

ANALISIS DE LA HERENCIA DEL RETINOBLASTOMA EN 8 FAMILIAS

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

Dra. Miriam Arechaederra Alvarez, Dra. Aracely Lantigua Cruz,** y Dra. Martha Puig Mora****

Se presentan los árboles genealógicos de 8 propositi afectados por retinoblastoma (Rb): 7 bilaterales (RbB) y uno unilateral (RbU). Se señala que las variaciones intrafamiliares se analizaron teniendo en cuenta que la penetrancia del gen Rb que se ha estimado es del 80 %, el modelo mutacional multietapa propuesto por Knudson y la hipótesis resistencia-hospedero de Matsunaga.

INTRODUCCION

El retinoblastoma (Rb) es un tumor maligno que se desarrolla a partir de las capas² celulares de la retina,¹ aparece en la infancia y rara vez en la adultez.

Se ha estimado que el 60 % aproximadamente de los casos aparece de forma esporádica en la familia, y que casi en su totalidad este grupo está representado por los retinoblastomas unilaterales (RbU); el 40 % restante corresponde a los casos heredados, los cuales son en su mayoría formas bilaterales (RbB) del tumor.³ Para las formas heredadas de la enfermedad se ha establecido un modo de transmisión autosómico dominante con características genéticas particulares.⁴

En el presente trabajo serán presentadas 8 familias con formas heredadas del tumor, y se analizarán las características de dicho tumor en cada caso.

MATERIAL Y METODO

En el estudio familiar se confeccionó el árbol genealógico a partir de un propositus afectado de Rb, atendido en el Departamento de Oftalmología

* Especialista de I Grado en Genética Clínica.

** Candidata a Doctora en Ciencias. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Jefa del Departamento de Genética Clínica. Profesora Auxiliar.

*** Especialista de II Grado en Oftalmología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

del INOR. Los datos se obtuvieron por el interrogatorio a 2 o más familiares. Se procedió al examen oftalmológico de todos los individuos posibles en cada estudio.

RESULTADOS

Estos se expresan según las 8 familias estudiadas.

FAMILIA 1

Paciente III-13. Es una niña que presentó signos clínicos de RbB a la edad de 5 meses; su hermano (III-14) fue diagnosticado posteriormente al año de edad con la misma afección de forma bilateral. El padre de ellos padece de ptisis bulbi en ambos ojos. No se recogen otros antecedentes de esta enfermedad u otro tipo de neoplasia (figura 1).

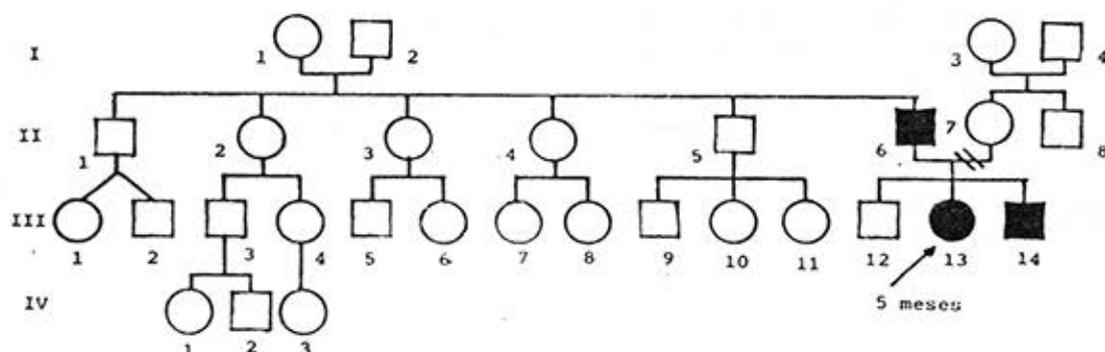


FIGURA 1. Arbol genealógico de la familia 1.

FAMILIA 2

Paciente III-3. Es un niño producto de un parto gemelar, al cual se diagnosticó la presencia de RbB a la edad de 45 días, su hermano gemelo no presenta alteraciones visuales. La madre (II-2) fué enucleada de ambos ojos en la infancia, por presentar la misma enfermedad. No existen otros antecedentes familiares (figura 2).

FAMILIA 3

Paciente III-2. Niña a la cual se le diagnosticó RbB a los 4 meses de edad, su padre (III-3) fue enucleado por presentar, cuando niño, un tumor en un ojo (RbU). No existen otros antecedentes de este tipo de tumor u otras neoplasias en la familia (figura 3).

