



<https://doi.org/10.15446/cr.v10n2.106619>

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE MUTACIONES EN LOS GENES COL4A1 Y FGB. REPORTE DE CASO

Keywords: Collagen Diseases; Fibrinogen; Mutation; Neurodevelopmental Disorders.

Palabras clave: Enfermedades del colágeno; Fibrinógeno; Mutación; Trastornos del neurodesarrollo.

Gerardo Restrepo-Ramirez

Université de Sherbrooke - Faculté d'éducation -
Département d'études sur l'adaptation scolaire et sociale -
Sherbrooke - Canadá

María Juliana Lenis-Patiño

Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca -
Servicio de Medicina General -
Cali - Colombia

Paola Andrea Acero-Portilla

Universidad CES - Facultad de Medicina -
Departamento de Pediatría - Medellín - Colombia

María José Hernández-Woodbine

Yale University - Norwalk Hospital -
Residencia de Medicina Interna -
California - Estados Unidos

Autor de correspondencia

Gerardo Restrepo-Ramírez. Département d'études sur
l'adaptation scolaire et sociale, Université de
Sherbrooke. Sherbrooke. Canadá.

Correo electrónico: gerardo.restrepo@usherbrooke.ca

RESUMEN

Introducción. El gen *COL4A1* codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo IV, un componente estructural de las membranas basales. Por otro lado, el fibrinógeno es una glicoproteína compleja grande formada por tres pares de cadenas polipeptídicas que juega un papel importante en la hemostasia. Cada uno de estos componentes hacen parte de las membranas de muchos tejidos, incluidos los que se encuentran en ojos, riñones, cerebro, entre otros órganos. Una mutación en estos componentes puede llevar a que los pacientes presenten diversas manifestaciones clínicas.

Presentación del caso. Niña de 11 años que fue remitida al servicio de genética de una institución de cuarto nivel de atención de Cali (Colombia) por presentar manifestaciones neurológicas, renales y oftalmológicas progresivas. Se realizó estudio de secuenciación de exoma individual completo que evidenció dos variantes: una en el gen *COL4A1* (c.2317G>A) reportada como patogénica y otra en el gen *FGB* (c.413C>G) reportada como probablemente patogénica según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics.

Conclusiones. Las manifestaciones clínicas de las mutaciones en los genes *COL4A1* y *FGB* son muy diversas, lo cual puede retrasar el diagnóstico. Si bien no existe un tratamiento puntual para los trastornos causados por estas mutaciones, la preventión de complicaciones y el manejo de los síntomas puede impactar positivamente la calidad de vida de los pacientes, por lo que la divulgación científica respecto a este tema es de gran importancia.

ABSTRACT

Introduction: The *COL4A1* gene encodes the alpha-1 chain of type IV collagen, a structural component of basement membranes. In turn, fibrinogen is a large complex glycoprotein consisting of three pairs of polypeptide chains that plays an important role in hemostasis. All of these components are part of the membranes in many tissues, including those found in the eyes, kidneys, brain, among other organs. A mutation in these components may result in patients presenting with a variety of clinical manifestations.

Case presentation: An 11-year-old female was referred to the genetics service of a quaternary care institution in Cali (Colombia) due to progressive neurological, renal, and ophthalmologic manifestations. A comprehensive exome sequencing study was performed, revealing two variants: one in the *COL4A1* gene (c.2317G>A) reported as pathogenic and another in the *FGB* gene (c.413C>G) reported as probably pathogenic as per the recommendations of the American College of Medical Genetics and Genomics.

Conclusion: The clinical manifestations of *COL4A1* and *FGB* mutations are varied, and this can delay diagnosis. While there is no specific treatment for the disorders caused by these mutations, preventing complications and treating symptoms can positively impact the quality of life of patients. Therefore, scientific dissemination on this subject is essential.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de las mutaciones del gen *COL4A1* son poco frecuentes y clínicamente heterogéneas. Este gen codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo IV, el cual constituye un componente principal de las membranas basales (1). Las manifestaciones clínicas de las mutaciones del gen *COL4A1* son extremadamente diversas y las edades de aparición varían desde el período prenatal hasta la edad adulta tardía, por lo que su incidencia se subestima (2).

