

PROPIONAATATSIDUURIA

ORPHA: 35 OMIM #606054

Esinemissagedus: 1/100 000

Ülevaade

Propionaatatsiduuria on orgaaniliste atsiduuriate gruppi kuuluv ainevahetusehäire. Selle põhjuseks on mitokondriaalse ensüümi propionüül-koensüüm A karboksülaasi defitsiit. Propionüül-CoA karboksülaas lagundab valke, kindlat tüüpi rasvasid ja kolesterooli. Protsessi tulemusena vabaneb energia. Antud ensüümi vähesuse tõttu kuhjuvad propionaathappe töötlemise vaheproduktid (propionüülkarnitiin (C3), 3-hüdroksüpropionaat ja metüültsitraat). See omakorda tekitab mitokondris hingamisahela ja urea tsükli häireid.

Tekkepõhjused

Propionaatatsiduuria tekib muutuste tõttu geenides, mis kodeerivad propionüül-CoA karboksülaasi α - ja β -alaühikuid – *PCCA* (13q32) või *PCCB* (3q21-q22). Muutustest enamik on *missense* punktmuutused ja splaissingu defektid. *Missense* muutuse korral on muutunud üks DNA aluspaar, kuid selle tulemusena toodetakse algsest erinev aminohape ja see võib destabiliseerida valgu kokkupanekut, olekut ja toimet. Splaissingut häirivad muutused muudavad RNA kokku panekut – selle tulemusena võidakse näiteks terve kodeeriv ala välja jätta. Võrdluseks näiteks raamatust on peatükk puudu jäänud. Võib tekkida ka liiga pikk valk, kuna mittekodeerivat osa ei ole välja lõigatud. Võrdluseks näiteks raamatus on vahepeal mitu tühja lehekülge järjest. Muutus võib aktiveerida ka vaigistatud väljalõikamise koha. Võrdluses raamatus muutub tekst ebaloogiliseks.

Kliiniline pilt

Tegu on kliiniliselt heterogeense häirega ehk kliiniline avaldumine erinevatel patsientidel on väga erinev. Üldiselt eristatakse kahte alavormi:

1) Raskekujuline neonataalne avaldumine.

Vastsündinuas avalduvat vormi iseloomustavad kehva söömine ja vähene isu, oksendamine ja lihasnõrkus, mis on tekkinud muidu tervel vastsündinul elu esimese paari päeva jooksul. Ilma ravita võivad nendele tunnustele järgneda letargilisus ehk loidus, krambihood, kooma ja halvimal juhul ka surm. Selle vormiga kaasneb tihti ka ketonuuria, hüpoglükeemia, hüperammoneemia, tsütopeenid jne.

2) Kergem hilisem avaldumine.

Hilisemalt avalduv vorm on vähem levinud. Selle puhul on haaratud vanemad lapsed ja täiskasvanud. Neil esineb kergem fenotüüp (haiguse väljendus). Kliiniliselt väljendub see arenguhäire, kroonilise oksendamise, valgu talumatuse, hüpotoonia (lihasnõrkuse) ning vahel ka basaalganglioni (aju süvastruktuuride) infarktiga. Ka neil võib tekkida äge dekompensatsioon, mis sarnaneb neonataalse avaldumise haiguspildiga ning mille vallandajaks on sageli kataboolne stress (nt infektsioon, trauma, operatsioon või liigne toiduvalgu tarbimine). Selle tagajärjel võib tekkida raske organpuudulikkus.

Väga harvadel juhtudel võib sel alavormil esmasümptomiks olla hoopis kardiomiopaatia

Mõlemad haiguse alavormid võivad muutuda kroonilis-progresseeruvaks. Põhilised ilmingud on kasvupeetus, kroonilise oksendamine, psühhomotoorse arengu hiline mine, krampihood ja liigutushäire. Võib esineda intellektipuue, nägemisnärv kahjustus, kardiomüopaatia, pika QT-sündroom, pankreatiit, dermatiit, krooniline neeruhaigus ja immuunsüsteemi talitlushäired.

Pärandumine

Propionaatatsiduuria on autosoom-retsessiivse pärandumisviisiga haigus. Haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas alleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus. Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutusetu ja vanematel seega haigus ei avaldu. Ühes alleelis esineva muutusega isikuid nimetatakse haiguse kandjateks. Kui mõlemad vanemad on haiguse kandjad, siis neil on iga raseduse korral 25% kordusrisk, et oodatav laps pärineb mõlemalt vanemalt haigusseoselise muutuse, 50% tõenäosus, et oodatav laps on samuti haiguse kandja ja 25% tõenäosus, et haiguse kandlus ega haigus ei pärandu edasi.