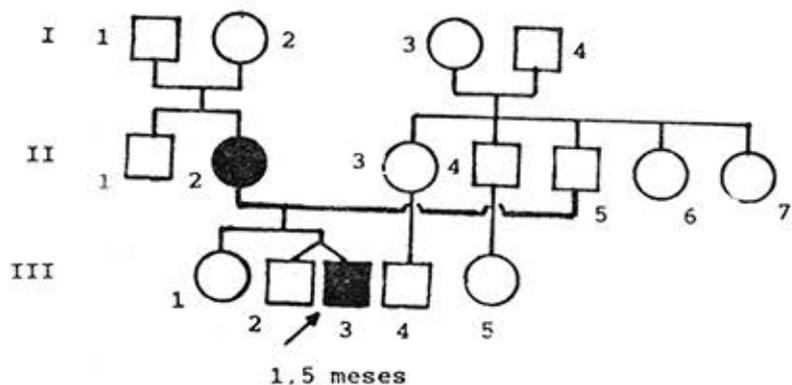


FIGURA 2. Arbol genealógico de la familia 2.

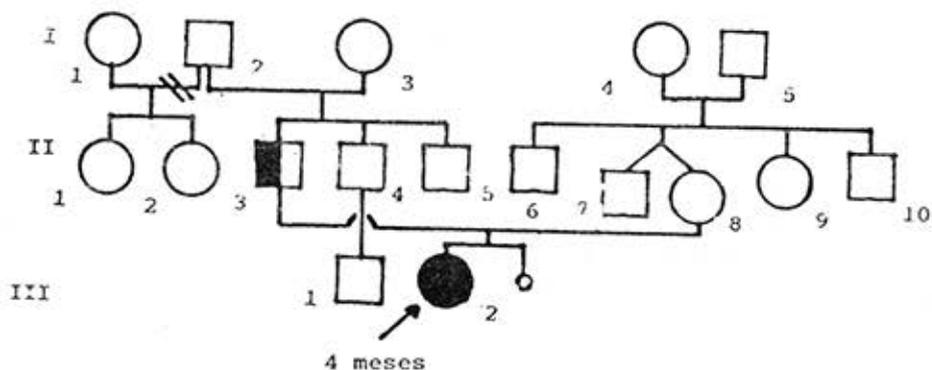


FIGURA 3. Arbol genealógico de la familia 3.

FAMILIA 4

Paciente II-1. Se le realizó el diagnóstico de RbB a este niño con 9 meses de edad; su padre (II-2) fue operado en la infancia de RbU. No se recogen otros antecedentes familiares (figura 4).

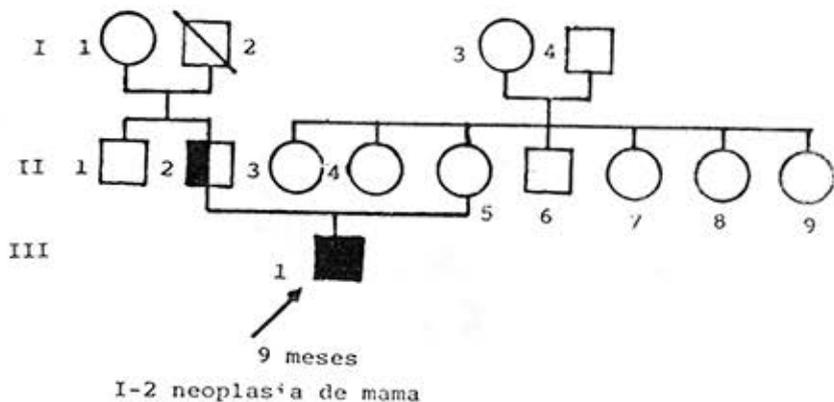


FIGURA 4. Arbol genealógico de la familia 4.

FAMILIA 5

Paciente III-1. Niño al cual se le efectuó a los 15 días de nacido el diagnóstico de RbB; su padre (III-9) presenta ptisis bulbi bilateral; por la línea parental materna existen casos de debilidad visual sin causa precisada (figura 5).

