


# Malformaciones encefálicas congénitas secundarias a mutaciones en el gen COL4A1. Una serie de casos

Magdalena Grassi<sup>1</sup> , Carolina Williams<sup>1</sup>, Sofía Juárez Peñalva<sup>2</sup>, Asunción Arocena<sup>3</sup>, Natalia Tringler<sup>4</sup>

## RESUMEN

Las mutaciones en el gen COL4A1, que codifica una de las cadenas del colágeno tipo IV, afectan la membrana basal de diversos órganos, incluido el cerebro, los ojos, los riñones y el músculo esquelético. Estas alteraciones pueden manifestarse desde la vida fetal con un espectro clínico altamente variable, especialmente en el sistema nervioso central, donde se observan condiciones como hemorragias intracerebrales cerebrales, porencefalia, hidranencefalia, esquizencefalia, hidrocefalia y leucomalacia periventricular. Las manifestaciones extracerebrales incluyen cataratas congénitas, hipertensión intraocular, hematuria y arritmias. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia completa.

Este artículo describe tres casos clínicos con presentación prenatal y mutaciones patogénicas en COL4A1, destacando sus características clínicas e imagenológicas, con el objetivo de contribuir al diagnóstico oportuno en pacientes con malformaciones del sistema nervioso central y mejorar la sospecha clínica en el ámbito médico.

**Palabras clave:** gen COL4A1; enfermedades del colágeno; porencefalia; lesiones prenatales; hemorragias.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10929>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10929.eng>

**Cómo citar:** Grassi M, Williams C, Juárez Peñalva S, Arocena A, Tringler N. Malformaciones encefálicas congénitas secundarias a mutaciones en el gen COL4A1. Una serie de casos. Arch Argent Pediatr. 2026;e202510929. Primero en Internet 14-MAY-2026.

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil; <sup>2</sup> Servicio de Genética Médica, Departamento Materno Infantil;

<sup>3</sup> Departamento de Diagnóstico por Imágenes; <sup>4</sup> Servicio de Neurología, Departamento Materno Infantil; Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Magdalena Grassi:** [mgrassi@cas.austral.edu.ar](mailto:mgrassi@cas.austral.edu.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 21-10-2025

**Aceptado:** 26-3-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El colágeno tipo IV es el principal componente de la membrana basal. Está constituido por seis cadenas  $\alpha$  genéticamente distintas. Los genes *COL4A1* y *COL4A2*, localizados en el cromosoma 13, se expresan en todos los tejidos y codifican las cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , que se ensamblan formando el heterotrímero  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ .<sup>1</sup> Este colágeno no fibrilar constituye un elemento fundamental de las membranas basales de múltiples órganos, entre ellos, el endotelio vascular.<sup>2</sup> Las mutaciones en *COL4A1* se asocian con un trastorno sistémico de presentación variable, caracterizado por un espectro amplio de lesiones cerebrovasculares.<sup>2,3</sup> La afectación compromete vasos sanguíneos del cerebro, ojos, riñones y músculo esquelético, pudiendo manifestarse desde la vida fetal. La gravedad varía desde enfermedad de pequeños vasos hasta hemorragias intraparenquimatosas fatales. Dentro de las alteraciones cerebrales descritas, se incluyen hemorragias intracerebrales, isquemia, porencefalia, hidranencefalia, esquizencefalia, malformaciones corticales, calcificaciones intracraneales, alteraciones en ganglios basales, aneurismas, afectación cerebelosa, hidrocefalia, polimicrogiria y leucomalacia periventricular.<sup>1,2</sup> El fenotipo neurológico incluye hemiparesia infantil, tetraparesia espástica, epilepsia y retraso psicomotor de gravedad variable, en ocasiones asociado a microcefalia o macrocefalia.<sup>2</sup> Se han reportado crisis focales, espasmos epilépticos y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.<sup>4</sup> Las manifestaciones extracraneales se observan con o sin eventos cerebrovasculares.<sup>5</sup> A nivel ocular, se incluyen cataratas congénitas, excavación del nervio óptico, hipertensión intraocular, disgenesias del segmento anterior, tortuosidad de las arteriolas retinianas. En el riñón, puede observarse hematuria, insuficiencia renal o quistes renales.<sup>5</sup> Se han reportado también arritmias supraventriculares, fenómeno de Raynaud, quistes hepáticos, calambres musculares con elevación de creatinina-quinasa (CPK) y migraña. Los trastornos relacionados con *COL4A1* se heredan de forma autosómica dominante, con marcada expresividad variable inter- e intrafamiliar, y penetrancia completa.<sup>2,6</sup> Aproximadamente el 27 % de los casos son mutaciones *de novo*.<sup>6</sup> Se ha vinculado a enfermedad de pequeños vasos en adultos, con alta incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos.<sup>5</sup> El objetivo de este trabajo es describir tres casos