Los trastornos primarios relacionados con mutaciones en el gen *COL4A1* incluyen alteraciones de los glomérulos renales, el endotelio vascular y las estructuras oculares; clínicamente, las manifestaciones neurológicas son las más comunes y su espectro varía desde enfermedad cerebrovascular, que puede presentarse como enfermedad de pequeños vasos, hasta hemorragia intraparenquimatosa fatal (2-4). Otras manifestaciones clínicas incluyen retraso en el desarrollo, convulsiones, hemiparesia infantil, discapacidad intelectual, migraña y demencia (5).

La realización de pruebas genéticas para determinar la presencia de mutaciones en el gen *COL4A1* es controversial debido a su naturaleza multisistémica. En la actualidad, no se ha demostrado que ninguna medida terapéutica específica sea eficaz para el manejo de este trastorno genético; por tanto, las intervenciones y los tratamientos están dirigidos a aminorar las manifestaciones clínicas y prevenir complicaciones secundarias (2).

El fibrinógeno es una glucoproteína plasmática hexamérica compuesta por pares de tres cadenas (α , β y γ) que desempeñan un papel esencial en la hemostasia. La conversión del fibrinógeno en fibrina polimérica insoluble proporciona estabilidad estructural, resistencia y superficies adhesivas para el crecimiento de los coágulos sanguíneos. Las enfermedades que afectan al fibrinógeno pueden ser hereditarias o adquiridas. Las deficiencias congénitas de fibrinógeno son trastornos hemorrágicos poco frecuentes caracterizados por una amplia heterogeneidad genética en los genes *FGA*, *FGB* y *FGG*, que codifican las cadenas α , β y γ , respectivamente. Dependiendo del tipo y la ubicación de las mutaciones, los defectos congénitos del fibrinógeno pueden dar lugar a manifestaciones clínicas variables que van desde afecciones asintomáticas hasta hemorragias potencialmente mortales o incluso eventos tromboembólicos (6).

Los pacientes con una variante del gen *FGB*, como la disfibrinogenemia, pueden presentar sintomatología variable. Según Haverkate & Samama (7) se han reportado 250 casos de pacientes con disfibrinogenemia, de los cuales 53% eran asintomáticos, 26% presentaban hemorragias y 21%, trombosis. Los trastornos del fibrinógeno con manifestaciones graves son poco frecuentes; sin embargo, se han reportado datos de pacientes con hemorragia cerebral, hemorragia umbilical, hemorragia musculoesquelética y trastornos en cicatrización (8).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niña de 11 años procedente de Cali (Colombia), quien en 2019 (cuando tenía 9 años) fue remitida al servicio de genética de una institución de cuarto nivel de atención de Cali debido a que fue diagnosticada con diversas patologías (glaucoma, catarata congénita, microcórnea, epilepsia focal, hemiparesia derecha y vejiga neurogénica) y además presentaba episodios de infección urinaria recurrentes y dificultades para alcanzar los hitos del desarrollo esperados para su edad.

La paciente fue producto de un segundo embarazo de 38 semanas de una mujer de 22 años y durante su gestación la madre asistió a un número satisfactorio de controles prenatales. Su peso al nacer fue 3 765g y su talla, 48cm, y dado que tuvo una adecuada adaptación neonatal fue dada de alta de manera oportuna. Como antecedentes de importancia se documentó un episodio de amenaza de parto pretérmino en la semana 25 y una prueba de sangre de inmunoglobinas por tamizaje realizada a los 23 días de nacida para detectar rubeola y que reportó anticuerpos IgG positivos e IgM negativos, lo que sugirió exposición antigua al virus y que la infección estaba superada e inactiva.

A partir de los 4 años la paciente fue llevada a numerosas consultas médicas con diversos especialistas y se le diagnosticaron múltiples patologías (mencionadas anteriormente); además, en algunas ocasiones debió ser hospitalizada. Desde entonces inició seguimiento ambulatorio por las áreas de nefrología, oftalmología, neuropediatría, gastroenterología, ortopedia, psiquiatría y genética. Neuropediatría ordenó tratamiento con levetiracetam (30mg/kg/día vía oral) y sesiones de terapia física, ocupacional y del lenguaje. Nefrología ordenó realizar cateterismos intermitentes y establecer monitoreo continuo de la función renal.