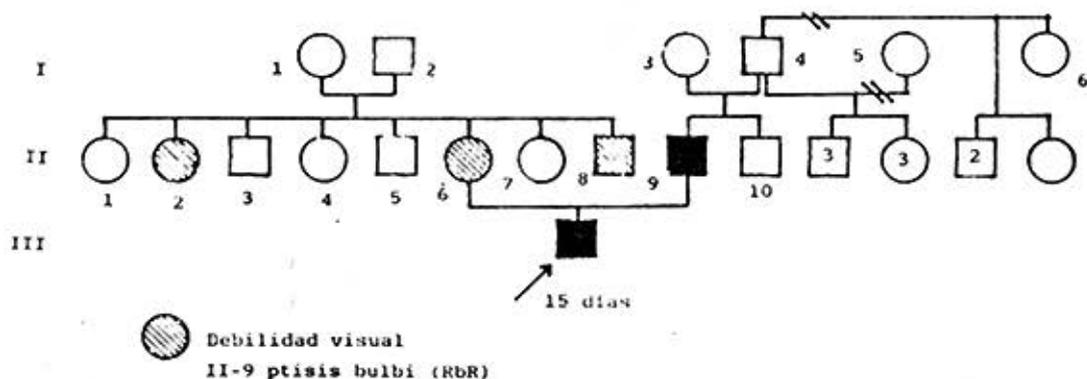


FIGURA 5. Arbol genealógico de la familia 5.

FAMILIA 6

Paciente IV-4. Es una niña que fue diagnosticada a los 15 meses de edad por tener RbB; su hermana mayor está enucleada por la presencia de un RbU (IV-3). Existen antecedentes de un tío paterno gemelo con el padre fallecido, con la enfermedad en ambos ojos, y de RbU por esta línea parental (III-2) (figura 6).

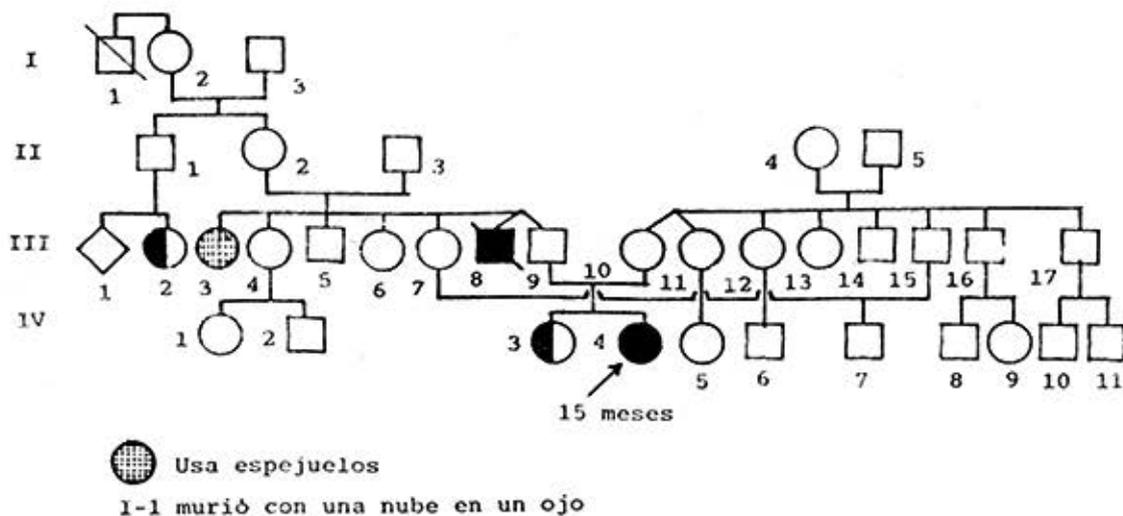


FIGURA 6. Arbol genealógico de la familia 6.

FAMILIA 7

Paciente V-5. Paciente diagnosticado a los 6 meses de edad por presentar RbB; hijo de padres sanos con antecedentes por línea materna de una niña (III-10) fallecida a los 3 años de edad, a consecuencia de este tumor en ambos ojos; también en esta línea hay un familiar con una neoplasia submaxilar (II-2) (figura 7).