clínicos con presentación prenatal y mutaciones patogénicas en *COL4A1*, resaltando sus características clínicas e imagenológicas, con el fin de aportar información a un campo aún incierto y contribuir al fortalecimiento de la sospecha clínica en pacientes con malformaciones del sistema nervioso central en el periodo perinatal y el diagnóstico oportuno.

### CASO CLÍNICO 1

Niño con diagnóstico prenatal ecográfico de hematoma en matriz germinal, pseudoporencefalia y ventriculomegalia leve. Nació a las 37,5 semanas por restricción de crecimiento intrauterino. En las primeras 24 horas, presentó crisis convulsivas, confirmadas por polisomnografía. Se le realizó resonancia magnética (RMN) de cerebro, que informó cavidades pseudoporencefálicas, dilatación ventricular, hemisferios cerebelosos disminuidos de tamaño, calcificaciones periventriculares, imagen secuelar cavitada y disminución de sustancia blanca periventricular occipital. Angiorresonancia de cerebro normal.

Presentó diagnóstico de cataratas congénitas bilaterales y comunicación interventricular (CIV) pequeña con resolución espontánea al mes de vida.

A los 3 meses de vida, se realizó diagnóstico de alteración del colágeno, variante patogénica en el gen *COL4A1* (c.2009G>A; p.Gly670Glu). Los estudios parentales fueron negativos, por lo que se asumió como mutación *de novo*.

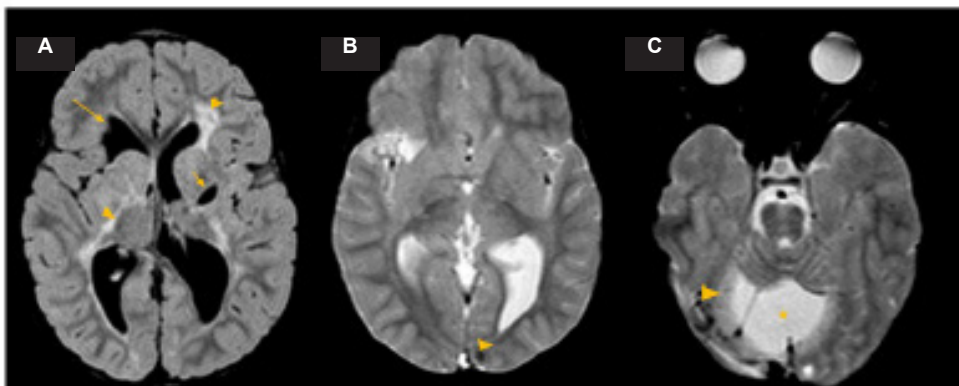
Evolucionó con alteración en el crecimiento, baja talla, bajo peso, microcefalia, microftalmia, retraso global del neurodesarrollo, retraso del lenguaje e hipotonía. A los 3 años de edad, inició con convulsiones focales con síntomas autonómicos. Desde el aspecto nefrológico, presentó hematuria microscópica sin proteinuria y ecografía renal normal.

Actualmente, con 5 años de edad, no presenta arritmias ni síntomas musculares, y los estudios imagenológicos resultan estables, sin nuevos sangrados (*Figura 1*).

