ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Gelvez N, Hurtado-Villa P, Flórez S, Brieke AC, Rodríguez F, Bertolotto AM, *et al*. Definición diagnostica en una familia con malattia leventinese en Colombia.

Biomédica. 2021;41 (3).

Recibido: 06-07-20

Aceptado: 25-02-21

Publicación en línea: 08-03-21

Definición diagnóstica en una familia con malattia leventinese en Colombia

Diagnostic definition in a family with malattia leventinese in colombia

Familia con malattia leventinese en Colombia

Nancy Gelvez [1], Paula Hurtado-Villa [2], Silvia Flórez [3,] Anne Charlotte Brieke [4], Francisco Rodríguez [4], Ana María Bertolotto [5,6], Martha L Tamayo [1]

[1] Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia

[2] Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

[3] Independiente, Cúcuta, Colombia

[4] Fundación Oftalmológica Nacional, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

[5] Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

[6] Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia:

Marta L. Tamayo, Carrera 7 No.40-62, edificio 32, Bogotá, D.C., Colombia

Tel. (031) 3208320, ext. 2793

mtamayo@javeriana.edu.co

Contribución de los autores:

Nancy Gelvez: estudios moleculares y correlación genotipo-fenotipo.

Paula Hurtado-Villa: estudios moleculares, correlación genotipo-fenotipo y asesoría genética

Silvia Flórez y Francisco Rodríguez: diagnóstico clínico

Anne Charlotte Brieke: diagnóstico clínico, recopilación exámenes paraclínicos

Ana María Bertolotto: correlación genotipo-fenotipo y recopilación exámenes paraclínicos.

Martha L Tamayo: correlación genotipo-fenotipo y asesoría genética.

La malattia leventinese (ML) es una enfermedad de herencia autosómica dominante, que inicia síntomas entre la segunda y cuarta década de vida. Se caracteriza por la aparición de drusas localizadas entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch y suele producir muy baja visión pudiendo progresar a ceguera. La variante patogénica p.Arg345Trp en el gen *EFEMP1* ha sido asociada a esta enfermedad.

En este estudio se caracterizó clínica y molecularmente una familia con malattia leventinese, mediante un abordaje integral que involucró a oftalmólogos, pediatras y genetistas. Este abordaje, es de gran importancia ya que el fenotipo de esta enfermedad suele confundirse con la degeneración macular.

A todos los individuos de la familia se le realizó evaluación oftalmológica e imágenes diagnósticas de retina y extracción de ADN a partir de muestra de sangre periférica. Todos los exones del gen *EFEMP1* fueron amplificados y secuenciados.

La variante patogénica p.Arg345Trp fue identificada en los individuos afectados de la familia.

Este es el primer reporte de *Malattia Leventinese* en una familia con la variante patogénica p.Arg345Trp en Colombia. El diagnóstico molecular de las distrofias retinianas es fundamental para diferenciar este tipo de patologías.

Palabras clave: distrofias retinianas; epitelio pigmentario de la retina; degeneración macular; retina.

Malattia leventinese (ML) is an autosomal dominant inherited disease which initiates symptoms between the second and fourth decade of life. It is characterized by the appearance of drusen located between the retinal pigment epithelium (RPE) and the Bruch membrane. It is usually associated with low vision and may progress to blindness. The pathogenic variant p.Arg345Trp in the *EFEMP1* gene has been associated with this disease.

In this study, a family with Malattia Leventinese (ML) was characterized clinically and molecularly, using a comprehensive approach that involved ophthalmologists, pediatricians and geneticists. This approach is of great importance since the phenotype of this disease is often confused with macular degeneration.

All family members underwent ophthalmological evaluation and DNA extraction from a peripheral blood sample. All exons of the *EFEMP1* gene were amplified and sequenced.

The pathogenic variant p.Arg345Trp was identified in affected individuals in this family.

This is the first report of Malattia Leventinese in a family with the p.Arg345Trppathogenic variant in Colombia. The molecular diagnosis of retinal dystrophies is essential to differentiate this type of pathology. In this particular families, there is an important ethical dilemma that treating physicians must evaluate or consider.