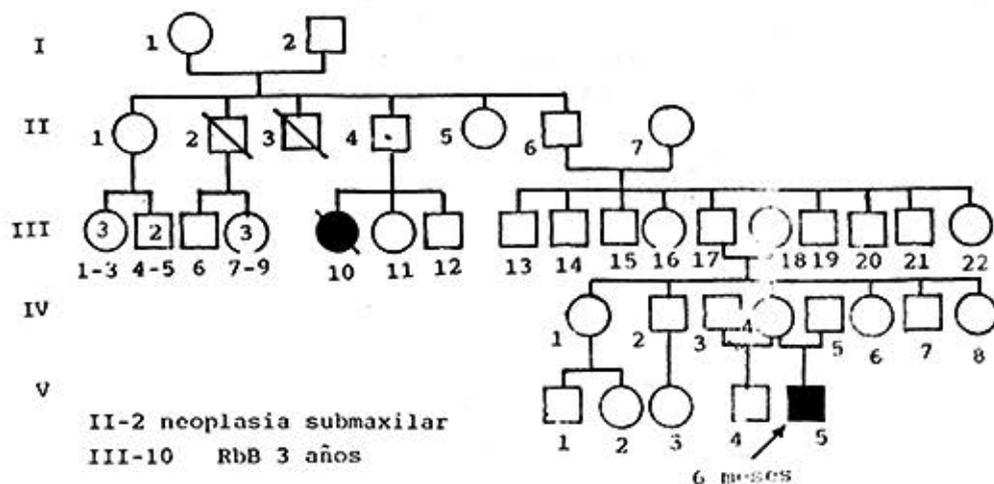


FIGURA 7. Arbol genealógico de la familia 7.

FAMILIA 8

Paciente IV-1. Se le diagnosticó a este niño la presencia de RbU en el ojo izquierdo a los 6 meses de edad; la madre (III-3) fue enucleada de RbU a los 7 años por presentar el tumor. Existen otros tipos de neoplasias en la familia (figura 8).

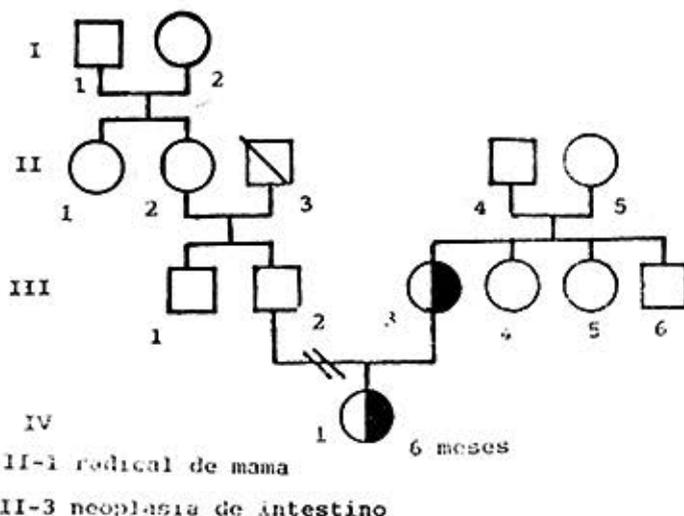


FIGURA 8. Arbol genealógico de la familia 8.

DISCUSION

Los casos presentados en este trabajo constituyen formas heredadas de Rb. que es transmitido con un modo de herencia autosómico dominante en todas las familias. Este tumor presenta características genéticas particulares que constituyen la penetrancia del gen del Rb y la expresividad variable.

La penetrancia se ha estimado que es del 80 % y podría ser explicado si se tiene en cuenta la presencia de saltos generacionales en la aparición del tumor (familia 6 y 7), de tal manera el gen del Rb es segregado y aparece en descendencia afectada en individuos sanos con antecedentes familiares, por lo que se plantea que ellos permanecen como portadores sanos del gen,⁶ y se ha calculado que en los casos familiares aproximadamente el 5 % de los individuos permanecen en este estado.

Existen otros casos en los cuales la penetrancia es tan reducida,⁷ que la enfermedad aparece en forma muy aislada como en una misma familia (familia 7), por lo que se sugiere una herencia autosómica recesiva o la ocurrencia de 2 mutaciones nuevas.

El tumor puede presentarse tanto de modo unilateral como bilateral en una familia (familia 3 y 4), lo que demuestra la variabilidad en la expresión del gen, lo que resulta en la aparición de diversas formas clínicas que pueden también incluir las segregaciones espontáneas del tumor, evidenciadas por la presencia de ptisis bulbi⁸ u otra alteración al nivel de la retina, como se observa en las familias 1 y 5.

Sin embargo, ambas características genéticas pueden encontrarse en una misma familia como la 6, donde se observa la penetrancia reducida dada por un padre sano con un hermano gemelo fallecido en la infancia por Rb, el cual tuvo 2 hijas afectadas que manifiestan la expresividad variable al presentar una, la forma unilateral y la otra, la forma bilateral de Rb.