Debido a las numerosas y diversas manifestaciones clínicas, en 2019, cuando tenía 9 años, la paciente fue remitida al servicio de genética de una institución de cuarto nivel de atención de Cali, en donde se le realizó una secuenciación de exoma individual completo que mostró dos variantes genéticas: una en el gen *COL4A1* (c.2317G>A), reportada en bases de datos como patogénica, y otra en el gen *FGB* (c.413C>G), que fue clasificada como probablemente patogénica (Tabla 1) según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (9).

Tabla 1. Secuenciación del exoma completo en paciente reportada.

Gen	Variante genética	Genotipo	Significado clínico
<i>COL4A1</i>	NM_001845.6: c.2317G>A NP_001836.3: p.Gly773Arg	Heterocigosis	Patogénica
<i>FGB</i>	NM_005141.5:c.413C>G NP_005132.2:p.Ser138Cys	Heterocigosis	Probablemente patogénica

Fuente: Elaboración propia.

Teniendo en cuenta estos resultados, se replanteó el origen de las patologías presentadas y se propuso que el espectro clínico era secundario a una condición genética, por lo que para determinar la presencia de mutaciones familiares se ordenó a los padres la realización de pruebas moleculares de los genes alterados (*COL4A1* y *FGB*). Estos estudios se realizaron en 2021 y evidenciaron lo siguiente: en el padre los resultados fueron negativos para las variantes de interés clínico, mientras que en la madre se encontró presente la variante en el gen *FGB* (c.413C>G), aunque no se evidenciaron cambios en el gen *COL4A1* (Tabla 2); es importante mencionar que hasta ese momento la madre no había presentado manifestaciones clínicas relacionadas a la variante reportada. Al no existir otros antecedentes familiares conocidos relacionados con estas mutaciones, se recomendó realizar estudio genético a los hermanos (de 2 y 15 años); sin embargo, para el momento de la realización del presente reporte de caso aún no se contaba con los resultados debido a procesos administrativos por parte de la empresa prestadora de servicios de salud. En la Figura 1 se presenta el árbol genealógico con hallazgos genéticos.

Tabla 2. Estudio molecular realizado a la madre de paciente reportada.

Gen	Variante genética	Genotipo	Significado clínico
<i>FGB</i>	NM_005141.5:c.413C>G NP_005132.2:p.Ser138Cys	Heterocigosis	Probablemente patogénica

Fuente: Elaboración propia.

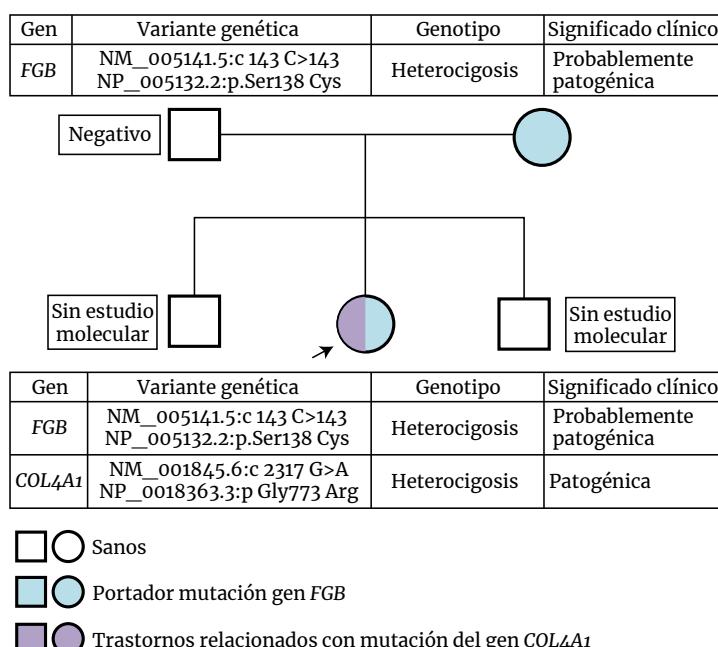


Figura 1. Árbol genealógico con hallazgos genéticos.