Keywords: retinal dystrophies; retinal pigment epithelium; macular degeneration; retina.

La malattia leventinese (ML) es una enfermedad rara, degenerativa de la macula con mecanismo de herencia autosómico dominante (1-3). Causa pérdida severa de la visión, llegando a estado de muy baja visión o ceguera legal (4). También es conocida como distrofia retiniana en panal de abejas de Doyne (DHRD).

El inicio de la enfermedad es generalmente entre los 20 y 40 años, pero puede variar desde la niñez hasta la tercera edad (2). Un rasgo característico temprano de la malattia leventinese es la presencia en distribución radial de unos depósitos extracelulares denominados “drusas”, que suelen tener aspecto de “panal de abejas” y que se acumulan entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch (1,2). En una etapa más tardía de la enfermedad, se presentan una variedad de características clínicas e histopatológicas, que incluyen atrofia geográfica, cambios en la pigmentación y neovascularización coroidea que pueden llevar a disminución de la agudeza visual (2).

La malattia leventinese fue descrita por primera vez en unos individuos originarios del Valle Leventino en el sur de Suiza; razón por la cual recibió su nombre (5).

Hasta el momento ha sido reportada sólo una variante patogénica en el gen *EFEMP1* causante de ML, la c.1033C>T/p.Arg345Trp (1,6,7). Esta patología ha sido reportada en población sueca, británica, australiana, norteamericana, japonesa y coreana (8).

Las drusas, típicas de la ML, son acumulación de material extracelular inmediatamente debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (9). Estas pueden ser una manifestación del proceso normal de envejecimiento o representar un signo importante asociado con enfermedades de la retina (10). La

degeneración macular relacionada con la edad, (DMRE) se define actualmente por la presencia de drusas, y como tal, muchos fenotipos de drusas retinianas se agrupan en la enfermedad general de la AMD. La AMD es una enfermedad heterogénea y se han identificado hasta 34 *loci* diferentes (11). En general son pocos los reportes relacionados con la ML, lo que hace interesante su estudio y diferenciación diagnostica con respecto a la DMRE.

En el presente estudio se realizó una completa evaluación oftalmológica y el estudio molecular del gen *EFEMP1* en una familia colombiana con 3 individuos afectados.

Población de estudio

Se incluyeron 5 individuos: 3 mujeres afectadas y dos individuos sanos. Esta familia es natural de la ciudad de Barranquilla y en la consulta de genética médica se logró determinar ancestría proveniente del sur de Suiza (figura 1).

Evaluación clínica

Todos los individuos fueron evaluados por un oftalmólogo con segunda especialización en retina y vítreo. Se realizaron exámenes paraclinicos en dos de las tres mujeres afectadas (figura 1) pero en la tercera afectada no fue posible practicarlos. Dichos exámenes paraclínicos fueron realizados en el caso de la paciente IV:2 a los 27 años de edad y en la paciente III:2 a los 41 años. Estos incluyeron campo visual, angiografía fluoresceínica, y electroretinograma (ERG). El análisis molecular se realizó en los laboratorios del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá.

Análisis del gen *EFEMP1*

Se tomó muestra de sangre periférica a los 5 individuos incluidos en el estudio.

El ADN fue extraído por medio de la técnica fenol-cloroformo. Se realizó análisis de secuenciación bidireccional de Sanger de los 12 exones del gen *EFEMP1*. El procedimiento utilizado para la secuenciación fue el siguiente: una vez obtenido el producto de PCR se purificó y se realizó la reacción de secuenciación con 2ul de *ready reaction mix*, 2ul de buffer 5X, 1ul de primer y 5ul de producto purificado. Las condiciones de temperatura fueron: 95ºC por 10 segundos, 50ºC por 5 segundos y 60ºC por 4 minutos, por 35 ciclos. Se realizó la precipitación de la reacción de secuenciación por el método de etanol. Las secuencias se realizaron en el ABI-PRISM 3100-Avant con el kit de secuenciación BigDye terminator versión 3.1. Finalmente, se realizó el análisis de secuencias con el software Seqscape.

