

Considerazioni cliniche sulla SINDROME PURA



purasyndrome.org

Conoscenze cliniche attuali, indicazioni assistenziali e l'ecosistema in evoluzione della ricerca su PURA

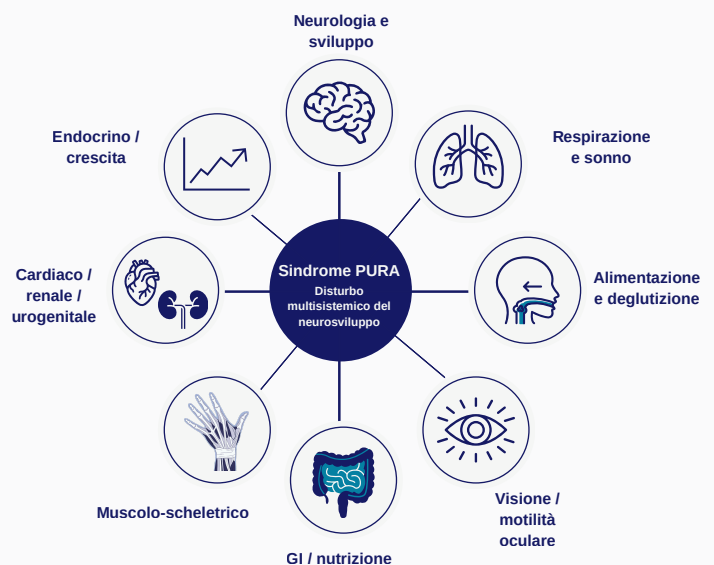
Preparato dalla PURA Syndrome Foundation sulla base delle risorse della Fondazione e del capitolo GeneReviews · Tradotto dall'edizione inglese ·

Aggiornato a ottobre 2026

Che cos'è la sindrome PURA?

La sindrome PURA (OMIM #616158) è causata da varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche nel gene **PURA**, sebbene la classificazione come variante di significato incerto (VUS) non ne escluda la rilevanza clinica. L'ereditarietà è **autosomica dominante** e la grande maggioranza dei casi diagnosticati insorge **de novo**. Descritta per la prima volta nella letteratura medica nell'**ottobre 2014**, la sindrome PURA è un disturbo del neurosviluppo, ma il suo impatto clinico va ben oltre il solo ritardo dello sviluppo, con un coinvolgimento riconosciuto di più organi e apparati. L'espressione clinica varia considerevolmente da persona a persona.

Il coinvolgimento riconosciuto può estendersi a più apparati



Come inquadrare la sindrome PURA

Principio 1

Pensare in ottica multisistemica, non solo al ritardo dello sviluppo.

Il coinvolgimento clinico riconosciuto può comprendere manifestazioni neurologiche, respiratorie, alimentari/deglutitorie, del sonno, oftalmologiche, muscolo-scheletriche, gastrointestinali, urogenitali, cardiache ed endocrine. *La prevalenza varia ampiamente tra i diversi apparati.*

Principio 2

Caratterizzare con attenzione gli eventi neurologici.

L'epilessia è frequente nella sindrome PURA e può esordire in qualsiasi momento fino all'adolescenza, ma sono ben descritti anche movimenti non epilettici e fenomeni parossistici. Prima di attribuire un evento all'una o all'altra categoria si raccomanda una valutazione neurologica formale, con EEG o video-EEG quando indicato.

Principio 3

Pensare in prospettiva longitudinale.

La diagnosi genetica è l'inizio della caratterizzazione clinica, non la fine. Manifestazioni, bisogni e complicanze possono cambiare con l'età e non esistono ancora linee guida formali che definiscano il decorso lungo l'intero arco della vita.

Indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, la sorveglianza longitudinale è essenziale.

Principio 4

Attendersi eterogeneità.

Capacità comunicative e intellettive, mobilità, carico di crisi epilettiche, coinvolgimento respiratorio e necessità alimentari variano notevolmente da individuo a individuo, anche tra persone con la stessa variante genetica. La letteratura medica non riflette ancora l'ampia variabilità di gravità e sintomi osservata nella comunità PURA.

Non esiste un unico fenotipo PURA.



