



Síndrome Pura: reporte de dos casos y revisión de la literatura



Juan Esteban Tafur Delgado¹, Alba Lucía Vellojín Olivares², Carmen Baez de Ulloa³, Eva Pérez A.⁴.

¹ Residente de pediatría de tercer año de la Universidad del Sinú, Colombia
² Residente de pediatría de segundo año de la Universidad del Sinú, Colombia
³ Neuróloga pediatra del Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá
⁴ Neuróloga pediatra del Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá

INTRODUCCIÓN

El Síndrome PURA es una condición autosómica dominante poco común (1), causada por variantes patógenas heterocigotas de novo en el gen de la proteína de unión a elementos ricos en purina A (PURA) (1,2), que se localiza en el cromosoma 5 banda q31 (1). Este gen de un solo exón codifica una proteína multifuncional conocida como Pur-alfa la cual pertenece a la familia Pur, que se encuentra compuesta por cuatro integrantes: Pur-alfa, Pur-beta y dos formas de Pur-gamma (3,4).

Es una proteína de unión a ADN y ARN que desempeña un papel fundamental en la proliferación celular, así como en la maduración de dendritas y la transmisión de la sinapsis (1,5). Su alteración se asocia con un espectro grande de fenotipos que afectan el neurodesarrollo de los pacientes, evidenciando manifestaciones comunes como apneas, hipotonía, dificultad para la alimentación, hipotermia, somnolencia, crisis y discapacidad intelectual con retraso en el lenguaje.

Caso 1

Preescolar masculino de 5 años, hijo de madre de 19 años, segundigestante. Embarazo normoevolutivo. Nació por cesárea por inducción fallida a las 38 semanas. Peso al nacer 3.680 gr, talla: 51 cm, perímetro cefálico: 35 cm. A las 22 horas de vida, presentó varios eventos convulsivos dados por hipotonía generalizada, cianosis peribucal y bradicardia de aproximadamente 2 minutos de duración, por lo que ameritó hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal en donde estuvo intubado durante tres días. El electroencefalograma (EEG), el ultrasonido y la tomografía cerebrales sin contraste fueron normales y fue egresado a los 55 días para manejo ambulatorio con levetiracetam.

Al año de vida, presentó espasmos epilépticos de difícil manejo predominantemente al inicio del sueño o al despertar. Los EEG se caracterizaron por no reconocerse grafoelementos de sueño, ritmo de fondo lento, brotes de polipuntas, punta onda de aproximadamente un segundo de duración, y luego ritmos lentos (Imagen 1). Genéticamente, se confirmó el diagnóstico de Síndrome Pura, variante (deleción) patogénica en heterocigosis (Imagen 2). Su madre fue negativa para esta mutación. No se testeó al padre, pero este tenía historia de epilepsia. A los cinco años, el niño presentó un cuadro infeccioso de vías respiratorias y una miocardiopatía hipertrófica severa, motivo por el cual falleció.



Imagen 1. **Caso 1.**

DISCUSIÓN

El Síndrome Pura representa un gran desafío médico, por lo que es necesario conocer su presentación clínica para poder diagnosticarlo de forma oportuna. Hubo similitudes en nuestros pacientes, tales como alteración del estado neurológico, la cianosis peribucal y la bradicardia. Además, presentaron hipotonía e hipersomnolencia, descritas en el 66% y 97% respectivamente, de las series de casos reportados (1,13). Las crisis convulsivas suelen presentarse hasta en el 50% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome PURA (15) caracterizándose por la presencia de estados refractarios al manejo médico, lo cual ha sido evidenciado en los pacientes aquí comentados. El análisis de la secuencia del exoma completo es parte fundamental del proceso diagnóstico, y fue este el método empleado en la confirmación médica en nuestros pacientes. En el electroencefalograma se observan trazados anormales descritos como polipuntas, punta onda y lentitud del ritmo de fondo; siendo estos los hallazgos encontrados.

No hay lustros que especifiquen de manera certera el porcentaje exacto de mortalidad, sin embargo, en los dos casos clínicos aquí comentados, el desenlace fue lamentablemente fatal. Tampoco existen datos suficientes en la literatura que se enfoquen en el riesgo de infecciones, por lo que, teniendo en cuenta que la causa principal de muerte en nuestros casos fue la infección de las vías respiratorias, consideramos que se crea un interrogante interesante para el desarrollo de futuras investigaciones clínicas.

