

DERLEME

Propiyonik Asidemi ve Diyet Tedavisi*Cahit ERKUL¹, Hande ÖNGÜN YILMAZ²***ÖZ**

Propiyonik asidemi (PA), dallı zincirli amino asit katabolizmasının metabolitlerinin birikmesi ile karakterize, otozomal resesif geçişli propiyonat katabolizması bozukluğudur. Akut hastalık metabolik asidoz, bilinç değişiklikleri, ensefalopati, anoreksiya ve bulantı-kusmaya sebep olurken; kronik komplikasyonlar arasında zayıf büyüme, hareket bozuklukları, epilepsi bulunmaktadır. PCC eksikliğinde metabolik olarak aktif olan propionil-CoA'nın birikmesi, diğer birçok metabolik yolağı etkilemekte ve üredeki organik asitlerin konsantrasyonları artmaktadır. Hastalığın tedavisinde karnitin takviyesi, karaciğer transplantasyonu ve düşük proteinli diyet tedavisi önemli birkaç yöntemden bazılarıdır. Karnitin, propiyonik asidemi tarafından indüklenen DNA hasarını azaltır. Karaciğer transplantasyonu metabolik defektin sadece kısmi düzeltilmesini sağlamaktadır. Beslenme tedavisinin amacı propionat üretimini azaltmaktır. Bunun için düşük proteinli bir diyet kullanarak prekürsör-amino asitlerin kısıtlanması, uzun süreli açlıktan kaçınılması gerekmektedir. Hastaların iyileşme sürecinde diyet tedavilerini aksatmadan uygulamaları önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyet, Karnitin, Propiyonik Asidemi.

Propionic Acidemia And Diet Therapy*Cahit ERKUL¹, Hande ÖNGÜN YILMAZ²***ABSTRACT**

Propionic acidemia (PA) is an autosomal recessive propionate catabolism disorder characterized by the accumulation of metabolites of branched-chain amino acid catabolism. Acute disease causes metabolic acidosis, changes in consciousness, encephalopathy, anorexia and nausea-vomiting, while chronic complications include poor growth, movement disorders, and epilepsy. The accumulation of propionyl-CoA, which is metabolically active in PCC deficiency, affects many other metabolic pathways, increasing the concentrations of organic acids in the urea. Carnitine supplementation, liver transplantation and low-protein diet therapy are some of the important methods in the treatment of the disease. Carnitine reduces DNA damage induced by propionic acidemia. Liver transplantation provides only partial correction of metabolic defect. The aim of nutritional therapy is to reduce the production of propionate. For this reason, prolonged starvation should be avoided by limiting precursor amino acids using a low protein diet. It is important that patients practice their diet without disrupting their diet.

Keywords: Diet, Carnitine, Propionic Acidemia.

¹Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

²Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Sorumlu Yazar: Cahit ERKUL

E-posta adresi: dyt.cahit@gmail.com

Gönderi Tarihi: 13.02.2019

ORCID No: 0000-0003-0940-1129

Kabul Tarihi: 28.05.2019

GİRİŞ

Propiyonik asidemi (PA), dallı zincirli amino asit katabolizmasının metabolitlerinin birikmesi ile karakterize, propiyonil-CoA karboksilaz enzimindeki bozuklukların neden olduğu otozomal resesif geçişli propiyonat katabolizması bozukluğudur (1).

Propiyonik asidemi propiyonil-CoA karboksilaz (PCC) enzimindeki bozukluklar nedeniyle propiyonik asitin kanda birikmesi sonucu oluşan, otozomal geçişli bir rahatsızlıktır.

PCC metiyonin, izolösin, treonin, valin, tekli doymamış yağ asitleri ve kolesterolün katabolizmasında görev alan propionil-CoA'nın D-metilmalonil-CoA'ya ATP-bağımlı karboksilasyonunu katalize eden mitokondriyal ve biyotine bağlı bir enzimdir (2).

