

LYNCHI SÜNDROOM

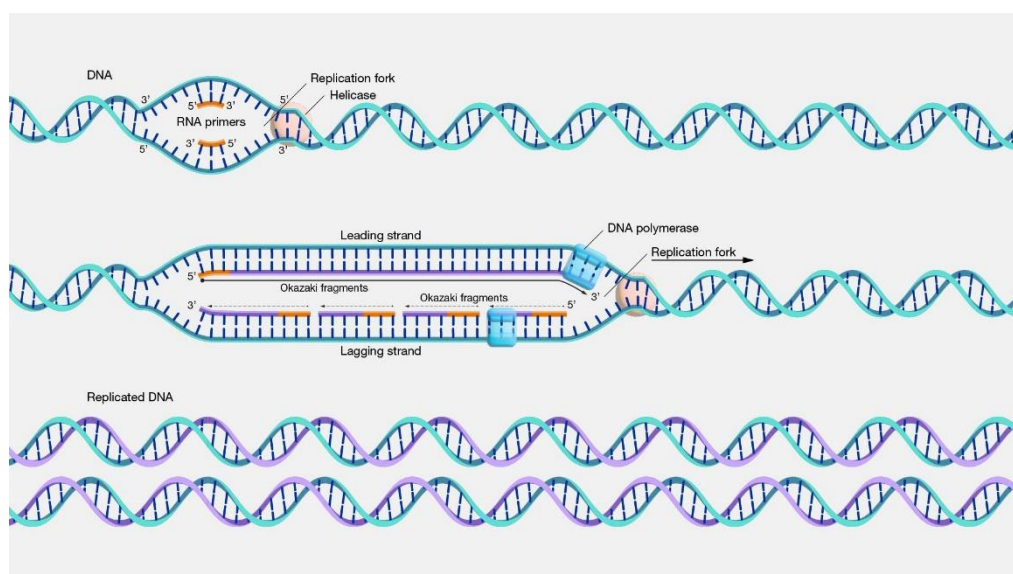
ORPHA: 144 OMIM #120435, #609310, #613244, #614337, #614350
Esinemissagedus 1 / 279 kuni 1 / 485.

Ülevaade

Lynchi sündroom (endise nimega pärilik mittepölvüpoosne kolorektaalvähk) on kõige sagedasem päriliku kolorektaalvähiga seotud sündroom, mis põhjustab 1-5% kõikidest kolorektaalvähi juhtudest. Suurenenud on ka risk haigestuda mao-, peensoole-, maksa-, sapipõiejuhade-, kuseteede-, aju- ja nahavähki. Naistel on kõrge risk haigestuda endomeetriumi- ja teatud geenidega seoses ka munasarjavähki..

Tekkepõhjused

Lynchi sündroomi põhjustavad haigusseoselised geenivariandid *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ja *EPCAM* geenides. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ja *PMS2* geen vastutab DNA replikatsioonis ehk rakkude jagunemise eelse DNA ahela kahekordistumise (joonis 1) vigade parandamise eest. Neid tuntakse kui DNA mittevastavuse parandamise gene. Mistahes haigusseoselise muutuse tõttu ühes neis geenides on vigade parandamine häiritud ning saavad hakata vohama ebanormaalsed rakud, mis võib viia kasvajateni. *MLH1* ja *MSH2* haigusseoselise muutuse korral on tuvastatud kõrgem risk kasvaja tekkeks kui teiste Lynchi sündroomiga seotud geeni haigusseoseliste muutuste korral. *EPCAM* geen otseselt ei osale DNA parandamises, aga asub *MSH2* geeni kõrval. Viga *EPCAM* geenis võib põhjustada *MSH2* geeni inaktiveerumise, mis häirib DNA vigade parandamist.



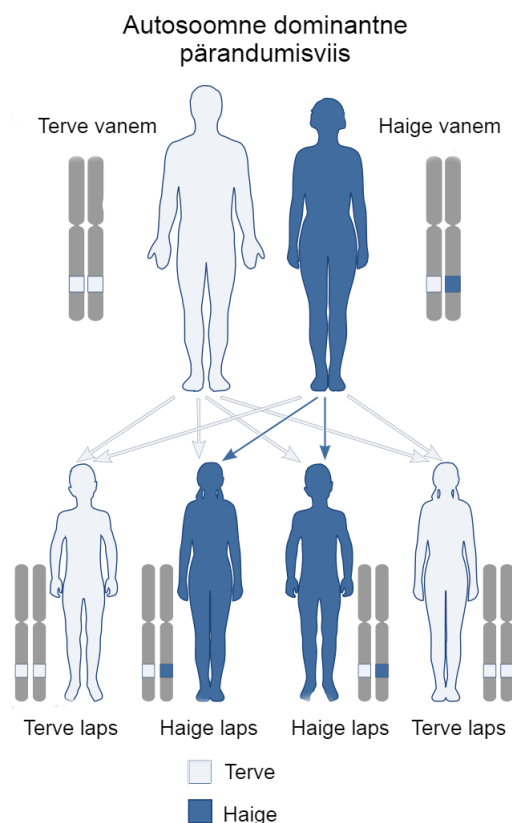
Joonis 1. DNA replikatsioon. National Human Genome Research Institute, 2023

Kliiniline pilt

Lynchi sündroomi seostatakse kasvajatega tekkega varasemas eas võrreldes üldpopulatsiooniga. Vähk tekib tavaliselt 40-50ndates eluaastates. Jämesoolde võivad tekkida ka healoomulised kasvajad, mida kutsutakse polüüptideks.