### CASO CLÍNICO 2

Niño con diagnóstico prenatal de lesiones quísticas cerebrales. Nació pretérmino de 36 semanas, con peso adecuado para la edad gestacional. Durante la primera semana de vida, se le realizó RMN de cerebro, que evidenció imagen de polimicrogiria, lesión quística subpial secuelar hemática y lesiones hemorragias

FIGURA 1. Caso clínico 1



**A:** corte axial en secuencia ponderada para FLAIR, se observa daño de la sustancia blanca periventricular y brazo posterior de la cápsula interna a predominio derecho (cabeza de flecha), cavidad poroencefálica lenticuloestriada izquierda (flecha corta) y festoneado de la pared ventricular del asta frontal del ventrículo lateral (flecha larga).  
**B:** corte axial en secuencia GRE (gradiente de eco), muestra resto de hemosiderina a nivel córtico-subcortical occipital izquierdo (cabeza de flecha).  
**C:** corte axial GRE a nivel infratentorial que muestra cavidades poroencefálicas (estrella) y restos de hemorragia crónica (hemosiderina) occipitales derechas (cabeza de flecha).

intraparenquimatosas en etapa subaguda asociadas a hemorragia ventricular. Sin evidencia de alteraciones vasculares.

Hacia el año de vida, evolucionó con microcefalia, retraso global del desarrollo e hipotonía axial. Presentó varios episodios de estados epilépticos febriles en contexto de cuadros virales. Desde el aspecto oftalmológico, evolucionó con regular fijación y seguimiento ocular. Se descartaron cataratas congénitas y alteraciones vasculares (fondo de ojos normal).

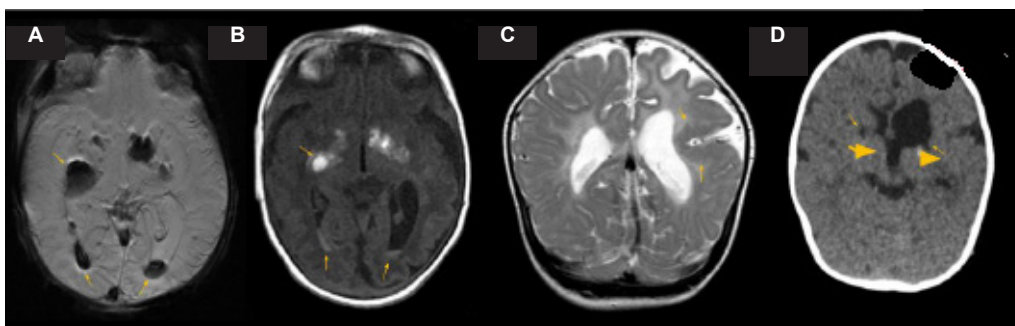
Se recibió resultado de exoma con variante patogénica para alteración del colágeno COL4A1 (c.4738G>A; p.Gly1580Ser).

Actualmente, con 2 años de edad, no presenta síntomas renales, cardiovasculares, ni musculares. Los estudios imagenológicos son estables, sin nuevos sangrados (Figura 2).

### CASO CLÍNICO 3

Niño con diagnóstico prenatal de ventriculomegalia. Nació a término de

FIGURA 2. Caso clínico 2



**A y B:** RM de cerebro sin contraste, cortes axiales en secuencias de susceptibilidad magnética (SWAN) y T1 sin contraste respectivamente, que muestran hemorragias lenticuloestriadas bilaterales y nivel hemático intraventricular (flechas).  
**C:** control diferido con RM de cerebro sin contraste, corte coronal en secuencia ponderada para T2; se observa engrosamiento de la corteza insular izquierda con "nodularidad" de la interfaz entre la sustancia gris y blanca compatible con polimicrogiria (PMG).  
**D:** TC de cerebro sin contraste, corte axial ganglio basal; se identifican pequeñas calcificaciones secuelares en las áreas de hemorragia previa (cabezas de flecha) y dilatación retráctil del asta frontal del ventrículo lateral izquierdo con imágenes adyacentes hipodensas secuelares (flechas cortas).

