

1ª Guía de Orientación Médica Síndromes PROS

PROS

(PIK3CA Related Overgrowth Spectrum)
(Espectro de sobrecrecimientos
asociados al gen PIK3CA)



AMCME

ASOCIACIÓN MACROCEFALIA
MALFORMACIÓN CAPILAR
ESPAÑA

MACROCEPHALY-CAPILLARY MALFORMATION

<https://amcme.es>
contacto@amcme.es

La 1ª guía de orientación médica de los síndromes Pros, es una traducción al español de una guía de consenso internacional publicada originalmente en inglés en enero 2022 en la revista *Clinical Genetics* (Clin Genet.2022 Jan; 10 1(1):32-47. doi:10.1111/ cge.14027. PMID:34240408).

<https://doi.org/10.1111/cge.14027>

La traducción ha sido realizada por dos de los autores originales de la guía en inglés; la Dr.ª Eulalia Baselga. Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Joan de Déu, Barcelona, España y el Dr. Víctor Martínez-Glez . INGEMM - Instituto de Genética Médica y Molecular (IdiPAZ) Paseo de la Castellana, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), CIBER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. a petición de la asociación M-CM España, uno de los promotores del proyecto.

Declaración de consenso de expertos internacionales acerca del manejo clínico de individuos afectados de trastornos relacionados con PIK3CA

Aceptada y aprobada 2021

Sofia Douzgou^{1,2,3} | Myfanwy Rawson² | Eulalia Baselga⁴ | Moise Danielpour^{5,6} | Laurence Faivre⁷ | Alon Kashanian⁶ | Kim M. Keppler-Noreuil⁸ | Paul Kuentz⁹ | Grazia M. S. Mancini¹⁰ | Marie-Cecile Maniere¹¹ | Victor Martinez-Glez^{12,13,14} | Victoria E. Parker¹⁵ | Robert K. Semple¹⁶ | Siddharth Srivastava¹⁷ | Pierre Vabres⁷ | Marie-Claire Y. De Wit¹⁸ | John M. Graham Jr¹⁹ | Jill Clayton-Smith^{2,3} | Ghayda M. Mirzaa²⁰ | Leslie G. Biesecker²¹

1. Department of Medical Genetics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
2. Manchester Centre for Genomic Medicine, St Mary's Hospital, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, UK
3. Division of Evolution and Genomic Sciences, School of Biological Sciences, University of Manchester, Manchester, UK
4. Department of Dermatology, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain
5. Board of Governors Regenerative Medicine Institute, Cedars-Sinai Medical Centre, Los Angeles, California, USA
6. Department of Neurosurgery, Cedars-Sinai Medical Centre, Los Angeles, California, USA
7. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, Dijon, France
8. Division of Genetics and Metabolism, Department of Paediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, USA
9. Oncobiologie Génétique Bioinformatique PCBio, CHU, Besançon, France
10. Department of Clinical Genetics, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, Netherlands
11. Centre de Référence, Maladies orales et dentaires rares, Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
12. IdiPAZ Research Institute, Madrid, Spain
13. Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), CIBER, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain
14. Institute of Medical and Molecular Genetics (INGEMM), La Paz University Hospital, Madrid, Spain
15. The National Institute for Health Research, Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge, UK
16. Centre for Cardiovascular Science, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
17. Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
18. Department of Child Neurology, Sophia Children's hospital, Erasmus MC University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, Netherlands
19. Department of Paediatrics, Division of Medical Genetics, Cedars Sinai Medical Centre, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA
20. Genetic Medicine, Department of Paediatrics, University of Washington, Seattle, Washington, USA
21. Centre for Precision Health Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

1. INTRODUCCIÓN

Diferentes variantes activadoras del gen PIK3CA producen un espectro fenotípico de trastornos del desarrollo conocido como espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, PROS). 1–10 Las tecnologías de secuenciación profunda han facilitado el desarrollo de test diagnósticos capaces de detectar variantes de ganancia de función relacionadas con PROS. Estas variantes suelen estar ausentes, o presentes en niveles muy bajos, en sangre periférica. Por ello, generalmente suele ser necesario analizar otros tejidos para detectar variantes en mosaico a frecuencias muy bajas. 11–14 Como estas variantes generalmente son promotoras del crecimiento, una mutación postcigótica aleatoria puede dotar a la célula de origen con una ventaja selectiva de crecimiento. Las consecuencias fenotípicas dependen del momento durante el desarrollo embrionario y del lugar (en qué tipo de célula) en el que sucede el evento mutacional, así como de la distribución de las células hijas de la célula mutada y de la capacidad activadora de cada variante.