Para explicar la aparición de este tumor en la infancia han sido propuestos 2 modelos hipotéticos. Fue Knudson⁴ el primero que propuso un modelo multietapa que plantea la ocurrencia de al menos 2 fenómenos mutacionales para desencadenar el desarrollo tumoral. En las formas heredadas el primer fenómeno mutacional ocurre precigóticamente (en una de las líneas germinales) y el segundo tiene lugar poscigóticamente (al nivel retiniano); para las formas no heredadas ambos fenómenos ocurren poscigóticamente. Esta hipótesis explicaría el porqué las formas hereditarias tienen siempre una edad de aparición mucho más temprana y la forma de presentación generalmente bilateral.

Matsunaga⁹ posteriormente planteó su hipótesis, teniendo en cuenta la existencia en cada individuo de un factor llamado resistencia-hospedero a la ocurrencia del segundo fenómeno mutacional.¹⁰ Por lo que los individuos menos resistentes (resistencia-hospedero más baja) son los que desarrollan las formas no heredadas, pues están igualmente expuestos a sufrir la segunda mutación, como el resto de los individuos de la población y sólo

ellos desarrollan el tumor. Los más resistentes están representados por aquellos casos que poseen alguna forma de regresión espontánea del tumor.¹⁰

Ambas propuestas hipotéticas sirven para explicar la aparición de este tipo de tumor, aunque la tendencia actual es utilizar el modelo ideado por Matsunaga.

CONCLUSION

En nuestra casuística podemos concluir, que el Rb hereditario sigue un patrón de transmisión intrafamiliar autosómico dominante con penetrancia y expresividad variable.

SUMMARY

The genealogical trees of eight propositi affected by retinoblastoma (Rb), seven bilateral (BRb) and one unilateral (URb), are presented. It is pointed out that intrafamilial variations were analyzed taking into account that penetrancy of Rb gene estimated is 80 %, multisage mutational model proposed by Knudson and Matsunaga host-resistance hypothesis.

RESUME

Les arbres généalogiques de 8 propositi atteints de rétinoblastome (Rb), dont 7 bilatéraux et un unilatéral, sont présentés. Les variations intrafamiliales ont été analysées en tenant compte de la pénétrance du gène Rb estimée en 80 %, du modèle mutationnel multi-étape proposé par Knudson et de l'hypothèse de résistance-hôte de Matsunaga.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PUIG, M. M.; M. LONGCHONG: Nuestra experiencia en el Retinoblastoma. Actualidad en Oftalmología 6 (4): 49, 1982.
2. ROBERTS, D. F.; G. E. S. AHERNE: Retinoblastoma. En: Principles and Practice of Medical Genetics A. E. H. Emery S. D. L. & Rimoin (ed.) Vol. 1. Cap. 43. Edinburgh, London, Melbourne and New York. Ed. Churchill Livingstone, 1983. Pp. 539.
3. FRANCOIS, J.; S. De BIE; M. MATTON: Genetic Aspect of Childhood tumours. Acta Genet Med Gemellol 24: 145-149, 1975.
4. KNUDSON, A. G.: Mutation and Cancer: Statistical study of Retinoblastoma. Proct Natl Acad Sci USA. (4): 820-823, 1971.
5. VOGEL, E.; A. G. MOTULSKY: Mutation. En: Human Genetics. Problems and Approaches. Cap. 5. Berlin, Heidelberg, New York. Ed. Springer Verlag 1982. P. 337.
6. SURSBY, A.: Bilateral Retinoblastoma. A Dominantly inherited affection. Br Med J 5813: 580-583, 1972.
7. ELLSWORTH, R. M.: Hereditary and preventive aspects of Retinoblastoma. Sight Sav Rev 39 (1): 17-20, 1969.
8. PUIG, M. M.: Comunicación personal (1985).

9. MATSUNAGA, E.: Hereditary Retinoblastoma Penetrance, expressivity and age of onset. Hum Genet 33 (1): 1-15, 1976.
10. MATSUNAGA, E.: Hereditary Retinoblastoma Delayed mutation or host resistance. Am J Hum Genet 30 (4): 406-424, 1978.

Recibido: 16 de marzo de 1988. Aprobado: 18 de abril de 1988.

Dra. Miriam Arechaederra Alvarez. Centro Nacional de Genética Médica.
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 y avenida
31, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.