¿Por qué es aconsejable la realización de un estudio genético de retinoblastoma?

El retinoblastoma es un tumor que afecta a la retina causado por mutaciones en un gen denominado retinoblastoma (RB1). En un 40% de los pacientes, estas mutaciones están presentes en la línea germinal. Estos pacientes tienen una probabilidad muy elevada de desarrollar la enfermedad (en la mayoría de los casos mayor del 90%) y una probabilidad del 50% de transmitir la mutación a su descendencia. Por esta razón, es aconsejable realizar en todos los pacientes diagnosticados de retinoblastoma, y en sus familiares, cuando los resultados del análisis genético así lo aconsejen, un estudio genético que permita:

- Identificar aquellos pacientes portadores de una mutación que les ha predispuesto al desarrollo de esta enfermedad. Esto permitirá determinar la probabilidad de transmisión de la mutación a su descendencia.

- En los casos de retinoblastoma familiar (más de un miembro afectado en la misma familia), el estudio genético permite determinar qué individuos son portadores de una mutación y cuáles no, identificando a su vez los que tienen riesgo de desarrollar el tumor. Por otro lado, se elimina la necesidad de efectuar los repetidos exámenes oftalmológicos bajo anestesia en aquellos niños no portadores de la mutación con el consiguiente ahorro económico para el hospital.

¿Qué resultados pueden obtenerse?

El estudio genético pueda dar los siguientes resultados:

- Identificar una alteración genética asociada al desarrollo del retinoblastoma. La mayoría de estos casos desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, puede darse el caso que una persona que contiene una alteración genética asociada a retinoblastoma no desarrolle la enfermedad.

- No identificar ninguna alteración genética. Este resultado, sin embargo, no excluye la posibilidad de que el paciente sea portador de una mutación y/o desarrolle la enfermedad.

- Identificar una alteración genética de significado incierto, cuya implicación clínica sea desconocida.

¿Cuál es la sensibilidad del estudio genético de retinoblastoma?

En la siguiente tabla se muestra la sensibilidad de los estudios genéticos llevados a cabo en nuestro servicio en función del fenotipo e historia familiar de los pacientes con retinoblastoma.

Fenotipo	Bilateral Familiar	Unilateral Familiar	Bilateral esporádico	Unilateral Esporádico
% Mutaciones identificadas	100%	100%	91%	19%

¿Qué pacientes deberían ser estudiados?

A continuación se describen una serie de aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico genético del retinoblastoma en función del fenotipo del paciente y la existencia o no de antecedentes familiares de la enfermedad, con el objeto de maximizar la identificación de mutaciones.

1) Pacientes con retinoblastoma (unilateral o bilateral) con antecedentes familiares.

Estos pacientes son portadores de mutaciones que han sido heredadas de uno de los progenitores diagnosticado también con retinoblastoma. Por lo tanto, la mutación que predispone al desarrollo del retinoblastoma puede ser detectada en el ADN aislado a partir de los leucocitos de sangre periférica del probando o caso índice.

En estos casos recomendamos el envío de una muestra de sangre periférica (o ADN constitucional ya extraído) del caso índice y de sus progenitores, así como de todos aquellos familiares que puedan, de acuerdo con el árbol genealógico, ser portadores de la mutación. Es aconsejable enviar una muestra de sangre periférica (o ADN) de los familiares en riesgo al inicio del estudio, ya que esto acelerará la posible identificación de la mutación en estos familiares.

2) Pacientes con retinoblastoma bilateral sin antecedentes familiares

Estos pacientes son también portadores de mutaciones que les han predispuesto al desarrollo de retinoblastoma. Por lo tanto, en la mayoría de los casos será posible identificar una mutación en el ADN extraído a partir de los leucocitos de sangre periférica.

En estos casos recomendamos el envío de una muestra de sangre periférica (o ADN constitucional) del caso índice y de sus progenitores. El envío al inicio del estudio de los progenitores acelerará la posible identificación de la mutación en los padres del probando, una vez identificada la mutación que predispone al desarrollo de retinoblastoma.

En la mayoría de estos pacientes, el estudio genético permitirá identificar una mutación oncogénica en el ADN constitucional. Sin embargo, ya que estos pacientes no tienen antecedentes familiares, es posible la existencia de mosaicismo. Es decir, la mutación que ha predispuesto al desarrollo de retinoblastoma puede estar presente en una fracción de las células del organismo, lo cual puede dificultar su detección en el ADN extraído de los leucocitos de sangre periférica. En estos casos es de gran ayuda el análisis de una muestra tumoral (preferiblemente congelada), para caracterizar las dos mutaciones inactivantes en el gen RB1 presentes en el tumor. Una vez identificadas las dos mutaciones en el tumor, se analiza el ADN extraído de sangre periférica para determinar la existencia o no de mosaicismo. La identificación o no de mosaicismo tiene importantes implicaciones a la hora del consejo genético.

3) Pacientes con retinoblastoma unilateral sin antecedentes familiares.

En nuestra experiencia, aproximadamente un 20% de estos pacientes son portadores de mutaciones en línea germinal. Es importante remarcar, que el estudio genético en este tipo de pacientes permitirá determinar si este es portador o no de una mutación en el ADN constitucional, lo que tendrá importantes consecuencias en el tratamiento del paciente y en el consejo genético.

En estos casos recomendamos también el envío de una muestra de sangre periférica (o ADN constitucional) del caso índice y de sus progenitores. Como se ha comentado con anterioridad, el envío al inicio del estudio de los progenitores acelerará la posible identificación de la mutación en los padres del probando, en el caso que se haya identificado alguna alteración genética en su hijo/a.

Sí no se identifica ninguna alteración en el ADN constitucional, aconsejamos realizar el estudio genético en una muestra tumoral (preferiblemente congelada), ya que ello permitirá determinar con mayor seguridad que el probando no es portador de una mutación germinal o confirmar/descartar la existencia de mosaicismo.

¿Qué estrategia se emplea para la identificación de mutaciones?

Aproximadamente el 85% de las mutaciones identificadas en el gen RB1 corresponden a mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones. Estas mutaciones pueden ser identificadas con la secuenciación completa (región promotora y los 27 exones codificantes) del gen RB1.

Si la secuenciación completa de RB1 no permite la identificación de una mutación, se lleva a cabo un estudio de MLPA (combinado en algunas ocasiones con análisis de STRs intra y extragénicos) que permite la identificación de deleciones que afectan a uno o varios exones. Estas alteraciones están presentes en aproximadamente el 13% de los casos con mutación germinal.

En los pocos casos familiares o bilaterales esporádicos en los que no se encuentra una mutación, se pueden llevar a cabo estudios de ARNm que permiten la identificación de mutaciones complejas que afectan al procesamiento del ARNm, que no han podido ser identificados mediante las estrategias anteriormente descritas.