PA, PCCA veya PCCB genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır ve bugüne kadar 200'den fazla varyant alleli bildirilmiştir.PCCA geni 13q32.3 kromozomunda bulunmakta ve 24 eksondan oluşmakta; PCCB geni ise, 3q22.3 kromozomunda bulunmakta ve 15 eksondan oluşmaktadır (3). PCC holo enzim 6 α (PCCA) ve 6 β (PCCB) alt ünitelerinden oluşmaktadır.PCC alt birimlerinde ya da her ikisinde de eksikliği propiyonik asitin birikmesine yol açmaktadır (4).

Propiyonik asidemi aile içi evliliklerin yaygın olduğu topluluklarda daha sık görülür.Küresel Propiyonik Asidemi insidansı 1: 100.000'dir ve

Japonya'da 1: 17.400, Almanya'da 1: 250.000 arasında değişmektedir.PA aynı zamanda Suudi Arabistan Krallığı'nda oldukça yaygındır ve insidansı 1: 27.264 bildirilmiştir.Suudi Arabistan'ın bazı kabilelerinde daha yüksek insidans (1: 3000) görülmüştür (5).

Çalışmanın amacı propiyonik asidemide beslenme tedavisinin literatüre dayalı olarak yazılmasıdır.

METABOLİZMA

Treonin, valin, metionin ve izolösin oksidasyonu, propiyonil-CoA'nın oluşmasına neden olmakta, propiyonil-CoA karboksilaz, metilmalonil-CoA mutaz yoluyla süksinil-CoA'ya metabolize edilen L-metilmalonil-CoA'ya dönüşmektedir (6).

Propionat üretiminin yaklaşık %50'si amino asit metabolizmasından, %25'i tek zincirli yağ asidi metabolizmasından ve %25'inde bağırsaktaki bakteriyel aktiviteden kaynaklanmaktadır.

PCC eksikliğinde metabolik olarak aktif olan propiyonil-CoA'nın birikmesi, diğer birçok metabolik yolağı etkilemekte ve 2-metil-3-oksovalerik, metilsitrik, laktik, 3hidroksi propionik ve 3-hidroksi-2-metilbütirik asitte dahil olmak üzere bu moleküllerin idrardaki konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır (7).

KOMPLİKASYONLAR

Nörolojik semptomların patofizyolojisinin anlaşılması son yıllarda gelişmiştir. Hastalığın sık

görülen komplikasyonlarından bazılarını açıklamak için nöro-biyokimyasal bulgular kullanılmaya başlanmıştır.

PA'da nöropatofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, birçok metabolit ve fizyolojik stresörün, akut ve kronik hastalıkların birçoğunu açıkladığı düşünülmektedir (8). PA'da nörolojik komplikasyonlar nöbet, bazal gangliyondaki anormallikler (eşlik eden nörolojik semptomları olan), ekstrapiramidal semptomlar ve beyin atrofisini içerir (9).

PA sonucu propiyonil metabolitlerinin üre döngüsü sırasında N-asetilglutamat (NAG) sentezini baskılaması hiperammonemiye neden olmaktadır. Hiperamonyemi PA'lı hastalarda dekompanasyon sırasında önemli bir klinik sorundur (10).

Hiperamonyemi toksisitesi, amino asit ve serebral enerji metabolizmasının bozulması ve artan oksidatif stres nedeniyle beyin gelişmesini önlemekte ve beyin hasar görmesine neden olmaktadır. Aşırı propionik ve metilmalonik asit düzeyleri, progresif nörolojik bozulmaya ve protein kinaz ve p53 sinyal yollarının bozulmasına doğrudan katkıda bulunur (11).

Propiyonik asit kardiyomyopatisi ilk olarak 1993 yılında Massoud ve Leonard tarafından bildirilmiş ve farklı tipler, yani genişlemiş veya hipertrofik olarak tarif edilmiştir. Patofizyolojik mekanizma hala belirsizdir. Bir veya birkaç toksik metabolit birikiminin neden olduğu solunum zinciri eksikliği hipotezi önerilmiştir. Bu hipoteze göre

Propiyonil-CoA'dan türetilen birkaç metabolitin, (metilcitrata, propiyonil-CoA ve metilmalonil-CoA) birikerek sekonder bir solunum zinciri eksikliğine neden olduğu bilinmektedir (12).

