



ISOVALERIAATATSIDUURIA (ISOVALERIAATATSIDEEMIA, IVA)

ORPHA: 33 OMIM #243500

Esinemissagedus 1-9/100 000

Ülevaade

Isovaleriaatatsiduuria, tuntud ka kui isovaleriaatatsideemia või IVA on pärilik haigus leutsiini metabolismis, mille põhjustab isovaleroüül-CoA dehüdrogenaasi defitsiit. See võib avalduda surmava neonataalse ketoatsidoosina, leebematel juhtudel esinevad imiku- ja lapseas varieeruva raskusastmega hiljem korduvad ketoatsidoosi episoodid.

Tekkepõhjused

IVA põhjuseks on muutused *IVD* geenis (15q15.1), mis kodeerib ensüümi isovaleroüül-CoA dehüdrogenaas (*IVDH*). Muutuse tagajärjel kuhjuvad organismis isovaleriinhape ja selle derivaadid. Teatud spetsiifiliste mutatsioonide korral on kirjeldatud ka asümptomaatilisi patsiente, eriti juhtudel, kui haigus on avastatud vastsündinute sõeltesti käigus.

Kliiniline pilt

Patsientidel esineb erinevaid sümptomeid. Ägedat vastsündinua haigusvormi iseloomustab algus kahel esimesel elunädalal koos oksendamise, krampide ja letargiaga, mis progresseerub koomaseisundiks. Laboratoorsetel uuringutel on ilmne metaboolne atsidoos koos suurenenud anioonide vahega. Võib esineda hüperammoneemiat. Hilisem algus on suhteliselt mittespetsiifiline, millega võib kaasneda arengupeatatus. Patsiendid, kes varase ägeda haigusefaasi üle elasid, ei ole hiljem eristatavad kroonilise fenotüübiga patsientidest. Kõikidel patsientidel esineb kroonilise haiguse korral vahelduvaid ägedaid dekompensatsiooni episoode. Lapseas alanud metaboolset atsidoosi põhjustab tavaliselt pikaajaline paastumine, valgurikka toidu suurenenud tarbimine või infektsioonid ning see võib kohese ravi puudumisel lõppeda surmaga. Võib esineda isovaleriinhappe iseloomulik lõhn, mida võrreldakse higiste jalgade/keha higilõhnaga. Kuigi osadel patsientidel esineb raskes astmes arengupeatust ja neuroloogilisi häireid, on need eelkõige seotud raskete biokeemiliste nihetega.

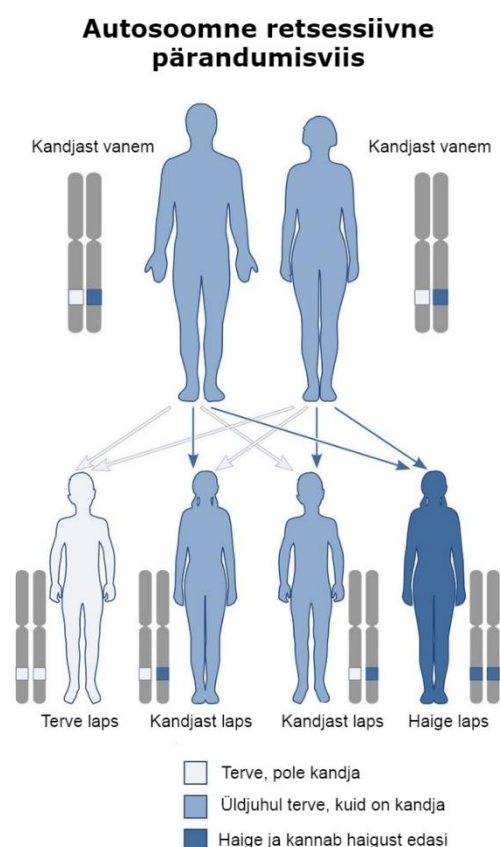
Pärandumine

Meil esineb kõiki gene kahes koopias. Ühe geenikoopia oleme pärinud emalt, teise isalt. IVA on enamasti autosoom-retsessiivse pärandumisega (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldumiseks on vajalik pärida mõlemalt vanemalt vigane/muutusega geenikoopia ehk mõlemal vanemal on tavaliselt üks terve geenikoopia ja teine koopia muutusega. Ühest tervest geenikoopiast piisab selleks, et haigus ei avaldu. Neid nimetatakse haiguse kandjateks. Neil on

- 25% tõenäosus, et laps pärib mõlemalt vanemalt muutusega geenikoopia. Sel juhul avaldub haigus
- 50% tõenäosus, et laps pärib ühelt vanemalt muutusega geenikoopia ja teiselt muutuseta geenikoopia. Sel juhul on ta haiguse kandja nagu vanematki, kuid tal haigus ei avaldu.
- 25% tõenäosus, et laps pärib mõlemalt vanemalt muutuseta geenikoopia ja on sel juhul terve ega saa ka muutust edasi pärandada.

Isovaleriaatatsiduuriaga isiku järeltulija pärib haiguse järgmiste tõenäosustega:

- kui tema partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust (ehk on haiguse kandja), siis kordusrisk on 50%;
- kui tema partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis on risk väga madal ehk võrreldav tavapopulatsiooni riskiga.



Joonis 1.. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons. 2023

Jälgimine ja ravi

IVA eluaegne ravi seisneb madala valgu- ja leutsiinisisaldusega dieedis. Imikutel kasutatakse leutsiinivabasid piimasegusid, hilisemas eas on lastele spetsiifilised segud. Võimalusel toitumisspetsialisti nõustamine ja individuaalse toidukava kujundamine. Vajadusel võib kasutada piiratud leutsiini sisaldusega kunstlikke valgupreparaate. Samuti võib välja kirjutada L-karnitiini ja glütsiini, et aidata organismil liigset isovaleriinhapet eemaldada. Infektsioonide korral kasutatakse süsivesikute suukaudset manustamist, tuleb vähendada valgu tarbimist, suurendada karnitiini ja glütsiini tarbimist, kasutada palavikualandajaid ja oksendamistvastaseid ravimeid. Äge ravi haiglas hõlmab valgu tarbimise peatamist, veenikaudselt glükoosi manustamist ja võimalikku ravi neuroloogilistele avaldustele ning valmisolekut tegeleda tõsise metaboolse atsidoosiga ning kõrgete ammoniumi väärtustega.

Pidev arengu ja kasvu jälgimine, regulaarselt vajadus anda analüüs vereplasmast aminohapete määramiseks.

Isovaleriaatatsiduuria on Eestis vastsündinute sõeluuringu kavas ning selle suhtes skriinitakse vanema nõusolekul kõiki Eestis sündinud lapsi. Sõeltestil mõõdetakse isovaleriaatatsiduuria avastamiseks isovalerüül-karnitiini taset täisverest.

Prognoos

Vastsündinute sõeluuringul diagnoosi saanud patsientide prognoos on hea, sobiva metaboolse ravi korral on võimalik tavapärane (neuroloogiline) areng. Sümptomaatilistel patsientidel võib esineda arengu mahajäämus, eriti raske atsidoosi ja hüperammoneemia puhul.

Kasutatud kirjandus

Orphanet

www.orpha.net

OMIM

www.omim.org