La secuencia consenso utilizada para el gen *EFEMP1* fue la ENST00000355426.8, obtenida de: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG00000115380;r=2:55865967-55924139;t=ENST00000355426

Consideraciones éticas

Todos los individuos incluidos firmaron el consentimiento informado aceptando la toma muestras y la utilización de datos de la historia clínica y publicación. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Javeriana. El protocolo se apega a la normatividad vigente contemplada en la Declaración de Helsinki Fortaleza Brasil 2013 y la Resolución 8430 de 1993.

Hallazgos clínicos

Los exámenes paraclínicos fue posible realizarlos en dos de las tres mujeres afectadas de la familia (figura 1, cuadro 1). La paciente IV:2 fue valorada por

presentar como primer síntoma nictalopía y al realizar la historia refirió que la madre y la tía presentaban patología macular (III:2 y III:3). Presentaba de forma bilateral, una alteración del epitelio pigmentario de la retina con pigmentación fina, adelgazamiento retiniano macular, visualización de los vasos coroideos y drusas rodeando la mácula (figura 2). Las alteraciones identificadas fueron compatibles con tres diagnósticos: a) Drusas laminares hereditarios, b) Retinitis p*unctata albecens*, una variante de retinosis Pigmentosa. c) sospecha de retina pecosa (grupo de patologías que tiene múltiples lesiones blancoamarillentas en el fondo de ojo: (como *fundus albipunctatus, fundus flavimaculatus,* drusas familiares y retina en “flecos” de Kandori). El seguimiento del caso evidenció que la enfermedad progresaba y clínicamente se asociaba a baja visión.

La paciente III:2 presentó baja visión desde los 34 años, la cual fue progresando. El diagnóstico inicial fue de *fundus flavimaculatus*, ya que, en la angiografía realizada a los 34 años, se reportó hiperfluorescencia del área macular con acúmulos pigmentarios en un terreno que pareciera corresponder a una degeneración macular relacionada con la edad y asociada posiblemente a un *fundus albipuntatus*. Posteriormente, con el seguimiento, a la edad de 41 años se adicionó un segundo diagnostico posible, distrofia de retina (enfermedad de Stargardt) (cuadro 1). A los 48 años, se le realiza otra angiografía fluoresceínica muestra una hiperfluorescencia moteada en toda el área macular, que permanece estable durante todas las fases de estudio y una hiperfuorescencia relativa del nervio óptico en AO.

La paciente III:3 también con disminución de la agudeza visual no fue posible realizarle los exámenes paraclínicos. Sin embargo, en el examen de fondo de ojo

presenta lesiones amarillentas centrales en el área macular la presencia de lesiones amarillentas con distorsión del área foveal que se alternan con áreas de hiperpigmentación.

Los otros dos individuos incluidos en el estudio (IV:3 y IV:4) no presentaban disminución de la agudeza visual y en el examen del fondo de ojo no se reportó alteraciones evidentes. Cabe destacar que el hijo de la paciente IV:2, es un menor de edad asintomático, razón por la cual no se le tomó muestra para el estudio molecular. El examen por oftalmólogo pediatra no reporta alteraciones en retina.

Análisis molecular gen *EFEMP1*

En los individuos afectados III:2, III:3 y IV:2, se identificó la variante patogénica p.Arg345Trp en el gen *EFEMP1* en estado heterocigoto (figura 3). Esta variante no fue identificada en los individuos sanos IV:3 y IV:4. La variante segrega con la enfermedad en la familia.