PURA Syndrome
FOUNDATION
purasyndrome.org

Aspetti clinici riconosciuti

Neurologia e sviluppo

- **Ipotonia** (molto frequente, spesso dalla nascita)
- **Ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva** (quasi universale, di gravità variabile)
- **Epilessia** (circa la metà; rischio elevato nel corso della vita)
- **Movimenti non epilettici** (trasalimento esagerato, distonia, discinesia)
- **Compromissione della comunicazione** (molti non verbali; CAA precoce)
- Il fenotipo tonico/motorio può modificarsi nel tempo

Respirazione e sonno

- **Apnea neonatale/infantile** e ipoventilazione frequenti, talvolta con necessità di supporto respiratorio temporaneo.
 - Di solito migliora dopo il primo anno, ma può ripresentarsi durante le malattie intercorrenti
- **Ipersonnia** e disturbi respiratori nel sonno frequentemente riportati

Alimentazione e tratto GI

- **Difficoltà alimentari** molto frequenti nella prima infanzia.
- **Disfagia** spesso persistente.
- Rischio di aspirazione da ipotonia e disfunzione della deglutizione.
- **MRGE e stipsi** frequentemente riportate.

Visione / Oftalmologia

- **Strabismo** e vizi di refrazione frequenti
- **Nistagmo** e altri movimenti oculari anomali
- **Deficit visivo di origine cerebrale** in una minoranza significativa.

Muscolo-scheletrico

- **Compromissione motoria** da ipotonia
- **Scoliosi** (spesso a esordio adolescenziale, può progredire rapidamente)
- **Displasia o sublussazione dell'anca** (può svilupparsi più tardi, non sempre presente alla nascita)
- **Ridotta densità ossea**, probabilmente sottovalutata.

Altri apparati

- **Anomalie renali/urinarie** non comuni
- **Anomalie genitali maschili**, più spesso criptorchidismo
- **Anomalie cardiache strutturali** (in una minoranza, spesso lievi)
- **Alterazioni endocrine**, tra cui anomalie tiroidee, della tempistica puberale e dell'asse del cortisolo.

Assistenza in acuto e considerazioni ospedaliere

Peggioramento respiratorio durante le malattie

Apnea e ipoventilazione possono ripresentarsi in corso di infezioni, anche dopo la prima infanzia. Monitorare attentamente la respirazione.

Sedazione e anestesia

Ipotonia e ipoventilazione possono aumentare la sensibilità a sedativi e oppioidi; monitorare la respirazione dopo le procedure.

Termoregolazione

Sono riportate ipotermia e instabilità termica; controllare la temperatura corporea centrale nei pazienti in fase acuta.

Aspirazione

Disfagia e ipotonia aumentano il rischio di aspirazione; considerare la polmonite ab ingestis in ogni peggioramento respiratorio.

Crisi epilettiche vs eventi non epilettici

I movimenti parossistici sono frequenti e possono simulare crisi epilettiche; confermare con EEG prima di intensificare la terapia anticrisi.

I caregiver conoscono lo stato di base

Molti pazienti non sono verbali. I caregiver sono la fonte migliore sullo stato di base e sui primi segni di malattia.



NOTA: Questa risorsa non sostituisce l'assistenza medica individualizzata. Attualmente non esistono linee guida cliniche di consenso formali per i disturbi del neurosviluppo correlati a PURA; le raccomandazioni riportate riflettono la letteratura pubblicata e l'esperienza clinica degli esperti.

Sorveglianza clinica — Cosa rivalutare nel tempo

Alla diagnosi — Valutazione iniziale

Ambito	Valutazione raccomandata
☐ Sviluppo	Valutazione formale dello sviluppo, se non già eseguita
☐ Crisi epilettiche	EEG in caso di sospette crisi epilettiche; distinguerle dai movimenti simil-epilettici e dal trasalimento esagerato
☐ Neuroimaging	RM, in particolare in presenza di crisi epilettiche, apnee o disturbi visivi accertati o sospetti
☐ Visione	Esame oculistico completo, eventualmente con indagini elettrofisiologiche
☐ Sonno e respirazione	Polisonnografia, in particolare se si sospettano apnee centrali o ostruttive
☐ Alimentazione e tratto GI	Valutazione formale della deglutizione per sicurezza e rischio di aspirazione; valutare la presenza di stipsi
☐ Cuore e reni	Ecografia di base per escludere malformazioni congenite (che sembrano poco comuni)
☐ Ortopedia	Valutare displasia dell'anca e scoliosi
☐ Salute ossea	Dosaggio della vitamina D; densitometria ossea se paziente più grande e non deambulante, in terapia anticrisi a lungo termine o dopo una frattura a bassa energia

