



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Diagnóstico molecular en pacientes con retinoblastoma: reporte de una serie de casos[☆]



D. Ossandón^{a,b}, M. Zanolli^{b,*}, J.P. López^b, F. Benavides^c, V. Pérez^d y G.M. Repetto^c

^a Departamento de Oftalmología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

^b Departamento de Oftalmología, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^c Centro de Genética y Genómica, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^d Departamento de Oncología Pediátrica (Programa PINDA), Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2015

Aceptado el 18 de febrero de 2016

On-line el 22 de marzo de 2016

Palabras clave:

Retinoblastoma

Gen RB1

Estudio genético

Cariotipo molecular

Tumor ocular

R E S U M E N

Objetivos: Reportar los beneficios del diagnóstico genético en una serie de pacientes con retinoblastoma.

Métodos: Estudio longitudinal observacional. Se incluyó a pacientes con retinoblastoma y sus familias. Se registraron datos demográficos y clínicos. Se obtuvieron muestras de sangre y del tumor, realizándose análisis mediante *next generation sequencing*. Con la sospecha de síndrome de delección 13q, se realizó análisis citogenético con cariotipo molecular (Cytoscan® HD, Affymetrix, Santa Clara, CA, EE. UU.), utilizando un chip de alta densidad con 1,9 millones de sondas únicas no polimórficas y 750.000 sondas de SNP.

Resultados: Se analizan 7 casos. Cuatro eran hombres. La mediana de edad del diagnóstico fue de 21 meses (rango 5-36). Tres casos presentaron retinoblastoma bilateral y 4, unilateral. Ninguno tenía antecedentes familiares. En todos se estudió la sangre y en los 2 pacientes unilaterales enucleados se estudió el tejido tumoral. Se encontraron 6 mutaciones, todas fueron *de novo*. Solo una era nueva (c.164delC; caso 1). Un caso de tumor unilateral reveló un mosaicismo en sangre, por lo que su enfermedad es heredable, tiene riesgo de desarrollar retinoblastoma en el ojo contralateral sano y riesgo de presentar otros tumores primarios.

Conclusión El diagnóstico molecular de RB1 en pacientes con retinoblastoma influye sobre la toma de decisiones, los costos, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes y sus familias.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Impact Genetics ofrece el servicio de estudio genético como laboratorio clínico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mario.zanolli@me.com (M. Zanolli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.02.013>

0365-6691/© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Molecular diagnosis in patients with retinoblastoma: Report of a series of cases

A B S T R A C T

Keywords:

Retinoblastoma
RB1 gen
Genetic study
Cytogenetic microarray
Ocular tumor

Objectives: To report the benefits of genetic diagnosis in patients with retinoblastoma.

Method: Observational study. Patients with retinoblastoma and their families were included. Demographic and clinical data were recorded. Blood and tumour samples were obtained. Next generation sequencing was performed on the samples. When deletion 13 q syndrome was suspected, cytogenetics microarray was performed (Cytoscan® HD, Affymetrix, Santa Clara, CA, USA), with a high density chip of 1.9 million of non-polymorphic probes and 750 thousand SNP probes.

Results: Of the 7 cases were analysed 4 were male. The mean age at diagnosis was 21 months (range 5-36). Three cases had bilateral retinoblastoma, and 4 unilateral. None had family history. In all patients, blood was analysed, and a study was performed on the tissue from 2 unilateral enucleated tumours, in which 6 mutations were identified, all *de novo*. Just one was novel (c.164delC; case 1). One case of unilateral tumour revealed blood mosaicism, showing that his condition was inheritable, and that there is a high risk of developing retinoblastoma in the unaffected eye. The patient also has an increased risk of presenting with other primary tumours.

Conclusion: Molecular diagnosis of RB1 in patients with retinoblastoma impacts on the decision process, costs, treatment, and prognosis of patients, as well as their families.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El retinoblastoma es el cáncer ocular más frecuente en la población infantil. La incidencia de retinoblastoma a nivel mundial es constante, con cifras de 10-15 casos/10.000 nacidos vivos. Entre un 40 y un 50% de los casos poseen una mutación germinal heredable¹. La penetrancia es incompleta. Solo un 10-15% de los pacientes heredan la mutación germinal de los padres². Esto se explica porque hay mutaciones constitucionales que son *de novo*.

Los pacientes con retinoblastoma germinal, típicamente bilateral o multifocal, tienen un riesgo significativo de nuevos tumores oculares en los primeros años de vida y un riesgo mayor de aparición de neoplasias malignas en otros órganos (segundos primarios) a largo plazo y de recurrencia familiar³. El diagnóstico genético molecular resulta crucial para diagnosticar el retinoblastoma germinal, identificar a los portadores familiares y evitar un exceso de exámenes bajo anestesia en el seguimiento⁴. Además, influye en las decisiones terapéuticas ya que algunos autores recomiendan que todo paciente con un retinoblastoma germinal reciba quimioterapia sistémica para prevenir la aparición de nuevos tumores y pinealoblastoma³.

El diagnóstico precoz es crítico para la supervivencia y la preservación del globo ocular, porque el retinoblastoma es un tumor tratable en sus etapas tempranas^{1,3}. En nuestro país la supervivencia es comparable con la de los países desarrollados^{5,6}, aunque la mortalidad en Latinoamérica todavía es cercana al 20%⁷.

El retinoblastoma es causado por mutaciones del gen RB1 (13q14), un gen supresor de tumores². La proteína traducida de RB1 (proteína retinoblastoma [pRB]) detiene el ciclo de división celular en su estado no fosforilado. Los estudios genéticos

muestran que se requieren mutaciones en los 2 alelos de RB1, pero que factores epigenéticos, metilaciones o aberraciones cromosómicas también predisponen a la aparición de retinoblastoma².

Aunque el diagnóstico molecular de RB1 en pacientes con retinoblastoma no es una práctica habitual en países en vías de desarrollo, su uso permite un cambio significativo en el esquema de manejo de los pacientes y de los familiares afectados. El objetivo de esta publicación es mostrar los beneficios del diagnóstico genético en una serie de pacientes.

Sujetos, material y métodos

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Alemana. El consentimiento informado se obtuvo de los padres. Siete pacientes con diagnóstico confirmado de retinoblastoma y sus familias fueron derivados del Hospital San Juan de Dios (Red PINDA). En todos los pacientes se realizó un examen bajo anestesia general. Se obtuvieron datos demográficos y clínicos. También se recolectó muestras de sangre y del tumor, que se procesaron en el Centro de Genética y Genómica de la Universidad del Desarrollo. A partir de sangre completa se extrajo ADN a través de perlas magnéticas (Prepito DNA 250 blood kit para el equipo Chemagic Prepito-D; PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.). Los tumores fueron congelados con nitrógeno líquido y pulverizados con mortero para extraer ADN a través de columnas de sílica (PureLink Genomic DNA Mini Kit; Thermo Scientific, Wilmington, DE, EE. UU.). Las muestras de ADN fueron cuantificadas por método espectrofotométrico (NanoDrop 2000; Thermo Scientific, Wilmington, DE, EE. UU.) y enviadas a temperatura ambiente para su estudio a Impact Genetics (Toronto, Canadá).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4006623>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4006623>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)