Fuente: Elaboración propia con base en los resultados realizados durante el estudio genético.

Según neuropediatría, la paciente era independiente para realizar múltiples tareas de la vida cotidiana, recibiendo educación especial debido a sus trastornos sensorial-visual, cognitivo y del lenguaje, pero a partir del segundo semestre de 2021, a la edad de 11 años, presentó un incremento en su limitación funcional, con regresión progresiva en sus habilidades del lenguaje y motoras (parestesia en miembros inferiores y, posteriormente, hemiparesia derecha e izquierda hasta requerir caminador para movilizarse, con un nivel funcional de III según el sistema de la clasificación de la función motora gruesa - GMFCS).

Debido al deterioro del estado de la paciente, los cuidadores solicitaron valoración por neuropediatría en noviembre de 2021. En dicha consulta la paciente presentaba dificultad para la bipedestación y marcha con gran inestabilidad. En el examen físico se evidenció lo siguiente: perímetro cefálico: 55cm (negativo para microcefalia), fuerza en miembro inferior derecho: 3/5, fuerza en miembro superior derecho: 3/5, fuerza en miembro inferior izquierdo: 4/5 y fuerza en miembro superior izquierdo: 5/5 (valoración en escala de Daniels). También se evidenció reflejo rotuliano (ROT) derecho presente, ROT izquierdo disminuido y dispartria. La resonancia magnética cerebral (RMC) de control solicitada por el servicio de genética un mes antes de la valoración por parte del área de neuropediatría mostró hiperintensidades confluentes de la sustancia blanca periventricular sugestivas de hemorragia antigua, además de hipomielinización y quistes aracnoideos ubicados en el lóbulo temporal derecho y en la cisterna magna.

El concepto de neuropediatría fue que estas entidades no podrían ser secundarias a fetopatía por rubeola congénita debido a que la paciente no cumplía con los criterios diagnósticos y no había antecedente de complicaciones perinatales, por lo que se consideró que los hallazgos correspondían a un deterioro por leucoencefalopatía secundaria a microangiopatía asociada a la alteración del fibrinógeno. En consecuencia, el servicio de genética remitió a la paciente a neurología pediátrica y dio recomendaciones de control.

DISCUSIÓN

El gen *COL4A1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q34), consta de 52 exones (1,10-12) y codifica la cadena alfa-1 del colágeno tipo IV, un componente fundamental de las membranas basales ya que les confiere estabilidad (1). Las cadenas alfa de colágeno IV (α_1 a α_6) forman 3 heterotímeros ($\alpha_1\alpha_1\alpha_2$, $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ y $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$) que forman redes de colágeno y son responsables de la resistencia e integridad de la membrana (13-15).

Por su parte, el fibrinógeno es una glucoproteína plasmática que participa en la hemostasia formando el coágulo de fibrina y mediando la agregación plaquetaria (16). Los defectos congénitos del fibrinógeno son trastornos hemorrágicos poco frecuentes con una amplia heterogeneidad genética en los genes *FGA*, *FGB*

(implicado en el presente reporte de caso) y FGG (6). Dependiendo del tipo y lugar de ocurrencia de las mutaciones, los pacientes pueden ser asintomáticos o experimentar diferentes manifestaciones hemorrágicas que varían de leves a catastróficas (6,16), corresponden al 9.3% de los casos de trastornos hemorrágicos raros y son más frecuentes en mujeres que en hombres (6).

Las mutaciones del gen *COL4A1* son en su mayoría mutaciones sin sentido que involucran un residuo de glicina en las regiones traducidas, por lo que la síntesis de proteína es anormal y se produce fragilidad de la pared vascular (17,18). Los trastornos relacionados con mutaciones en el gen *COL4A1* se heredan de manera autosómica dominante y la mayoría de las personas diagnosticadas con estos trastornos tienen un progenitor afectado; se estima que menos del 27% de los casos son causados por una variante patogénica *de novo* (1), tal como sucedió en la paciente del presente caso. Este tipo de trastornos se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y en niños, e incluso se han registrado casos en recién nacidos (19).