Estos trastornos caracterizados por mosaicismo son variables en cuanto a naturaleza, extensión, progresión, y severidad clínica. No obstante, el fenotipado profundo ha demostrado que, a pesar de la marcada diversidad, los trastornos relacionados con PIK3CA también se superponen clínicamente. 18,19 Si bien muchos individuos afectados tienen todas las manifestaciones clínicas típicas de entidades previamente consideradas independientes y que ahora están incluidas dentro del amplio espectro PROS, como MCAP o CLOVES, también hay innumerables pacientes que manifiestan solo algunos aspectos de estas entidades, mientras que otros manifiestan atributos de más de una de ellas. Recientemente hemos propuesto un enfoque didáctico para el diagnóstico y la terminología de estas entidades y creemos que esto puede ser igualmente aplicable para PROS. 20

Esta extensa superposición fenotípica justifica un estudio holístico y un manejo médico multidisciplinario guiado por expertos, teniendo en cuenta las herramientas de cribado clínico disponibles en los diversos entornos sanitarios. Dado que el manejo clínico varía considerablemente entre diferentes profesionales, servicios de salud y países, se necesitan guías de manejo globales. 21–23 Además, como la mayoría de estas condiciones son raras, las familias afectadas pueden no tener acceso a la experiencia médica necesaria para abordar los complejos problemas multisistémicos que a menudo se ven en PROS. Grupos de apoyo de pacientes con M-CM/MCAP del Reino Unido, Estados Unidos y España promovieron y financiaron una colaboración internacional para la creación de guías de manejo y seguimiento clínico basadas en la evidencia. 24

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se detallan en la Figura 1. La información contenida en las publicaciones elegidas de la literatura fue enviada a un panel de expertos y evaluada mediante la herramienta AGREE II. 25 A cada experto se le solicitaron recomendaciones de manejo basadas en la evidencia proporcionada, así como recomendaciones provenientes de evidencia adicional de su propio ámbito en caso de considerarse necesario. A los expertos se les permitió abstenerse de puntuar cualquier recomendación fuera de su área de experiencia. Las recomendaciones se recopilaron y debatieron en la reunión de consenso de expertos celebrada en Manchester, Reino Unido, en marzo de 2019.

Tras la reunión de consenso de expertos, se distribuyó al grupo un primer borrador de la declaración de consenso para su revisión. El documento de consenso final se presenta aquí. La mayoría de las recomendaciones presentadas puntuaron “+++” para el acuerdo (> 75% está de acuerdo con la recomendación) y “A” para la evidencia (basado en la evidencia + / - consenso de expertos) (ver la herramienta AGREE II, Figura 1). Las recomendaciones con puntuaciones más bajas se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 1 Clasificación

A. Espectro fenotípico	
Localizado o específico de tejido, OMIM	Multisistémico y con posible afectación cerebral, OMIM
Macroductilia, #155500	Hiperplasia Fibroadiposa/ Hemihiperplasia-Lipomatosis múltiple (FAO/HHML)
Nevus epidérmico, #162900	Síndrome de sobrecrecimiento lipomatosis congénita, Malformaciones vasculares, Nevus epidérmico, escoliosis/alteraciones esqueléticas y espinales (CLOVES), #612918
Queratosis seborreica, #82000	Síndrome de Malformación capilar del labio inferior, malformación linfática de la cara y cuello, asimetría facial y de las extremidades y sobrecrecimiento parcial/generalizado (CLAPO), #613089
Sobrecrecimiento muscular asociado a PIK3CA- con músculos accesorios ectópicos. ⁸	Síndrome de Megalencefalia-Malformación Capilar-Polimicrogiria (MCAP), #602501
Asimetría hemiorofacial con engrosamiento de nervios periféricos y proliferación en bulbo de cebolla perineuromatoso. (Koutlas et al., 2021) ¹⁰	
Lipomatosis facial infiltrativa (FIL) ¹⁵	
Malformaciones linfática (LM) ¹⁶	
Síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), #149000	
B. Manejo ^a	
MCAP (malformación capilar macrocefalia)	PROS no MCAP
Variante activadora <i>PIK3CA</i> en mosaico	Variante activadora <i>PIK3CA</i> en mosaico
MEG y/o PMG	No MEG o PMG o Sx significativa
Sobrecrecimiento fuera del SNC y/o manifestaciones vasculares	Sobrecrecimiento fuera del SNC y manifestaciones vasculares

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; Meg, megalencefalia (ver apéndice); PMG, polimicrogiria; Sx, siringe.

^a Hay algunos individuos con Pros que tiene variantes constitucionales.¹⁷

3. RESULTADOS

3.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y NOMENCLATURA

El término general PROS y los criterios de diagnóstico fueron definidos por Keppler-Noreuil y col. La Tabla 1(B) ejemplifica la distinción que se ha desarrollado para guiar el manejo clínico de estas entidades tras su confirmación molecular. Se han definido dos amplias categorías fenotípicas para aplicar estas directrices de manejo: MCAP y PROS no-MCAP. Cuando se utilice uno de estos términos de aquí en adelante, la recomendación se aplica a esa categoría. Si en su lugar se especifica ‘‘ PROS ‘‘, la recomendación se aplica a ambas categorías.