BIBLIOGRAFIA

1, Nogueira M, Melo C, Grangeia A, Magalhães T, Sares C, Dias R, et al. Síndrome PURA en una niña con retraso grave del desarrollo: un diagnóstico desafiante. Revista de Neurología [Internet]. 2022;74(05):170. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2021068>
2, Molitor L, Bacher S, Burczyk S, Niessing D. The Molecular Function of PURA and Its Implications in Neurological Diseases. Vol. 12, Frontiers in Genetics. Frontiers Media S.A.; 2021.
3, Daniel DC, Johnson EM. PURA, the gene encoding Pur-alpha, member of an ancient nucleic acid-binding protein family with mammalian neurological functions. Vol. 643, Gene. Elsevier B.V.; 2018. p. 133–43.
4, Mayorga L, Gamboni B, Mampel A, Roqué M. A frame-shift deletion in the PURA gene associates with a new clinical finding: Hypoglycorrhachia. Is GLUT1 a new PURA target? Molecular Genetics and Metabolism. 2018 Mar 1;123(3):331–6.
5, Lin SJ, Lin YF, Tsai CH, Huang CH, Ho F, Tsai SF, et al. Complex Movement Disorders in a Boy with PURA Syndrome. Movement Disorders Clinical Practice. 2021 Oct 1;8(7):1137–9.
6, 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. American Journal of Human Genetics. 2014;95(5):579–83.
7, Johannesen KM, Gardella E, Gjerulfsen CE, Bayat A, Rouhl RPW, Reijnders M, et al. PURA-Related Developmental and Epileptic Encephalopathy Phenotypic and Genotypic Spectrum. Neurology: Genetics. 2021 Dec 15;7(6).
8, Lee BH, Reijnders MRF, Abubakare O, Tuttle E, Lape B, Minks KQ, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotype of PURA syndrome. American Journal of Medical Genetics, Part A. 2018 Jan 1;176(1):56–67.
9, Daniel DC, Johnson EM. PURA, the gene encoding Pur-alpha, member of an ancient nucleic acid-binding protein family with mammalian neurological functions. Vol. 643, Gene. Elsevier B.V.; 2018. p. 133–43.
10, Rezkalla J, von Wald T, Hansen KA. Premature Thelarche and the PURA Syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2017 Jun 1;129(6):1037–9.

Imagen 2. **Caso 1.**

Summary

Positive result. Pathogenic variant identified in PURA.
One Pathogenic variant identified in DIAPH1.
Variants of Uncertain Significance identified in ARHGEF15, MTOR, SCN5A and WWOX.

Caso 2

Lactante menor de 1 mes y 28 días, producto de madre de 36 años, segundigestante. El embarazo fue controlado en 7 oportunidades y nació por cesárea por antecedente de cesárea anterior. Peso al nacer: 2.640 gr, talla: 48 cm, perímetro cefálico: 34 cm, APGAR 9 y 9 al minuto y a los 5 minutos respectivamente.

A las tres semanas de vida, presentó episodios de llanto, hipotonía generalizada, cianosis peribucal, palidez cutánea, bradicardia y desaturación, con una duración de aproximadamente 2 minutos. Era notable el retraso global en el neurodesarrollo. Se realizó un primer EEG que mostró actividad epileptiforme generalizada. Es así, como se le inició abordaje para epilepsia con levetiracetam, sin lograr un efectivo control de las crisis. Luego, se agregaron diversos fármacos al manejo médico como clonazepam y fenobarbital debido a las crisis frecuentes y de difícil manejo.El paciente estuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos, debido a un estatus epiléptico, requiriendo IOT. Se le realizó una resonancia magnética cerebral que fue normal. En el panel de epilepsia reportó una probable mutación en el gen PURA. Posteriormente, se confirmó el diagnóstico mediante un genoma donde se encontró una heterocigosis en el gen PURA (Imagen 1). El paciente quedó dependiente del ventilador mecánico y los EEG siempre mostraron el mismo patrón con ritmo de base lento, con amplitudes de 150-200 mV, y con actividad epileptiforme hemisférica izquierda frecuente, con puntas ondas agudas y complejos punta-onda (Imagen 2). Al año de vida, el paciente falleció, debido a un cuadro infeccioso respiratorio.

Imagen 1. **Caso 2.**

RESUMEN DE RESULTADOS

VARIANTES DE SECUENCIA							
GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
PURA	NM_005859.4:c.672G>C	p.Leu224Phe	N/A	heterocigota	PolyPhen: Benigna Align+GVGD: C15 SIFT: tolerada MutationTaster: Deletérea Conservación_nt: N/A Conservación_aa: N/A	gnomAD: N/A ESP: N/A 1000 G: N/A CentoMD: N/A	missense Significado incierto (clase 3)

Anotación de la variante en base a OTFA (utilizando VEP v94). * AlignGVD: C0: menor probabilidad de interferir con la función. C65: mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Ada y RF scores. ** Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentoMD6 (última versión disponible). *** En base a las recomendaciones de la ACMG.

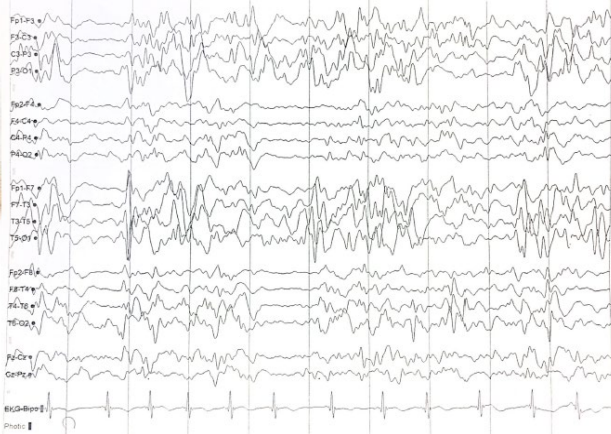


Imagen 2. **Caso 2.**