38 semanas con restricción del crecimiento intrauterino. Evolucionó con microcefalia, retraso del neurodesarrollo y pobre fijación de la mirada. A los 3 meses de vida, comenzó con episodios convulsivos con patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG), por lo que se realizó diagnóstico de síndrome de West. Se le realizó RMN cerebro, que mostró ensanchamiento de los ventrículos laterales, imágenes cavitadas en sustancia blanca yuxtaventricular e imágenes puntiformes que podrían corresponder a restos de hemosiderina.

A los 8 meses de vida, se identificó en el exoma variante patogénica heterocigota en *COL4A1* (c.2008G>A; p.Gly670Arg), confirmando enfermedad del colágeno COL4A1.

En el aspecto oftalmológico, presenta hipotropía, nistagmo, alteración vascular con afinamiento de venas y arterias retinianas, y alteración del epitelio pigmentario. Presenta potenciales evocados visuales patológicos.

Actualmente, con 20 meses de edad, no presenta síntomas renales, cardiovasculares ni musculares. Los estudios imagenológicos son estables con imágenes secuelas porencefálicas

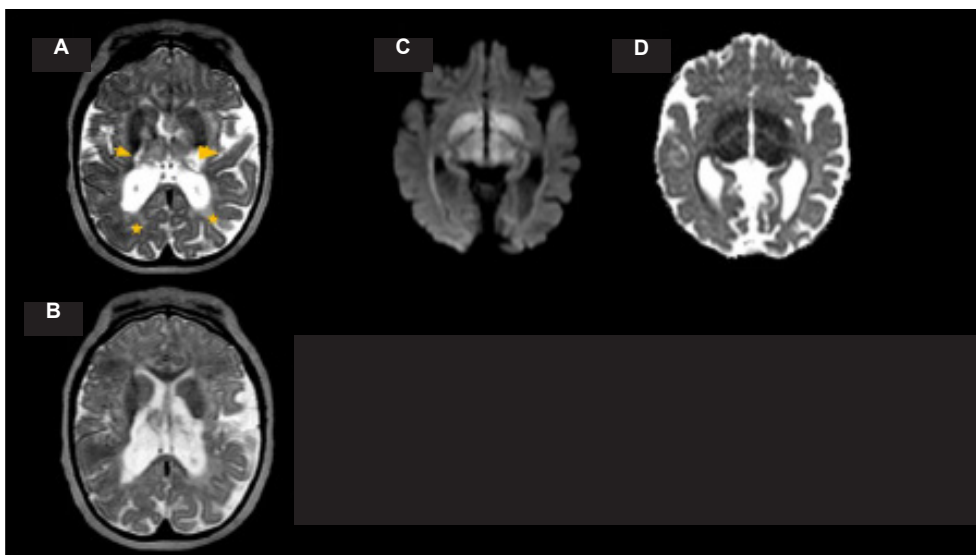
y leucomalacia periventricular, sin nuevos sangrados (*Figura 3*).

## DISCUSIÓN

Los tres casos presentados constituyen los primeros reportes locales de pacientes pediátricos con variantes patogénicas en *COL4A1* confirmadas por estudio molecular en Argentina. Su detección en etapa prenatal refuerza el concepto de que los desórdenes relacionados con *COL4A1* deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de lesiones encefálicas congénitas, particularmente en presencia de hemorragias intracerebrales, porencefalia, esquizencefalia, hidranencefalia e hidrocefalia.

En concordancia con lo reportado en la literatura, los tres pacientes manifestaron un compromiso neurológico temprano, con microcefalia, retraso global del desarrollo y epilepsia. El paciente 3 presentó síndrome de West, fenotipo recientemente asociado a mutaciones en *COL4A1*,<sup>3</sup> lo que amplía el espectro epiléptico para considerar en esta enfermedad. La presencia de crisis focales autonómicas en el paciente 1 y de estado

FIGURA 3. Caso clínico 3



A y B: corte axial T2 a nivel ganglio basal; se observan cavidades poroencefálicas periventriculares, se señalan la talámica izquierda (cabeza de flecha amarilla), hiperséñal de la rodilla y brazo posterior de la cápsula interna derecha (flecha corta), así como leve dilatación de astas posteriores de los ventrículos laterales y aumento de la señal de la sustancia blanca periventricular (estrellas). By C: corresponden a secuencias de DWI (Diffusion-weighted imaging) y mapa de ADC (Coeficiente de Difusión Aparente) respectivamente, las mismas muestran restricción de la difusión a nivel ganglio basal, tronco dorsal y de la sustancia blanca periventricular a nivel de radiaciones ópticas.