Las manifestaciones más frecuentes de las mutaciones en el gen *COL4A1* son las neurológicas, las cuales pueden presentarse como hemorragias prenatales y perinatales, aneurismas congénitos y hemorragias intracerebrales esporádicas o recurrentes que pueden suceder de forma espontánea o por traumatismos y uso de anticoagulantes (20). Otras manifestaciones neurológicas descritas son porencefalía, hemiparesia infantil, retraso en el desarrollo, convulsiones, discapacidad intelectual y deterioro cognitivo (21).

Es importante anotar que, recientemente, las mutaciones en el gen *COL4A1* se han reconocido como causa monogénica de enfermedad cerebral de pequeños vasos, generando mayor susceptibilidad de accidente cerebrovascular isquémico o microhemorragia cerebral (22,23), tal como sucedió en la paciente descrita en este caso.

Adicionalmente, se ha demostrado que el colágeno juega un papel importante en la etiología de la enfermedad cerebrovascular, ya que al haber defectos en la membrana basal los vasos sanguíneos se debilitan y anatómicamente la microvasculatura (conformada por arterias pequeñas, profundas y penetrantes) se vuelve más vulnerable (22,23). En cuanto a las afectaciones oftalmológicas, se han reportado casos de pacientes con catarata, glaucoma de inicio juvenil, tortuosidad arterioral retiniana, y disgenesia del segmento ocular anterior (24). La nefropatía es otra manifestación reportada y su presentación puede incluir hematuria macroscópica y microscópica, quistes renales, insuficiencia renal y agenesia del riñón (25-27).

El amplio espectro de presentaciones clínicas causadas por las mutaciones de los genes *COL4A1* y *FGB*, las cuales pueden generar una alta carga de morbi-mortalidad, explica el deterioro clínico de la paciente del presente caso. En este sentido, el presente caso se considera relevante ya que la paciente presentó varios de los síntomas descritos en la literatura, y además se evidencia la importancia del trabajo conjunto entre las diferentes especialidades dada la complejidad de las manifestaciones clínicas de estas mutaciones.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas asociadas a mutaciones en los genes *COL4A1* (patogénica) y *FGB* (probablemente patogénica) son muy variadas, lo que puede retrasar el diagnóstico. Si bien no existe un tratamiento para los trastornos causados por estas mutaciones, la prevención de complicaciones y el manejo de los síntomas pueden impactar positivamente en la calidad de vida de los pacientes, por lo que la divulgación científica de estos casos es de gran importancia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La familia de la paciente firmó el consentimiento informado autorizando la difusión anónima de caso y sus resultados.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguna declarada por los autores.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca por facilitar el trabajo de los investigadores.

REFERENCIAS

1. Plaisier E, Ronco P. *COL4A1*-Related Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. Seattle: University of Washington; 2016.
2. Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (*COL4A1*) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(1):63-8. <https://doi.org/btw7vc>.
3. 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(26):2687-95. <https://doi.org/d9rm3q>.
4. Labelle-Dumais C, Schuitema V, Hayashi G, Hoff K, Gong W, Dao DQ, et al. *COL4A1* mutations cause neuromuscular disease with tissue-specific mechanistic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2019;104(5):847-60. <https://doi.org/g6m5zh>.
5. Lanfranconi S, Markus HS. *COL4A1* mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke.* 2010;41(8):e513-8. <https://doi.org/ctgq62>.