Discusión

Los hallazgos clínicos en las tres mujeres afectadas en esta familia, correlacionados con los resultados del estudio molecular y el antecedente familiar de ancestros originarios del Valle Leventino del sur de Suiza, definen el diagnóstico de malattia leventinese (ML). Se trata de una degeneración macular que conlleva una disminución de la agudeza visual a edades tempranas, caracterizada por drusas pequeñas de disposición radial en la periferia y drusas grandes confluyentes en el centro de la mácula; también se conoce como drusas dominantes o familiares. Inicialmente fue descrita en 1925 por Vogt en pacientes del Valle de Leventine en Suiza. Lo usual es que inicie de forma simétrica en la segunda y cuarta década de la vida, algunos refieren disminución de agudeza

visual o metamorfopsias, pero muchos casos pueden permanecer asintomáticos hasta edades mas avanzadas.

El principal diagnóstico diferencial, por fenotipo, es enfermedad de Doney Honeycomb (3), aunque en la literatura se ha planteado que probablemente se trate de la misma enfermedad (2). Otros autores afirman que son enfermedades diferentes y que se distinguen por la variable disposición de las drusas; lo clásico en la Malattia Leventinese es que se sitúen en patrón radial o radio-rueda (5). Otro diagnóstico diferencial es la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), pero debe tenerse presente que la principal diferencia está en el inicio de la enfermedad. En la Malattia generalmente se inicia entre la segunda y cuarta década de vida, mientras que la Degeneracion Macular inicia a edades más avanzadas (2,4).

La variante patogénica p.Arg345Trpidentificada en esta familia, es la única reportada hasta el momento en diferentes poblaciones (1,5-8). Esta variante fue estudiada en pacientes de diferentes etnias y se logró determinar que ocurrió sólo una vez en un ancestro común suizo (1).

La edad de inicio de la enfermedad coincide con lo reportado en la literatura, ya que las mujeres afectadas manifestaron inicio de síntomas a la edad de 27 y 28 años. Los síntomas inician generalmente entre los 20 y 40 años (12), sin embargo, en ellas el diagnóstico clínico no fue definido a la edad de inicio de los síntomas, sino más tardíamente. Los hallazgos característicos incluyen drusas de inicio temprano en el polo posterior, a menudo depositadas en una configuración radial; depósitos en el margen del disco óptico; drusas nasales en el disco óptico; atrofia del EPR en la mácula y la formación de membrana neovascular subretiniana (13).

En la afectada III:2, se realizan los exámenes paraclínicos de forma tardía, a pesar de iniciar síntomas oculares a los 28 años. Por esta razón sólo se identificaron cambios pigmentarios retinianos inespecíficos y muy avanzados que no permitieron definir un diagnóstico. Algo similar ocurrió con su hermana afectada (III:3). Contrario a esto, la afectada IV:2, quien inicia síntomas a los 27 años, al consultar al oftalmólogo con segunda especialidad en retina y vítreo, es remitida a genética con sospecha de una alteración retiniana hereditaria. En la consulta de genética médica, se identifican los otros casos afectados, se define el patrón hereditario de la enfermedad y se determina la ancestría familiar originaria del sur de Suiza.

Finalmente, es el estudio molecular del gen *EFEMP1* lo que define el diagnóstico clínico en esta familia. En el cuadro 1, se muestran los hallazgos en los exámenes paraclínicos de las pacientes IV:2 y III:2. Es importante resaltar que las manifestaciones clínicas son más evidentes y características de la enfermedad tempranamente. En la angiografía fluoreseceínica en la paciente IV:2 se describe el patrón de drusas (figura 2), mientras que en la paciente III:2 no existe una diferenciación de este patrón.

Esta situación de que uno o varios individuos de la misma familia consulten muy tardíamente, o lo hagan por separado, es lo que hace que un servicio de oftalmología general no sospeche una patología hereditaria y que los afectados permanezcan muchos años sin diagnóstico específico. Este es un llamado a oftalmólogos generales y con segunda especialidad en retina y vítreo a indagar más exhaustivamente en los antecedentes familiares y remitir al genetista casos como estos, ya que no se había indagado ni preguntado por el origen suizo de la

familia.