Nel tempo — Follow-up a lungo termine

Ambito	Valutazione raccomandata
☐ Sviluppo	Follow-up regolare con un pediatra dello sviluppo
☐ Crisi epilettiche	Eventi nuovi o modificati; EEG in caso di sospette crisi. L'epilessia farmacoresistente è frequente.
☐ Sonno e respirazione	Apnee, ipersonnia, disturbi del sonno
☐ Alimentazione e tratto GI	Disturbi della deglutizione, rischio di aspirazione, stipsi
☐ Crescita e nutrizione	Andamento del peso e della crescita
☐ Visione	Controlli oculistici regolari
☐ Comunicazione	Supporto logopedico e del linguaggio; rivalutare i bisogni di CAA (la comprensione è spesso superiore alla produzione)
☐ Funzione motoria	Fisioterapia e terapia occupazionale secondo necessità
☐ Ortopedia	Displasia dell'anca e scoliosi, almeno una volta all'anno
☐ Salute ossea	Vitamina D; età ossea; densitometria ossea se compaiono fattori di rischio
☐ Pubertà ed endocrino	Pubertà precoce o ritardata
☐ Comportamento e sensorialità	Ansia, autolesionismo, ipersensibilità sensoriali
☐ Termoregolazione	Ipotermia o instabilità termica

Consulenza genetica — Dopo una diagnosi di PURA

La maggior parte dei casi di sindrome PURA è *de novo*. Il rischio di ricorrenza nelle gravidanze future non è nullo, per la possibilità di un mosaicismo gonadico (germinale) parentale; tale rischio potrebbe essere leggermente più elevato rispetto alle tipiche condizioni *de novo*, poiché le varianti PURA con perdita di funzione sembrano conferire un vantaggio selettivo di crescita nelle cellule germinali. *È importante sottolineare che, pur trattandosi di una possibilità bassa, non è stata un'osservazione comune nella popolazione.* Il test genetico dei genitori può aiutare a precisare tale rischio per la singola famiglia.

La sindrome PURA (una variante intragenica di PURA) va distinta dalla sindrome da microdelezione 5q31.3, correlata e in genere più grave (una delezione cromosomica più ampia che coinvolge PURA e spesso geni contigui). Le due condizioni richiedono una consulenza diversa. Al momento non è definita alcuna correlazione genotipo-fenotipo.

La sola diagnosi genetica non predice il potenziale massimo di sviluppo del singolo bambino; per ogni famiglia si raccomanda il collegamento con l'assistenza multidisciplinare, i professionisti di genetica, il gruppo di supporto dei genitori PURA e le risorse della Fondazione.

Restano domande importanti

La sindrome PURA è stata riconosciuta solo nell'ultimo decennio e i dati longitudinali completi sulla storia naturale sono ancora in fase di raccolta.

Tra le domande aperte:

- Come si presenta il fenotipo nell'intero arco della vita, inclusa l'età adulta?
- Come cambiano le manifestazioni con l'età?
- Quali caratteristiche sono associate a specifici tipi di variante?
- Quali misure cliniche o biomarcatori sono abbastanza sensibili da rilevare cambiamenti significativi?
- Quali intervalli di screening sono più appropriati per ciascun apparato?
- Quali interventi migliorano più efficacemente la funzione e la qualità di vita?
- Quali esiti sarebbero significativi in un futuro studio clinico?



NOTA: Una documentazione dettagliata e strutturata nella cartella clinica elettronica non serve solo all'assistenza del singolo paziente. La sindrome PURA è così rara che ogni visita ben documentata diventa un dato utile per l'intero campo: note cliniche accurate oggi alimentano direttamente la ricerca sulla storia naturale, i registri e il futuro sviluppo di trattamenti su cui pazienti e famiglie contano per domani.

L'evoluzione del campo

2014 — La sindrome PURA viene descritta nella letteratura medica come disturbo genetico distinto.

2015 — Le famiglie iniziano a mettersi in contatto a livello internazionale; nasce una comunità online guidata dai genitori.

2016 — Viene formalmente costituita la PURA Syndrome Foundation, organizzazione non profit 501(c)(3), guidata da un consiglio direttivo internazionale di volontari.

2017–oggi — La letteratura clinica e molecolare si amplia rapidamente; GeneReviews pubblica e aggiorna periodicamente un capitolo di riferimento clinico dedicato.

Oggi — A ottobre 2026 sono note alla comunità PURA globale meno di 900 persone. Il campo dispone ora di un Registro globale dei pazienti rilanciato, di una rete attiva di biobanche negli Stati Uniti, in Germania e in Australia e di un Disease Concept Model (modello concettuale di malattia) in fase di sviluppo, tutti finalizzati a migliorare l'assistenza e a preparare il futuro sviluppo terapeutico.

La missione della PURA Syndrome Foundation è sostenere e promuovere la ricerca, sensibilizzare l'opinione pubblica e connettere, informare, servire e dare forza alle famiglie colpite dalla sindrome PURA in tutto il mondo.