TABLA 1. Comparación clínica de los tres casos con lo reportado en la literatura

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Literatura <sup>1,2,4,5</sup>
Momento del diagnóstico	Prenatal	Prenatal	Prenatal	Prenatal o infancia temprana
Imágenes prenatales	Hemorragia intracerebral, pseudoporencefalia, ventriculomegalia	Lesiones quísticas	Ventriculomegalia	Hemorragias intracerebrales, porencefalia, ventriculomegalia
Epilepsia	Sí, focal autonómica	Sí, tónico-clónico generalizados	Sí, síndrome de West	Frecuente (focales, tónico-clónicas, espasmos)
Retraso del desarrollo	Sí	Sí	Sí	Frecuente, variable en gravedad
Microcefalia	Sí	Sí	Sí	Frecuente, variable
Alteraciones oculares	Cataratas congénitas bilaterales Microftalmia	Esotropía	Hipotropía, nistagmo, tortuosidad vascular	Cataratas, disgenesias del segmento anterior, tortuosidad vascular
Renales	Hematuria microscópica	No	No	Hematuria, insuficiencia renal, quistes
Cardíacas	CIV pequeña con resolución espontánea	Normal	Normal	Arritmias, hipertensión arterial,
Muscular	No	No	No	Aumento CPK, calambres musculares

CIV: comunicación interventricular, CPK: creatinina-cinasa.

epiléptico en el paciente 2 coinciden con descripciones previas de epilepsias de inicio precoz y difícil control (Tabla 1).<sup>1,2,4,5</sup>

Las alteraciones estructurales en la neuroimagen fueron heterogéneas e incluyeron hemorragias intracerebrales, porencefalia, polimicrogiria, leucoencefalomalacia, hipoplasia cerebelosa y compromiso de ganglios basales, hallazgos consistentes con lo señalado por Meuwissen *et al.*<sup>2</sup> y Gasparini *et al.*<sup>1</sup> Ninguno de los pacientes presentó malformaciones vasculares intracraneales, lo cual resalta la variabilidad fenotípica y apoya la hipótesis de una microangiopatía cerebral subyacente (Tabla 2).<sup>5</sup>

Respecto a las manifestaciones extracraneales, los tres pacientes mostraron distintos grados de afectación. El paciente 1 presentó microftalmia, cataratas congénitas y hematuria microscópica, mientras que el paciente 3 desarrolló alteraciones oftalmológicas sin afectación renal y cardiovascular por el momento. Estos hallazgos reafirman el carácter multisistémico de la enfermedad (Tabla 1).

En los tres casos, las variantes fueron clasificadas como patogénicas y, al menos en el paciente 1, se confirmó una mutación

*de novo*. Si bien la enfermedad se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia casi completa, la expresión varía en edad de aparición y gravedad de los síntomas.<sup>6</sup> Dada la variabilidad clínica y hallazgos imagenológicos inespecíficos, en los 3 casos se decidió solicitar un exoma completo para orientar el diagnóstico. Los estudios genéticos permiten confirmar el diagnóstico, definir un correcto seguimiento y conocer el pronóstico de la entidad. Además, ayudan a definir un riesgo de recurrencia y orientar el asesoramiento genético familiar, ya que, al tratarse de mutaciones *de novo*, la gran mayoría de los casos no vuelven a repetirse intrafamiliarmente.