Pärandumine

Lynchi sündroom pärandub autosoom-dominantselt (joonis 2), järglastel on 50% tõenäosus haiguslik geenimuutus pärida. Geenimutatsiooni esinemine suurendab vähki haigestumise riski, kuid ei tähenda kindlat haigestumist.



Joonis 2. Autosoomne dominantne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Jälgimine ja ravi

Lynchi sündroom soovituslik jälgimisskeem 2020. aastal kinnitatud Tartu Ülikooli Kliinikumi käsitusjuhendi järgi:

1) *MLH1*, *MSH2* ning *EPCAM* geeni haigusseoselise muutuse korral:

a) Koloskoopia alates 25. eluaastast või 5a enne esimese vähi avaldumist perekonnas 1-2 aasta järel (sageduse otsustab spetsialist).

b) Ösofago-gastroduendoskoopia alates 35. eluaastast 3-5 aasta järel, kui perekonnas on esinenud mao- või duodeenumivähki.

c) Testida kõiki patsiente *Helicobacter pylori* infektsiooni esinemise suhtes -> infektsiooni korral kolmikravi 2 nädalat.

d) Naistele selgitada olukordi, kus on vajalik koheselt günekoloogile pöördumine (tsüklikväline veritsus).

e) Naistel günekoloogiline läbivaatus, transvaginaalne ultraheliuuring, CA-125 määramine ja endomeetriumi biopsia kord aastas alates 30-35 eluaastast.

f) Kuna eelnevalt nimetatud uuringumeetodid ei pruugi olla piisavalt efektiivsed endomeetriumi- ja munasarjavähi ennetamiseks ega varaseks avastamiseks, siis on soovitatav hüsterektomia adneksidega pärast pereplaneerimise lõpetamist või menopausi järgselt.

g) Soovitatav on uriini analüüs 1 kord aastas, seda peamiselt meestel ja *MSH2* mutatsioonikandjatel.

h) Kui esimese astme sugulasel on esinenud pankreasevähk, tuleks kaaluda pankrease uuringuid (MRT, endoskoopiline ultraheliuuring).

i) Selgitada reproduktiiveas patsientidele bialleelse muutuse ehk *constitutional mismatch repair deficiency* (CMMRD) tekkeriski lapsel, kui partner kannab samas geenis samuti Lynchi sündroomiga seotud muutust.

2) *MSH6* ja *PMS2* geenide mutatsioonide korral:

a) Koloskoopia alates 30.-35. eluaastast või 2-5a enne esimese vähi avaldumist perekonnas 1-3 aasta järel (sageduse otsustab spetsialist).

b) Eelnevad soovitused sarnased *MLH1*, *MSH2* ja *EPCAM* geenide haigusseoselise muutuse kandjatele (vt eespool kirjeldatud *MLH1*, *MSH2* ja *EPCAM* geenimuutuste jälgimisskeemi alt). Erinevuseks on see, et nende geenide muutustega patsiendid ei vaja enamasti jälgimist urotrakti ja pankreasevähi osas (sõltub ka pereanamneesist)

Ravi:

1) Kemopreventsiooni läbiviimise kohta atsetüülsalitsüülhappega ei ole hetkeseisuga piisavalt tõenduspõhiseid andmeid, et seda soovitada. 2) Teatud juhtudel (kolorektaalvähk, endoskoopiliselt eemaldamatu adenoom või düsplastilise adenoomi korral positiivne löikejoon) kirurgiline ravi, kusjuures enamasti soovitatakse laiendatud hemikolektoomiat. 3) Kõikide teiste organite vähi korral teostatavad operatsioonid on analoogsed sporaadiliste vähijuhtude korral teostatavatega.

Prognosis

Kasvajate esinemise risk võrreldes üldpopulatsiooniga on välja toodud tabelis 1. Võrreldud on eluaegset kumulatiivset riski. Keskmisest kõrgem on ka sapiteede, pankrease ja rasunäärmete kasvajate tekkimise tõenäosus.

Tabel 1. Vähiriskid võrreldes üldpopulatsiooniga. *GeneReviews*, 2023

Kasvaja lokalisatsioon	Üldine risk populatsioonis olles 74. aastane	Kasvaja risk olles 70. aastane							
		MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	EPCAM
		N	M	N	M	N	M	N&M	N&M
Iga	20%	78%	64%	77%	71%	62%	28%	22%	
Kolorektaalne	2%	44%	53%	42%	46%	20%	12%	3%	75%
Endomeetriumi	1%	35%		46%		41%		13%	12%
Ovaariumi	0,7%	11%		17%		11%		3%	
Mao, peensoole	1%	8%	16%	10%	16%	2%	4%	4%	

Kusejuha, neerude	<1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%		
Kusepõie	<1%	3%	5%	7%	9%	1%	4%		
Eesmäärme	4%		7%		16%		5%	5%	
Aju	<1%	2%	1%	2%	4%	1%	2%		
Rinna	5%	11%		13%		11%		8%	

Kasutatud kirjandus

GeneReviews

<https://www.omim.org/>

<https://medlineplus.gov/>

<https://www.orpha.net>

[https://www.kliinikum.ee/emgs/pildid/RAVIJUHENDID/JKL-220 Pariliku kolorektaalvahiga seotud sundroomide kasitlusjuhend 01.pdf](https://www.kliinikum.ee/emgs/pildid/RAVIJUHENDID/JKL-220_Pariliku_kolorektaalvahiga_seotud_sundroomide_kasitlusjuhend_01.pdf)