



## DISORDINI CORRELATI AI GENI *COL4A1* E *COL4A2*

### ALTRI NOMI DELLA MALATTIA

Sindrome *COL4A1/A2*

### GENI RESPONSABILI

*COL4A1*, *COL4A2*

### COME SI TRASMETTE?

Trasmissione autosomica dominante; in alcuni casi la mutazione non è presente nei genitori, ma solo nel soggetto affetto: si parla quindi di mutazione “de novo” e la malattia appare in forma sporadica.

### MECCANISMO DELLA MALATTIA IN PAROLE SEMPLICI

I geni *COL4A1* e *COL4A2* forniscono le istruzioni per produrre due componenti del collagene di tipo IV, una proteina flessibile importante nella struttura di molti tessuti in tutto il corpo. Nello specifico, questi geni producono le catene alfa1 e alfa2 che si combinano tra loro per formare molecole complete di collagene di tipo IV. Queste molecole, a loro volta, si connettono tra loro per formare reti proteiche complesse che sono la componente principale delle membrane basali. Le membrane basali sono sottili strutture che separano e supportano le cellule in molti tessuti; le reti di collagene di tipo IV svolgono un ruolo importante nelle membrane basali praticamente di tutti i tessuti del corpo, in particolare in quelle che circondano i vasi sanguigni. Se i geni *COL4A1* e *COL4A2* sono mutati, le catene alfa1 e alfa2 non vengono prodotte correttamente e, di conseguenza, il collagene di tipo IV risulta alterato; questo impedisce la formazione delle reti proteiche e quindi il corretto sviluppo delle membrane basali, che provoca l'indebolimento dei tessuti che supportano come i piccoli vasi sanguigni del cervello

### COME SI MANIFESTA?

I disordini correlati ai geni *COL4A1* e *COL4A2* sono rari e possono presentarsi a qualsiasi età, dal periodo prenatale all'età adulta. Si caratterizzano per l'occorrenza di danni cerebrali su base vascolare che possono portare alla formazione di una cavità all'interno del cervello, configurando un quadro detto porencefalia, oppure a delle “cicatrici” cerebrali. I bambini con malattia correlata a *COL4A1* presentano spesso crisi epilettiche che esordiscono precocemente, ritardo dello sviluppo e un quadro neuromotorio variabile e dipendente dalla sede e dall'estensione delle lesioni cerebrali. Possono essere presenti anche delle manifestazioni extraneurologiche, in particolare anomalie agli occhi (interessamento dei vasi retinici, anomalie della camera anteriore dell'occhio), crampi muscolari, aumento degli enzimi muscolari (CPK), coinvolgimento dei reni. Seppur raramente, è descritta anche la presenza di cisti epatiche o di anomalie del ritmo cardiaco.

Sul piano clinico, la gravità delle manifestazioni cliniche è molto variabile e va da quadri severi ad insorgenza precoce a casi lievi e paucisintomatici.

### organi che possono essere colpiti

- Sistema nervoso centrale
- Occhi

Centro COALA



- Muscoli
- Reni
- Fegato
- Cuore (anomalie del ritmo)

### COME SI FA LA DIAGNOSI?

Analisi molecolare dei geni *COL4A1* e *COL4A2*

### QUAL E' LA TERAPIA?

La terapia attuale è sintomatica e di supporto, oltre che riabilitativa

### RISORSE ONLINE

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7046/>

- ❖ *Volonghi I, Pezzini A, Del Zotto E, et al. Role of COL4A1 in basement-membrane integrity and cerebral small-vessel disease. The COL4A1 stroke syndrome. Curr Med Chem. 2010;17(13):1317-1324.*
- ❖ *Shah S, Ellard S, Kneen R, et al. Childhood presentation of COL4A1 mutations. Dev Med Child Neurol. 2012;54(6):569-574.*
- ❖ *Labelle-Dumais C, Dilworth DJ, Harrington EP, et al. COL4A1 mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and Walker-Warburg syndrome in humans. PLoS Genet. 2011;7(5):e1002062.*
- ❖ *Tonduti D, Pichiecchio A, La Piana R, et al. COL4A1-Related Disease: Raised Creatine Kinase and Cerebral Calcification as Useful Pointers. Neuropediatrics. 2012;43(5):283-288.*
- ❖ *Livingston J, Doherty D, Orcesi S, et al. COL4A1 mutations associated with a characteristic pattern of intracranial calcification. Neuropediatrics. 2011;42(6):227-233.*
- ❖ *Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, 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):843-853.*