Estos casos ilustran la heterogeneidad clínica y radiológica de los desórdenes asociados a *COL4A1*, destacando la importancia de la sospecha prenatal y estudio molecular en pacientes con lesiones encefálicas congénitas. Es importante realizar diagnóstico diferencial ante pacientes con sospecha de coagulopatías, infecciones perinatales como citomegalovirus (CMV) y toxoplasmosis, y síndromes genéticos. Al tener una presentación clínica variable, este grupo de enfermedades genéticas no siempre

**TABLA 2. Comparación imagenológica por resonancia magnética de cerebro de los tres casos con lo reportado en la literatura**

Literatura <sup>1,2,8</sup>	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Porencefalia	Múltiples cavidades porencefálicas	Porencefalia	Porencefalia
Polimicrogiria	No	Polimicrogiria	No
Esquizencefalia	No	No	No
Hidranencefalia	No	No	No
Anomalía cerebelar	Hipoplasia cerebelosa	No	No
Anomalía de la sustancia blanca	Leucoaraiosis, aumento difuso de la intensidad de la sustancia blanca periventricular	Aumento difuso de la intensidad de la sustancia blanca periventricular y subcortical	Aumento difuso de la intensidad de la sustancia blanca periventricular
Anomalía de los ganglios basales	No	No	Compromiso citotóxico gangliobasal y tronco
Hidrocefalia	Hidrocefalia leve	No	Hidrocefalia leve
Calcificaciones intracraneales	Calcificaciones periventriculares	No	No
Aneurismas	No	No	No
Hemorragias	Restos de hemorragias crónicas	Hemorragias intraparenquimatosas y ventricular	Restos de hemosiderina
Isquemia	No	No	No
Otros	Cuerpo calloso reducido de espesor	Cuerpo calloso reducido de espesor	No

tienen una sospecha diagnóstica clara, con lo cual suelen pedirse estudios como exoma, que son estudios amplios y menos dirigidos, para definir diagnóstico. Considerando la evolución multisistémica y el riesgo de complicaciones neurológicas, oftalmológicas, renales y cardiovasculares, se recomienda un seguimiento longitudinal multidisciplinario.<sup>1,7,8</sup>

La identificación y reporte de nuevos casos en Latinoamérica resulta esencial para ampliar el conocimiento del fenotipo en nuestra población, establecer protocolos de seguimiento regionales y contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas. ■

## REFERENCIAS

- Gasparini S, Balestrini S, Saccaro LF, Bacci G, Panichella G, Montomoli M, et al. Multiorgan manifestations of COL4A1 and COL4A2 variants and proposal for a clinical management protocol. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2024;196(4):e32099. doi: 10.1002/ajmg.c.32099.
- Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coor R, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and review of the literature. *Genet Med.* 2015;17(11):843-53. doi: 10.1038/gim.2014.210.
- Wang QH, Zou LP, Zhang MN, Wang YY, Lu Q, Shen YW, et al. Phenotypic characterization of COL4A1-related West syndrome. *Epilepsy Res.* 2020;164:106349. doi: 10.1016/j.eplesyres.2020.106349.
- Zagaglia S, Selch C, Radic Nisevic J, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, et al. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: expanding the spectrum of disease. *Neurology.* 2018;91(22):e2078-88. doi: 10.1212/WNL.0000000000006567.
- Guey S, Hervé D. Main features of COL4A1-COL4A2 related cerebral microangiopathies. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2022;3:100140. doi: 10.1016/j.cccb.2022.100140.
- Plaisier E, Ronco P. COL4A1-Related Disorders. 2009 Jun 25 [Updated 2016 Jul 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. [Consulta: 5 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7046/>
- George E, Vassar R, Mogga A, Li Y, Norton ME, Gano D, et al. Spectrum of Fetal Intraparenchymal Hemorrhage in COL4A1/A2-Related Disorders. *Pediatr Neurol.* 2023;147:63-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.07.008.
- Chaudhari BP, Ho ML. Congenital Brain Malformations: An Integrated Diagnostic Approach. *Semin Pediatr Neurol.* 2022;42:100973. doi: 10.1016/j.spen.2022.100973.