

MATERIAL SUPLEMENTARIO**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS****1- Síndromes de sobrecrecimiento asociados a mutaciones en *PIK3CA* (PROS)³**

Criterios generales:

- Congénito.
- Hipercrecimiento en mosaico y esporádico.
- Mutación del gen *PIK3CA*.

Categoría A:

- Hipercrecimiento: adiposo, músculo, nervio, esquelético.
- Malformación vascular: capilar-venoso-linfático-arteriovenoso.
- Nevo epidérmico.

Categoría B:

- Malformación linfática aislada.
- Macroactilia aislada o hipercrecimiento de manos y pies.
- Hipercrecimiento tejido adiposo tronco.
- Hemimegalencefalia, displasia cortical focal.
- Nevo epidérmico.
- Queratosis seborreica.
- Queratosis liquenoide benigna.

Se requiere cumplir los criterios generales y 2 síntomas de la categoría A o 1 de la categoría B. Si solo cumple 1 de la categoría B, este debe ser congénito o de inicio en la primera infancia.

2- Síndrome de Proteus (*AKT1*)⁵

Criterios generales (TODOS): lesiones con distribución en mosaico + curso progresivo + caso esporádico

| Criterios clínicos POSITIVOS | Criterios clínicos NEGATIVOS |
|--|---|
| Nevo del tejido conectivo, cerebriforme | 5 pts. |
| Hipercrecimiento asimétrico y desproporcionado (que involucre 1 o más): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Miembros • Hiperostosis de cráneo • Hiperostosis del conducto auditivo externo • Hiperostosis de costillas/megaespondilodisplasia/escoliosis | Hipercrecimiento extracraneano significativo prenatal -5 pts |
| Hipercrecimiento de órganos/vísceras (2 o más): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central • Urogenital • Ojo • Bazo • Riñón • Hígado • Amígdalas/adenoides • Lengua/encías | Hipercrecimiento en globo -5 pts |
| Quistes o bullas pulmonares | 2 pts. |

Desregulación del tejido adiposo (1 o más):

- Lipomas
- Lipodistrofia 2 ptos.
- Lipoma miocárdico septal .

Nevo epidérmico verrucoso lineal 2 ptos.

Malformación vascular (1 o más):

- Malformación capilar
 - Malformación venosa 2 ptos.
 - Malformación linfática
-

Tumores específicos:

- Cistoadenoma genitourinario en mujeres (<11 años) o
 - Adenoma monomórfico de parótida (<11 años) o 1 pto.
 - Meningioma (subtipos meningotelial y transicional) o
 - Cistoadenomas o cistoadenocarcinomas testiculares
-

Puntaje:

≥ 10 puntos + variante patogénica AKT1 en mosaico → síndrome de Proteus

≥ 15 puntos +/- variante patogénica AKT1 en mosaico → síndrome de Proteus

2-9 puntos → AROS (*AKT1 related overgrowth spectrum*)

3- Síndromes de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) y Cowden en niños (*PTEN*)^{6,16}

Macrocefalia (>2 DE) y al menos 1 de los siguientes criterios:

- Autismo o retraso del desarrollo.
- Rasgos dermatológicos que incluyen lipomas, tricolemomas, papilomas orales o mácula en pene.
- Características vasculares: malformaciones arteriovenosas (MAV), hemangiomas.
- Pólipos gastrointestinales.

Además, el cáncer de tiroides de inicio pediátrico y los tumores de células germinales (cáncer testicular y disgerminoma) son asociaciones reconocidas del síndrome de Cowden y deberían provocar la consideración de la prueba *PTEN*.

4- Síndrome CM-AVM1 y Parkes Weber (*RASA 1*)¹⁵

Debe sospecharse en niños que presentan:

- Malformaciones capilares (MC). Generalmente son las siguientes:
 - Lesiones multifocales, atípicas, de color rosa a marrón rojizo, múltiples, pequeñas (1-2 cm de diámetro), redondas a ovaladas, a veces con un halo blanco;
 - Compuesto por capilares dilatados en la dermis papilar.
 - Principalmente localizado en la cara y las extremidades;
 - En combinación con malformaciones arteriovenosas (MAV) o fistulas arteriovenosas (FAV), pero puede ser el único hallazgo.
 - MAV/FAV en tejido blando, hueso y cerebro que pueden estar asociadas con crecimiento excesivo.
 - Síndrome de Parkes Weber, una malformación capilar cutánea asociada con múltiples micro-FAV subyacentes e hipertrofia esquelética y de tejidos blandos de la extremidad afectada.
-