6. Simurda T, Brunclikova M, Asselta R, Caccia S, Kolkova Z, Loderer D, et al. Genetic Variant in the *FGB* and *FGG* Genes Mapping in the beta and gamma Nodules of the fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4616. <https://doi.org/gjnmvq>.
7. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):151–61. <https://doi.org/nvm8>.
8. Bolton-Maggs P. Trastornos de la coagulación poco comunes, Tratamiento de la Hemofilia No. 39. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2006.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/f7bsfm>.
10. Meuwissen MEC, Halley DJJ, 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(11):843–53. <https://doi.org/gm3dww>.
11. 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(6):569–74. <https://doi.org/fxj437>.
12. Bowcock AM, Hebert JM, Christiano AM, Wijsman E, Cavalli-Sforza LL, Boyd CD. The pro alpha 1 (IV) collagen gene is linked to the D13S3 locus at the distal end of human chromosome 13q. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;45(3–4):234–6. <https://doi.org/fxhjx8>.
13. Parkin JD, San Antonio JD, Pedchenko V, Hudson B, Jensen ST, Savage J. Mapping structural landmarks, ligand binding sites, and missense mutations to the collagen IV heterotrimers predicts major functional domains, novel interactions, and variation in phenotypes in inherited diseases affecting basement membranes. *Hum Mutat.* 2011;32(2):127–43. <https://doi.org/dghckq>.
14. Xiao Q, Jiang Y, Liu Q, Yue J, Liu C, Zhao X, et al. Minor Type IV Collagen α5 Chain Promotes Cancer Progression through Discoidin Domain Receptor-1. *PLoS Genet.* 2015;11(5):e1005249. <https://doi.org/nswn>.
15. Bai X, Dilworth DJ, Weng YC, Gould DB. Developmental distribution of collagen IV isoforms and relevance to ocular diseases. *Matrix Biol.* 2009;28(4):194–201. <https://doi.org/d5hq67>.
16. Asselta R, Duga S, Spena S, Peyvandi F, Castaman G, Malcovati M, et al. Missense or splicing mutation? The case of a fibrinogen βbeta-chain mutation causing severe hypofibrinogenemia. *Blood.* 2004;103(8):3051–4. <https://doi.org/c5bwph>.
17. Temaj G, Telkoparan-Akillilar P, Nuhii N, Chichiarelli S, Saha S, Saso L. Recoding of Nonsense Mutation as a Pharmacological Strategy. *Biomedicines.* 2023;11(3):659. <https://doi.org/g5dnmk>.
18. Li Q, Wang C, Li W, Zhang Z, Wang S, Wupuer A, et al. A novel mutation in *COL4A1* gene in a Chinese family with pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy. *Transl Stroke Res.* 2022;13(2):238–44. <https://doi.org/gp39dd>.
19. Decio A, Tonduti D, Pichieccchio A, Vetro A, Ciccone R, Limongelli I, et al. A novel mutation in *COL4A1* gene: a possible cause of early postnatal cerebrovascular events. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):810–5. <https://doi.org/f663tv>.
20. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. *COL4A1* and *COL4A2* mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R97–110. <https://doi.org/gm3dwz>.
21. 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(22):e2078–88. <https://doi.org/nswx>.
22. John S, Jehi L, Manno EM, Conway DS, Uchino K. *COL4A1* gene mutation—beyond a vascular syndrome. *Seizure.* 2015;31:19–21. <https://doi.org/nsw3>.

23. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, et al. Mutations in *COL4A1* cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*. 2005;308(5725):1167-71. <https://doi.org/d9j3wx>.
24. Sibon I, Coupry I, Menegon P, Bouchet JP, Gorry P, Burgelin I, et al. *COL4A1* mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke. *Ann Neurol*. 2007;62(2):177-84. <https://doi.org/d7ckf6>.
25. Gale DP, Oygar DD, Lin F, Oygar PD, Khan N, Connor TMF, 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(11):1908-14. <https://doi.org/f9czxr>.
26. Corne Le Gall E, Chebib FT, Madsen CD, Senum SR, Heyer CM, Lanpher BC, et al. The value of genetic testing in polycystic kidney diseases illustrated by a family with *PKD2* and *COL4A1* mutations. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):302-8. <https://doi.org/gdzkj2>.
27. Livingston J, Doherty D, Orcesi S, Tonduti D, Piechecchio A, La Piana R, et al. *COL4A1* mutations associated with a characteristic pattern of intracranial calcification. *Neuropediatrics*. 2011;42(6):227-33. <https://doi.org/fcv2kz>.