Costruire l'ecosistema medico e di ricerca PURA

Pazienti e famiglie contribuiscono al **Registro globale dei pazienti**, gestito in collaborazione con COMBINEDBrain sulla piattaforma Matrix. Il Clinical Research ID (CRID), un identificativo gratuito e de-identificato, collega i dati dei pazienti tra studi diversi, così che le informazioni condivise una sola volta possano sostenere molti progetti di ricerca. Il registro opera insieme a una **rete internazionale di biobanche**, già attiva negli Stati Uniti, in Germania e in Australia.

Parallelamente, con COMBINEDBrain è in fase di sviluppo un **Disease Concept Model** (modello concettuale di malattia), che collegherà la biologia di PURA agli esiti più rilevanti per pazienti e famiglie; la pubblicazione è prevista per la fine del 2027.

Gli obiettivi a lungo termine di queste iniziative sono una storia naturale meglio definita, misure di esito e biomarcatori clinicamente significativi, indicazioni cliniche migliori e la preparazione ai futuri studi clinici.

Come possono contribuire i clinici

- Incoraggiare i caregiver a iscriversi al registro dei pazienti: la vostra raccomandazione ha peso per le famiglie e ogni nuovo partecipante rafforza i dati.
- Documentare in modo accurato nella cartella clinica, registrando la diagnosi come sindrome PURA (OMIM #616158); un codice ICD dedicato è ancora in fase di definizione. Il registro contiene attualmente solo dati riferiti dai caregiver. Per colmare questa lacuna, una prossima collaborazione con Citizen Health condurrà uno studio di storia naturale basato sulle cartelle cliniche elettroniche. Le vostre note cliniche saranno una fonte di dati centrale per questo studio: una documentazione dettagliata di sintomi, reperti e cambiamenti nel tempo determina direttamente ciò che impareremo sulla sindrome PURA.

Attualmente non è disponibile alcuna terapia specifica per PURA e la gestione resta di supporto.

Conoscete una risorsa da condividere? Se conoscete risorse specifiche per il vostro Paese utili alle famiglie PURA, come centri specialistici, organizzazioni di supporto o servizi locali da aggiungere al nostro sito web, contattateci all'indirizzo science@pura-syndrome.org.

Connettersi e contribuire

ELENCO GLOBALE DEI CLINICI



Siete clinici con esperienza nella cura di persone con sindrome PURA?

Aiutate le famiglie e gli altri clinici a mettersi in contatto con professionisti esperti.

Per segnalare un clinico da includere, scrivete a info@pura-syndrome.org.

L'elenco dei clinici ha scopo informativo e non costituisce un'approvazione da parte della PURA Syndrome Foundation.

REGISTRO DEI PAZIENTI



Iscrivetevi al Registro dei pazienti PURA.

La partecipazione sostiene la ricerca sulla storia naturale, la scoperta di biomarcatori, la preparazione agli studi clinici e il futuro sviluppo di trattamenti.

Informatevi sui prossimi eventi COMBINEDBrain Roadshow per assistenza all'iscrizione in presenza e per la donazione di campioni biologici negli Stati Uniti.

Domande? science@pura-syndrome.org

COMUNITÀ PURA DI GENITORI E CAREGIVER

Genitori e caregiver possono entrare in contatto con la comunità PURA internazionale per ricevere supporto tra pari, condividere esperienze e restare aggiornati.

facebook.com/groups/PURA.Tribe

Scrivete a families@pura-syndrome.org per assistenza nell'iscrizione.

PURA Syndrome Foundation — purasyndrome.org — Scopri di più sulla sindrome PURA.

Bibliografia essenziale

1. Reijnders MRF, Leventer RJ, Lee BH, Baralle D, et al. PURA-Related Neurodevelopmental Disorders. GeneReviews, initial posting April 27, 2017, last updated March 25, 2026.
2. Hunt D, Leventer RJ, Simons C, Taft R, Swoboda KJ, Gawne-Cain M, et al. Whole exome sequencing in family trios reveals de novo mutations in PURA as a cause of severe neurodevelopmental delay and learning disability. J Med Genet. 2014;51(12):806-813.
3. Lalani SR, Zhang J, Schaaf CP, Brown CW, Magoulas P, Tsai ACH, et al. Mutations in PURA cause profound neonatal hypotonia, seizures, and encephalopathy in 5q31.3 microdeletion syndrome. Am J Hum Genet. 2014;95(5):579-583.
4. Taniguchi N, Watanuki K, Nakato D, Takenouchi T, Kosaki K, Koga H. PURA-related neurodevelopmental disorders: a systematic review on genotype-phenotype correlations. J Med Genet. 2025;62(3):191-198.

Avvertenza medica

Questa risorsa ha finalità educative e non sostituisce una consulenza medica individualizzata. L'assistenza clinica deve essere guidata da professionisti sanitari qualificati e dalle esigenze del singolo paziente.