El gen *EFEMP1*, codifica para la proteína fibulina-3, una glicoproteína de matriz extracelular. Aunque su función aún no se comprende por completo, existe evidencia que implica a la fibulina-3 en una gran cantidad de procesos fisiopatológicos (14). Evidencias sugieren que una mutación en este gen puede inducir enfermedad a través de un mecanismo de ganancia de función (1). Se ha propuesto que la acumulación de fibulina-3 mal plegada en el retículo endoplásmico (RE) de las células del epitelio pigmentario retinal, induce al estrés del RE y la activación de la respuesta de proteína desplegada (UPR por sus siglas en inglés) (15). La UPR es una cascada de señalización celular adaptativa que facilita las vías de eliminación y degradación de las proteínas del RE (16). Este proceso podría impulsar características reconocidas de la patología ML, incluida la disfunción del RPE, la apoptosis, la eventual atrofia y la neovascularización coroidea (15).

El diagnóstico molecular de las DMRE (Distrofia macular relacionada con la edad), cada vez es más relevante y permite definir un diagnóstico preciso en las distrofias retinianas. Se han descrito distrofias maculares monogénicas que también se caracterizan principalmente por drusas del polo posterior (13). El diagnóstico molecular abre la posibilidad de un tratamiento oportuno que permita retrasar la progresión de patología que amenazan la visión como la malattia leventinese, entre otras.

Además, es importante que los pediatras y oftalmólogos con segunda especialidad en pediatría estén alerta a la presencia de un menor de edad en familias como esta, con una enfermedad autosómica dominante, en donde existe una

probabilidad del 50% de heredar el gen afectado. El dilema ético que se presenta es tomar la decisión de hacer la prueba molecular bajo el criterio de que estaría haciendo un diagnóstico precoz con posibles beneficios para la calidad de vida de ese niño, versus las implicaciones muy bien conocidas de hacer un diagnóstico presintomático molecular. En este caso se propuso a los padres hacer un seguimiento clínico oftalmológico permanente, de manera que, al evidenciarse el más mínimo síntoma o signo de la enfermedad, se proceda a la prueba molecular con una sospecha diagnostica específica. De ahí que sea preciso alertar a especialidades pediátricas, a estar atento a este tipo de situaciones.

Debido a que no existe un reporte previo de esta patología en una familia colombiana, con este trabajo tenemos una herramienta muy útil para realizar la asesoría genética y una base para realizar futuros estudios para correlacionar con diagnósticos diferenciales como la degeneración macular relacionada con la edad y otros.

Agradecimientos

Agradecimiento especial a la familia afectada por participar en este estudio. Al Instituto de Genetica Humana de la Pontificia Universidad Javeriana. A la Fundacion oftalmologica Nacional (FUNDONAL). A la Fundacion Derecho a la Desventaja (FUNDALDE). A Minciencias.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Financiación

Este proyecto fue financiado por: la Fundacion Derecho a la Desventaja (FUNDALDE), Bogotá, Colombia; Minciencias, proyecto 120372453645, contrato

656-2015 “Características clínicas de la malattia leventinese en una familia colombiana, identificación de la mutación causal en el gen *EFEMP1* y correlación fenotipo-genotipo”; y proyecto código 120372453645, contrato 656-2015 “Programa de Atención Integral a Familias con Enfermedades Huérfanas con Componente Visual y Auditivo – AIVA“