TEDAVİ

Tıbbi Tedavi

L-Karnitin (LC, β -hidroksi-y-trimetilaminobütirik asit), memeli metabolizmasında özellikle yağ asitlerinin normal mitokondriyal oksidasyonu için önemli olan suda çözünür bir moleküldür. Karnitin organizmada serbest LC, asetil-L-karnitin (ALC) ve diğer karnitin esterleri olarak bulunur. Vücuttaki karnitin yaklaşık %25'i, karaciğer ve böbreklerde metionin ve protein bağlı lizin kaynaklı endojen biyosentez ile elde edilir. Diyetle ise özellikle kırmızı et ve süt gibi besinlerden alınmaktadır. Karnitin, propiyonik asidemi tarafından indüklenen DNA hasarını azaltır. Ayrıca karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınması, oksidasyon, trans-esterifikasyona katılması, asil-CoA esterlerinin ve reaktif oksijen türlerinin atılması lipid peroksidasyonunun azaltılması, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan düzeylerinin artırılması önemli metabolik fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Böylece karnitin, propiyonil-CoA'nın toksik hücre içi seviyelerinin azaltılması yoluyla propiyonik asidemi kaynaklı DNA hasarını iyileştirebilmektedir (13).

Karaciğer Transplantasyonu propiyonik asidemi için potansiyel tedavi yöntemlerinden biri olarak düşünülmektedir. Bunun nedeni ise karaciğerin,

dallı zincirli amino asit metabolizması ve propiyonik asit üretiminin merkezi olmasıdır (14). Karaciğer transplantasyonu metabolik defektin sadece kısmi düzeltilmesini sağlar ve ameliyat sonrası değişik miktarlarda propionat üretimi devam etmektedir (15).

Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisinin amacı propionat üretimini azaltmaktır. Bunun için düşük proteinli bir diyet kullanarak prekürsör amino asitlerin kısıtlanması ve lipoliz sırasında trigliserit depolarından salınan tek zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu sınırlamak için uzun süreli açlıktan kaçınılması gerekmektedir (16).

Düşük proteinli diyet, propionik asidemi (PA) tedavisinin önemli bir parçasıdır. Düşük proteinli diyetin amacı, aşırı nörolojik sekellere neden olabilen toksik metabolitlerin üretimini azaltmaktır. Düşük proteinli diyetler ile, vücudun gereksinimlerini karşılayacak protein, azot ve esansiyel amino asitler sağlamalıdır. Protein alımı ise herhangi bir öğünün protein yükünü arttırmamak için ara öğünler ile ana öğünler arasında eşit olarak sağlanmalıdır (17).

Hedef: İzolösin (ILE), valin (VAL), treonin (THR) ve metionin (MET) plazma konsantrasyonlarını ve normal metabolitlerin üretimini azaltmak ve katabolizmayı önlemek için yeterli enerjiyi sağlamak olmalıdır.

Adımlar: Bebeğin tanısına, fenotipine (klasik ve hafif), klinik duruma ve laboratuvar bulgularına

dayanarak alım hedefleri belirlenmiştir. Günlük besin alımı hedefleri:

1. Protein gereksinimi 0-6 yaş için 2.75–3.5 g/kg, 7-12 yaş için ise 2.5–3.25g/kg hesaplanmıştır.
2. Formüladan sağlanan propiyojenik amino asitlerin (MET, THR, VAL, ILE) miktarı hesaplanmıştır. Bu hesaba göre 0-6 yaş için MET 20–50 mg/kg, 7-12 yaş için 15–40 mg/kg, THR 0-6 yaş için 50–125 mg/kg, 7-12 yaş için 20–75 mg/kg, VAL 0-6 yaş için 60–105 mg/kg, 7-12 yaş için 40–80 mg/kg ILE 0-6 yaş için 60–110 mg/kg, 7-12 yaş için ise 40–90 mg/kg aralığındadır.
3. Enerji kcal/kg 0-6 yaş için 125–145 kkal, 7-12 yaş için 115–140kkal hesaplanmıştır. Kalan kaloriler protein içermeyen bir formüladan sağlanmıştır. Bu formüller sadece karbonhidrat, yağ ve mikro besinler içermektedir.
4. Enerji gereksinimlerine ve tolere edilen hacime bağlı olarak 20-25 kcal / oz'lik bir son formül konsantrasyonunu oluşturmak için eklenecek sıvı miktarı belirlenmiştir (18).