Autosoom-retsessiivselt päranduva haigusega isiku järeltulija on samuti haige järgmiste tõenäosustega:

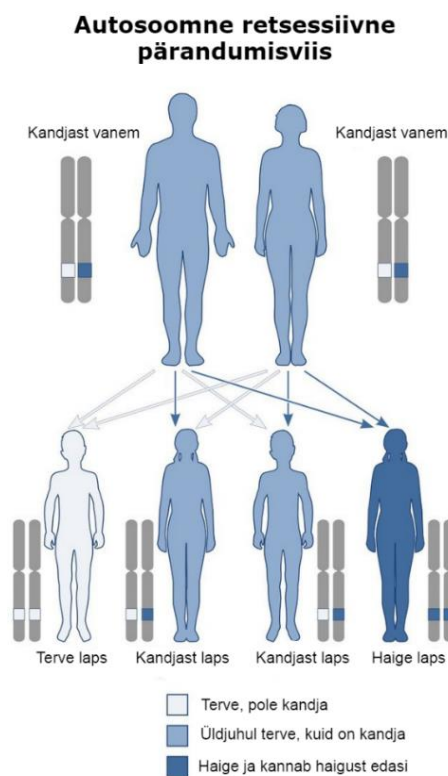
- kui tema partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust (ehk on haiguse kandja), siis kordusrisk on 50%;
- kui tema partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis on

risk väga madal ehk võrreldav tavapopulatsiooni riskiga ehk <1%. Küll aga on sel juhul järeltulija 100% juhul haiguse kandja.

Jälgimine ja ravi

Diagnoosi saab kinnitada ensüümaktiivsuse puudulikkuse või *PCCA/PCCB* geenis haigusseoseliste muutuste tuvastamisel. Tänapäeval on propionaatatsiduuria avastamine kergem tänu vastsündinute sõeltestimisele, kus mõõdetakse propionüülkarnitiini (C3) taset täisverest. Kõrvalekalde esinemisel kontakteerutakse perega ning kutsutakse patsient edasistele uuringutele. Sõeltestimine aitab patsiendid varakult üles leida ning alustada raviga. Sel juhul on patsientidel märgatavalt parem elukvaliteet.

Prenataalse (sünnieelse) kahtluse korral on võimalik haigust diagnoosida lootevees suurenenud metüültsitraadi hulga või amniotsüütides langenud propionüül-CoA karboksülaasi aktiivsuse järgi. Kui perekonnas on eelnevalt teada konkreetsed geenimuutused, siis on võimalik loodet testida ka nende osas.



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

Ennetav ravi hõlmab piiratud valgus tarbimist koos spetsiaalsete ravisegu(de) manustamisega. Lisaks tuleb haiguse ajal või muus stressolukorras tagada piisav kaloritega varustatus. Selleks on olemas spetsiifilised segud. Võib kasutada ka L-karnitiini manustamist, kuna see soodustab propionaathappe väljaviimist kehast.

Ägeda dekompensatsiooni perioodi ajal on oluline kiirelt reageerida ja edasine käsitus toimub haiglas. Suure tõenäosusega on vajalik ravimite veenikaudne manustamine.

Vajalik on regulaarselt jälgida kasvu, toitumist, psühhomotoorset arengut, nägemist ja kuulmist ning südame tervist kardiomüopaatiate ja QT aja pikenemise osas. Samuti teostada vere biokeemilisi analüüse ning jälgida veres aminohapete sisaldust, ammooniumi ja karnitiini taset, teostada täisvere analüüs ning jälgida neerufunktsiooni näitajaid.

Prognosis

Varajane avastamine ja kiire ravi alustamine vähendab märkimisväärselt esimesel eluaastal propionaatsiduuriaga patsientide seas suremust ning parandab elulemust varases ja keskmises lapseas. Haiguse raviks kasutatakse maksasiidamist, eriti kui esineb sageli dekompensatsiooni episoodide korral.

Kasutatud kirjandus

1. Clinical Synopsis - #606054 - PROPIONIC ACIDEMIA - OMIM.

<https://www.omim.org/clinicalSynopsis/606054?highlight=carboxylation,propionate>

2. Orphanet. Orpha: 35.

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/35?name=Propionic%20aciduria&mode=name>

3. Tuvastatavad haigused - Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik. 2026. Geneetika Ja Personaalmeditsiini Kliinik.

<https://www.kliinikum.ee/geneetika/patsiendile/vastsundinute-soeluuring/tuvastatavad-haigused/>

4. Vastsündinute sõeluuring kaasasündinud ainevahetushaiguste, hüpoteureoosi, tsüstilise fibroosi ja spinaalse lihaskatroofia suhtes. 2026. Ühendlabor.

<http://kliinikum.ee/yhendlabor/kasiraamat/sunnieelsed-vastsundinute-soeluuringud/vastsundinute-soeluuring-kaasasundinud-ainevahetushaiguste-hypotureoosi-ja-spinaalse-lihasatroofia-suhtes/>

5. Deodato, F., Boenzi, S., Santorelli, F. M., & Dionisi-Vici, C. (2006). Methylmalonic and propionic aciduria. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 142C(2), 104–112.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30090>

6. Galarreta Aima, C. I., Shchelochkov, O. A., Jerves Serrano, T., & Venditti, C. P. (2012). Propionic Acidemia. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>

7. Zelei, T., Vokó, Z., Németh, B., Petykó, Z., Banerjee, G., & Sikirica, V. (2024). Survival of propionic acidemia patients with liver transplant. Molecular genetics and metabolism reports, 40, 101093.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101093>