Referencias

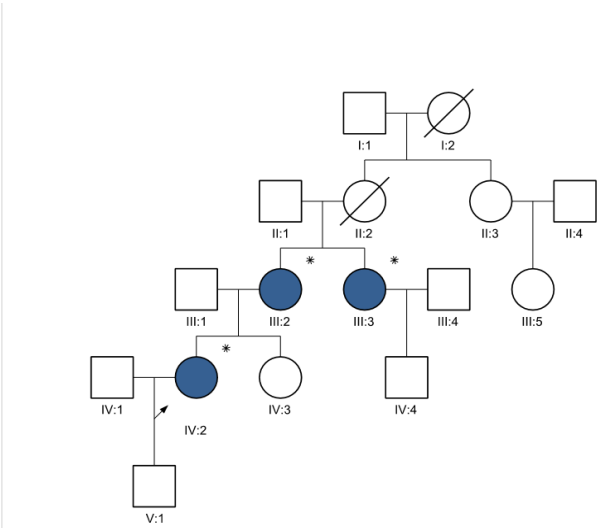
1. **Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Heón E, Piguet B, Guymer RH**, *et al*. A single *EFEMP1* mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyne honeycomb retinal dystrophy. Nat Genet. 1999;22:199-202. https://doi.org/10.1038/9722
2. **Marmorstein LY, Munier FL, Arsenijevic Y, Schorderet DF, McLaughlin PJ, Chung D**, *et al*. Aberrant accumulation of *EFEMP1* underlies drusen formation in Malttia Leventinese and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13067-72. https://doi.org/10.1073/pnas.202491599
3. **Souied EH, Leveziel N, Letien V, Darmon J, Coscas G, Soubrane G**. Optical coherent tomography features of Malattia Leventinese. Am J Ophthalmol. 2006;141:404-7. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.09.001
4. **Johnson LV, Anderson DH**. Age-related macular degeneration and the extracellular matrix. N Engl J Med. 2004;351:320-2. https://doi.org/10.1056/NEJMp048131
5. **Pager CK, Sarin LK, Federman JL, Eagle R, Hageman G, Rosenow J,** *et al***.** Malattia Leventinese presenting with subretinal neovascular membrane

and Hemorrhage. Am J Ophthalmol. 2001;131:517-8. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00821-7

6. **Matsumoto M, Traboulsi EI**. Dominant radial drusen and Arg345Trp *EFEMP1* mutation. Am J Ophthalmol. 2001;131:810-2. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00926-0
7. **Guymer R.** The genetics of age-related macular degeneration. Clin Exp Optom. 2001;84:182-9. https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2001.tb05023.x
8. **Zhan T, Xie X, Cao G, Jiang H, Wu S, Su Z,** *et al*. Malattia Leventinese/Doyne honeycomb retinal dystrophy in a Chinese family with mutation of the *EFEMP1* gene. Retina. 2014;34:2462-71. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000259
9. **Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A,** *et al*. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. Prog Retin Eye Res. 2016;53:70-106. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.008
10. **Ardeljan D, Chan CC**. Aging is not a disease: Distinguishing age-related macular degeneration from aging. Prog Retin Eye Res. 2013;37:68-89. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.07.003
11. **Guymer RH**. Splitting the lumps: The importance of phenotyping drusen. Ophthalmol. 2018;125:6-7. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.007
12. **Narendran N, Guyner RH, Cair M, Baird PN**. Analysis of the *EFEMP1* gene in individuals and families with early onset drusen. Eye (Lond). 2005;19:11-5. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701435

13. **Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA, Andrews RM, Waseem N, Luong V,** *et al*. Maculopathy due to the R345W substitution in Fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3085-97. https://doi.org//10.1167/iovs.05-1600
14. **Livingstone I, Uversky VN, Furniss D, Wiberg A.** The pathophysiological significance of fibulin-3. Biomolecules. 2020;10:1294. https://doi.org//10.3390/biom10091294
15. **Roybal CN, Marmorstein LY, Vander Jagt DL, Abcouwer SF.** Aberrant accumulation of fibulin-3 in the endoplasmic reticulum leads to activation of the unfolded protein response and VEGF expression. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:3973-9. https://doi.org//10.1167/iovs.05-0070
16. **Ron D, Walter P.** Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8:519-29. https://doi.org//10.1038/nrm2199

Figura1. Árbol genealógico Familia Colombiana con *Malattia Leventinese* (ML)



