analesdepediatría

www.analesdepediatria.org

CARTA CIENTÍFICA

Manifestaciones renales de mutaciones *COL4A1*: serie de tres casos

Kidney manifestations of *COL4A1* mutations: A report of three cases

Sra. Editora,

La causa hereditaria más común de la hematuria microscópica es la presencia de variantes patogénicas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* que codifican el colágeno tipo IV.

La herencia autosómica dominante de variantes patogénicas de *COL4A1* se reconoce como una causa monogénica de defectos ultraestructurales en la membrana basal con un amplio espectro clínico, incluyendo la afectación renal[1,2].

Se presentan 3 casos pediátricos de variantes patogénicas en el gen *COL4A1*:

Caso clínico 1: niña de 3 años con antecedente de crecimiento intrauterino retardado y diagnóstico de microcefalia, epilepsia sintomática y parálisis cerebral infantil. La resonancia magnética (RM) evidenció calcificaciones periventriculares y disgenesia del segmento anterior del ojo, compatibles con el síndrome de Axenfeld-Rieger. Se observó microhematuria persistente en el sedimento de orina, en ausencia de otros marcadores de insuficiencia renal, con hallazgo incidental de hidronefrosis izquierda de grado I/IV en la ecografía abdominal. La paciente no tenía antecedente de infección del tracto urinario (ITU). En la secuenciación del exoma completo (WES) se identificó una variante heterocigótica *de novo* tipo *missense* en el exón 11 del gen *COL4A1*, c.634G > C; p.(Gly212Arg). Esta variante no se ha descrito previamente ni en la población general, ni en individuos con afección, pero en función de su aparición *de novo*, y su efecto sobre un aminoácido clave para la integridad estructural del colágeno, se consideró patogénica.

Caso clínico 2: varón de 12 años con diagnóstico de encefalocele occipital (tratado con una válvula de derivación ventriculoperitoneal), malformación de Arnold-Chiari tipo 1, retraso psicomotor leve, microcórnea y cataratas congénitas con atrofia bilateral. A los 10 años de edad, presentó con hematuria macroscópica y microhematuria persistente, sin proteinuria y sin alteraciones en la ecografía abdominal. La WES identificó una variante heterocigótica *de novo* en el gen *COL4A1*, c.3244G > A; p.(G1082R), considerada patogénica.

Caso clínico 3: niña con antecedente de crecimiento intrauterino retardado, microcefalia, encefalopatía, retraso psicomotor grave y ausencia marcada de mielinización de la sustancia blanca en la RM. Los hallazgos oftalmológicos incluyeron nistagmo, estrabismo y microftalmia. A los 10 años de edad, desarrolló enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, proteinuria e hiperuricemia, cuyo manejo fue conservador. No hubo microhematuria asociada en ningún momento de la evolución. Los antecedentes familiares de interés incluyeron consanguinidad en los padres y retraso psicomotor en una hermana. La WES identificó una variante homocigótica en el gen *COL4A1*, c.1366G >A; p.(Glu456Lys), que se considera patogénica. La paciente murió por fallo respiratorio a los 15 años de edad.

En función de la presentación clínica de los 3 pacientes, las manifestaciones renales deberían considerarse parte del espectro clínico más amplio asociado a las variantes patogénicas del gen *COL4A1*[1,3]. Aunque inicialmente se identificó a estas variantes como causantes de enfermedad de pequeño vaso y otros trastornos neurológicos, ahora se conoce que también pueden afectar a los ojos y a los riñones[1,4].

Desde una perspectiva nefrourológica, las variantes patogénicas de *COL4A1* se asocian principalmente con la microhematuria. El gen *COL4A1* codifica la cadena proα1(IV) del colágeno tipo IV, un componente clave de las membranas basales en varios tejidos, incluyendo el endotelio vascular[2,4]. Estudios recientes han identificado variantes patogénicas heterocigotas en el gen *COL4A1* como una posible nueva causa con herencia autosómica dominante de malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT), principalmente por sustituciones de aminoácidos distintos de la glicina, entre los que la manifestación más frecuente es el reflujo vesicoureteral[5].

La microhematuria persistente, que es la manifestación renal descrita con mayor frecuencia en la literatura, estaba presente en 2 de nuestros 3 pacientes. La hidronefrosis, un componente de las CAKUT, solo se identificó en un paciente, aunque no se realizó una cistouretrografía miccional debido a la ausencia de ITU y al bajo grado de hidronefrosis. Se han descrito con frecuencia otras manifestaciones renales, como los quistes[1,4], pero no se observaron en ninguno de nuestros pacientes.

Las manifestaciones neurológicas y oftalmológicas observadas en la presente serie de casos coinciden con las

https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.503740
1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

descritas en la bibliografía anterior. Las manifestaciones oftalmológicas incluyen cataratas congénitas, tortuosidad arterial retiniana y anomalías del segmento anterior del ojo tipo Axenfeld-Rieger[2–4]. Las manifestaciones neurológicas incluyen hemorragia cerebral prenatal o perinatal, lesiones encefaloclásticas secundarias a infarto hemorrágico venoso, porencefalia y epilepsia[3,4,6].

Se describen 3 casos de variantes patogénicas del gen *COL4A1* asociadas a manifestaciones renales. En función de nuestros hallazgos, recomendados el cribado de afección renal, especialmente la enfermedad glomerular y las CAKUT, en los pacientes con variantes en el gen *COL4A1*. También sugerimos considerar la posible presencia de estas mutaciones en los pacientes con microhematuria persistente.

Bibliografía

1. Shah S, Ellard S, Kneen R, Lim M, Osborne N, Rankin J, et al. Childhood presentation of COL4A1 mutations. Dev Med Child Neurol. 2012;54:569–74, http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04198.x.
2. Gale DP, Oygar DD, Lin F, Oygar PD, Khan N, Connor TM, et al. A novel COL4A1 frameshift mutation in familial kidney disease: The importance of the C-terminal NC1 domain of type IV collagen. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:1908–14, http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw051.
3. Meuwissen MEC, Halley DJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coo R, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: Clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. Genet Med. 2015;17:843–53, http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.210.
4. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, Mougenot B, Prost C, Verpont MC, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. N Engl J Med. 2007;357:2687–95, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071906.
5. Kitzler TM, Schneider R, Kohl S, Kolvenbach CM, Connaughton DM, Dai R, et al. COL4A1 mutations as a potential novel cause of autosomal dominant CAKUT in humans. Hum Genet. 2019;138:1105–15, http://dx.doi.org/10.1007/s00439-019-02042-4.
6. Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. Neurology. 2018;91:e2078–88, http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006567. Erratum in: Neurology. 2020:94:332.

Ana Roche Gómez*, Lidia Niño Díaz,
Cristina Julia Blázquez Gómez y Mar Espino Hernández

Sección Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ana.rochegomez@gmail.com
(A. Roche Gómez).