SONUÇ

Propiyonik asidemi tedavisinde normal besin ögesi tüketiminin sağlanması ve biyokimyasal dengenin devam etmesi önemlidir. Karnitin takviyesi, karaciğer transplantasyonu ve düşük proteinli diyet hastalığın tedavisinde önemli birkaç yöntemden bazılarıdır. Düşük proteinli diyet tedavinin çok önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Diyet uygulanırken hastanın enerji ve protein gereksinmesi göz önünde

bulundurulmalı ve ihtiyacın %50'si anne sütü veya standart formül mamalardan sağlanmalıdır. Geri kalan enerji için sadece yağ, karbonhidrat ve mikroblesinler içeren formül mamalar kullanılmalıdır. Hastalar tedavi süreçlerinde metabolik hastalıklarla ilgili uzmanlığı olan bir doktor ve mutlaka bir beslenme uzmanından destek almalıdır. Hastaların iyileşme sürecinde diyet tedavilerini aksatmadan uygulamaları önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed Guidelines For The Diagnosis And Management Of Methylmalonic And Propionic Acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 2(9): 130.
2. Perez B, Desviat LR, Rodriguez-Pombo P, Clavero S, Navarrete R, Perez-Cerd C, et al. Propionic Acidemia: Identification of Twenty-Four Novel Mutations in Europe and North America. *Molecular Genetics and Metabolism* 2003; 78(1): 59–67.
3. Richard E, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Desviat LR. Understanding Molecular Mechanisms in Propionic Acidemia and Investigated Therapeutic Strategies. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2015; 12(3): 1427-1438.
4. Darvish-Damavandi M, Ho KH and Kang TS. Towards the Development of an Enzyme Replacement Therapy for the Metabolic Disorder Propionic Acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 2016; 8:51–60.
5. Rafique M. Propionic Acidaemia: Demographic Characteristics and Complications. *J Pediatr Endocr Met* 2013;26(5-6):497–501.
6. Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofs H, Vonk RJ, Venema K. Biological Effects of Propionic Acid in Humans; Metabolism, Potential Applications and Underlying Mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1801 (11): 1175–1183.
7. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino Acid Metabolism in Patients Patients with Propionic Acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):65–70.
8. Schreiber J, Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic Considerations in Propionic Acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 205(1):10–15.
9. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Mew NA, Chakrapani A, et al. Natural History of Propionic Acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;105(1): 5–9.
10. Tummolo A, Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Mew NA, Chakrapani A, et al. Long-Term Continuous N-Carbamylglutamate Treatment in Frequently Decompensated Propionic Acidemia: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports* 2018;12(1):103.
11. Häberle J, Chakrapani A, Mew NA, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidaemias: a review of the literature and two case histories. *Journal of Rare Diseases* 2018;13(1): 219.
12. Ribas GS, Vargas CR, Wajneret M. L-Carnitine Supplementation as a Potential Antioxidant Therapy for Inherited Neurometabolic Disorders *Gene* 2014;533(2):469–476.
13. Ribas GS, Manfredin V, de Marcoc MG, Vieirac RB, Wayhsa CY, Vanzinbet CS et al. Prevention by L-Carnitine of DNA Damage Induced by Propionic and L- Methylmalonic Acids in Human Peripheral Leukocytes In Vitro. *Mutation Research* 2010;702(1):123–128.
14. Silva HM and Sokal E. Liver Transplantation for Propionic Acidemia: Case Report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017;108(1): 73-76
15. Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton ND, Rela M, Mieli-Verganiet G, et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia in Children. *Liver Transplantation* 2011; 17(6): 661-667
16. Baulny HO. Branched-chain Organic Acidurias /Acidaemias. Hélène Ogier de Baulny, Carlo Dionisi-Vici and Udo Wendel 5.th.ed, Germany, Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. 2012;83.
17. Dixon M. Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders. Marjorie Dixon 4.th.ed, UK, John Wiley & Sons Ltd. 2015; 381.
18. Calcar S. Nutrition Management of Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia. I.st.ed, Switzerland, Sandy van Calcar Springer International Pub. 2015; 229.