**p.Arg345Trp*

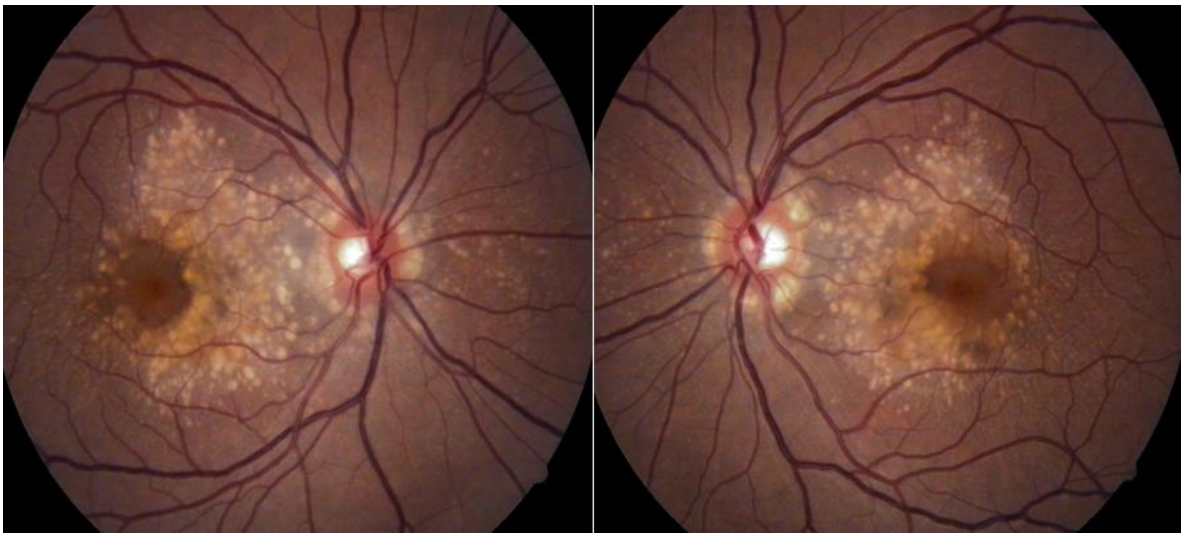


Figura 2. Foto de fondo de ojo de la paciente IV:2. La angiografía fluoreseceínica describe el patrón de drusas.

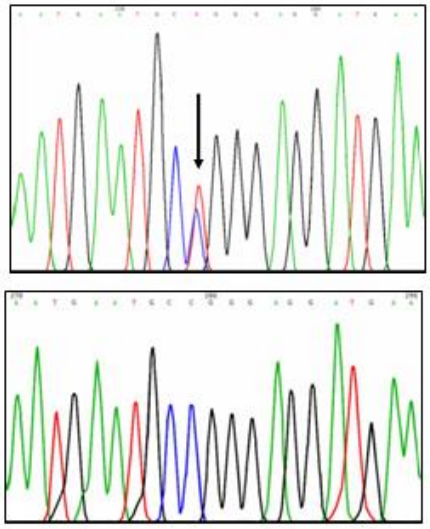


Figura 3. Electroferograma variante patogénica p.Arg345Trp en el gen *EFEMP1.* Arriba: secuencia con variante patogénica. Abajo: secuencia normal.

Cuadro 1. Resultados exámenes clínicos y paraclínicos individuos afectados

	Paciente IV:2	**Paciente III:2**
Edad (años)	27	41
Agudeza visual	OD: 20/25 OI: 20/25	OD: 20/60 OI: 20/25
Electroretinograma	Estimulación fotópica y escotópica normal AO	Estimulación fotópica y escotópica disminuida AO
Angiografia fluoresceinica	Múltiples puntos amarillentos hiperfluorescentes en patrón radiado compatibles con drusas en polo posterior AO	Región hiperfluorescente en el área foveal que alterna con puntos hiperfluorescentes alrededor AO
Campimetría	Defecto peripapilar asociado a defecto macular incipiente AO	OD: prueba de baja confiabilidad por numerosas pérdidas de fijación. Los cambios sugieren depresión generalizada de la sensibilidad asociado a defecto temporal superior profundo. OI: baja confiabilidad por numerosas pérdidas de fijación. Los cambios sugieren depresión generalizada de la sensibilidad asociado a defecto temporal superior profundo y defecto paracentral inferior moderado.

OD: Ojo Derecho; OI: Ojo Izquierdo; AO: Ambos Ojos.