Ağrı kontrolü
- ▶ Nöbet kontrolü / tedavisi
- ▶ Hematopoetik kök hücre nakli seçeneği (nörolojik tutulumu belirgin olmayan vakalarda)
- ▶ Enzim replasman tedavisi, Gen tedavisi ?

TANI SONRASI TAKİP

Küratif tedavi yok: Romatoloji, genel pediatri, ağrı uzmanları, KBB, palyatif bakım

- ▶ *Gelişme geriliği*
- ▶ Solunum sistemi, akciğer fonksiyonlarını değerlendirme
- ▶ Gastrointestinal, yutma, beslenme, nutrisyon durumu
- ▶ Kas-İskelet Sistemi, ağrı yönetimi, fizik tedavi ve rehabilitasyon
- ▶ Nörolojik, alt motor nöron hastalığı/nöbet
- ▶ Hematolojik, olası HSCT için (yalnızca periferik tutulumlara etki gösterilmiş)

- 10 yaş erkek hasta
- Eklem tutulumu ön planda
- Larengeal ve dilde granülom
- Mikrositik anemi
- AFR yüksekliği
- 6 aylık iken şikayetleri başlamış, 11 aylık iken nodüller yaygınlaşmış ve eklem tutulumu nedeniyle JİA düşünülmüş.

Case Reports > J Inherit Metab Dis. 2013 Nov;36(6):1079–80.

doi: 10.1007/s10545-012-9573-z. Epub 2013 Feb 6.

Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis

Mikhail M Kostik ¹, Irina A Chikova, Vladislav V Avramenko, Laly I Vasyakina, Emmanuelle Le Trionnaire, Vyacheslav G Chasnyk, Thierry Levade

Affiliations + expand

PMID: 23385296 DOI: [10.1007/s10545-012-9573-z](https://doi.org/10.1007/s10545-012-9573-z)

Abstract

The case of a 10-year-old boy with Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement, subacute, laryngeal and tongue granulomas, microcytic anemia, elevated ESR and CRP, is presented. The boy had no signs of CNS and internal organ involvement. The disease manifested at 6 months; at 11 months the boy had widespread granulomatous polyarthritis with contractures, and juvenile idiopathic arthritis (JIA) was suggested. All antirheumatic therapies failed. Immunologic assessment revealed elevated serum interleukin-1 β , increased T-helper, NK and CD25-positive cells, and circulating immune complexes. Our case with predominant rheumatologic manifestations illustrates a differential diagnosis of JIA.

- Eklem tutulumu, subkutan nodül ve boğuk ses
- 4 yaşında novel mutasyon
- 7 aylık iken eklem tutulumu olan 4 yaşında kız hasta
- Solunum sıkıntısı ile komplike olan 9 aylık erkek hasta
- 2/3 hasta kaybedilmiş.
- Bir hasta tanı sonrası 2 yıllık izlemde

Farber disease: report of three cases with joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis

Soheila Hoseinzadeh Moghadam¹, Ali Reza Tavasoli^{2 3}, Mohammadreza Modaresi^{2 4},
Vahid Ziaee^{1 2 5}

Affiliations + expand

PMID: 31789304 PMCID: [PMC6944811](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Farber disease is a rare recessive autosomal disorder presented with three main features of joint involvement, subcutaneous nodules and hoarseness. Hereby we describe three new cases of Farber disease. All three cases were first misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis (JIA) due to the presentation of joint swelling. Addition of hoarseness and subcutaneous nodules to the initial joint swelling questioned the diagnosis of JIA and further evaluations led to the diagnosis of Farber disease. The first case was a 4-year old girl in whom a novel genetic mutation in *ASAHI* gene was found. The second patient was a 4-year old girl presented with joint swelling at 7 month of age. The third patient was a 9-month boy complicated with severe respiratory distress. All patients were treated with symptomatic and supportive care. Two cases died due to respiratory ailure and infection, but one patient follow up for 2 years after diagnosis. Farber disease should be considered as differential diagnosis in children with early onset of poly articular involvement with subcutaneous nodules and/or hoarseness.

Keywords: Farber Disease; Hoarseness; Juvenile Idiopathic Arthritis; Subcutaneous Nodules.

Allogeneic hematopoietic cell transplantation in Farber disease

Karoline Ehler¹, Thierry Levade^{2 3}, Maja Di Rocco⁴, Edoardo Lanino⁴, Michael H Albert⁵, Monika Führer⁶, Andrea Jarisch⁷, Tayfun Güngör⁸, Francis Ayuk⁹, Josef Vormoor^{10 11}

Affiliations + expand

PMID: 30815900 DOI: [10.1002/jimd.12043](https://doi.org/10.1002/jimd.12043)

Aims: To evaluate the disease-specific status and limitations in investigate genotype/phenotype correlations and the benefit of nervous system involvement.

Patients and methods: Transplant- and disease-related information obtained by using a questionnaire, physicians' letters and additional gene mutations were identified to search for genotype/phenotype correlations.

Results: After mainly busulfan-based preparative regimens, all patients engrafted with one late graft loss. The inflammatory symptoms resolved completely in all patients. Abnormal neurologic findings were present pre-transplant in 4/10 patients, post-transplant in 6/10 patients. Mutational analyses revealed new mutations in the ASAHI1 gene and a broad diversity of phenotypes without a genotype/phenotype correlation. With a median follow-up of 10.4 years, overall survival was 80% with two transplant-related deaths.

Conclusion: Allogeneic HCT leads to complete and persistent resolution of the inflammatory aspects in FD patients. It appears to have no beneficial effect on progression of nervous system involvement. New mutations in the acid ceramidase gene were identified. A genotype/phenotype correlation could not be established.

- Allojenik HCT nörolojik progresyon üzerinde olumlu etkisinin bulunmadığı rapor edilmiş.

TEDAVİ

Rekombinant (rhAC) asid seramidaz enzim replasman tedavisi

Farber Hastalığı için klinik çalışma kapsamında başlatılması planlanmakta



TEŞEKKÜRLER