Es importante señalar que no estamos sugiriendo que estos descriptores reemplacen términos clínicos específicos como CLOVES, sino que se trata de una categorización heurística que consideramos útil para clasificar individuos en grupos para aplicar nuestras recomendaciones de manejo. Valoramos que las familias y los profesionales sanitarios estén preocupados por los cambios en la nomenclatura, pero los conocimientos sobre la patogénesis de la enfermedad obtenidos a partir de los avances en genómica, patología y neurorradiología requieren adaptaciones periódicas. Independientemente de nuestras preferencias, la variación casi continua entre pacientes con PROS, especialmente la asociada a los mosaicismos, nos obliga a adoptar enfoques pragmáticos y reconocemos que estos enfoques pueden evolucionar, y lo harán, con el tiempo.

3.2. ANÁLISIS GENÉTICOS

3.2.1. DISCUSIÓN GENERAL

Establecer un diagnóstico molecular en PROS es importante y aplicar estrategias de manejo en individuos sin un diagnóstico molecular puede ser un desafío. Una confirmación molecular puede guiar el manejo y segui-

miento del paciente, ofrecer nuevos enfoques terapéuticos cuando estén disponibles y permitir estimar el riesgo de recurrencia. Analizar el ADN del tejido afectado con métodos diagnósticos de alta sensibilidad ofrece la mejor oportunidad de detectar variantes somáticas / postcigóticas en PIK3CA.5,12,13

El ADN libre de células (cell-free DNA, cfDNA) se usa ahora de forma rutinaria en Oncología, así como en el análisis de muestras de orina en pacientes con PROS y afectación renal. 26 Sin embargo, en el ámbito de PROS, el rendimiento diagnóstico puede no ser tan alto como en el cáncer puesto que: (a) la probabilidad de que el cfDNA lleve la mutación puede variar dependiendo de aspectos clínicos (por ejemplo, si hay presencia de una malformación vascular). En PROS, probablemente no haya tanta o ninguna neovascularización como en el cáncer; (b) el VAF, es decir, la frecuencia del alelo mutado, puede ser muy bajo en el cfDNA, por lo que para su detección se utiliza ddPCR en lugar de NGS. ddPCR solo puede buscar entorno a cinco variantes a la vez, y por lo tanto su uso se limita a la detección de mutación recurrentes (o para confirmación de variantes detectadas por NGS). Teniendo en cuenta la heterogeneidad alélica de PROS, 13 es esperable obtener resultados falsos negativos; (c) es difícil interpretar la importancia biológica de VAFs muy bajos (0,001%). En general, las pruebas de cfDNA se pueden comparar, por el momento, con las pruebas de sangre o saliva, en contraposición al análisis del tejido afecto: son menos invasivas, pero su rendimiento diagnóstico es menor. Se necesitan más datos sistemáticos para poder realizar cualquier recomendación sobre su uso con fines diagnósticos.

3.2.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Teniendo en cuenta la extensa superposición fenotípica en PROS (Tabla 1), y los diferentes rangos de mosaicismo en los tejidos y las muestras, describimos las siguientes recomendaciones en la Tabla 2.

3.2.3. RECOMENDACIONES PARA MCAP

Es posible detectar variantes patogénicas en sangre periférica o muestras de saliva en algunos individuos. El nivel de mosaicismo en sangre saliva suele ser bajo; por tanto, el rendimiento diagnóstico es menor 5,13 (ver también el Apéndice).

3.2.4. RECOMENDACIONES PARA PROS NO-MCAP

En trastornos muy focales dentro del espectro PROS (por ejemplo en CLOVES, hiperplasia fibroadiposa), las variantes patogénicas son detectables en tejidos afectados con amplios rangos de mosaicismo. Hay evidencia contradictoria acerca de la correlación entre la tasa diagnóstica y las presentaciones localizadas o específicas de tejido. 5,9,12,13 Este problema, sin embargo, podría quedar restringido a ciertos casos de PROS como el sobrecrecimiento muscular relacionado con PIK3CA, debido a la distribución muy restringida del tejido afectado. En tales casos, realizar estudios por NGS después de obtener tejido afectado es la mejor opción (por ejemplo, durante la cirugía de reducción de macrodactilia o de citorreducción de músculos ectópicos accesorios).

3.3. DIAGNÓSTICO PRE- Y PERINATAL

3.3.1. DISCUSIÓN GENERAL

El aumento en el número de personas diagnosticadas ha ampliado nuestro conocimiento sobre la variabilidad y la historia natural de PROS. Mientras que la mayoría de individuos con PROS son diagnosticados al nacer o poco después, se han reportado hallazgos prenatales del Sistema Nervioso Central (SNC) y/o de sobrecrecimiento somático en individuos



Revisión de la literatura

Bases de datos

Pubmed
Resúmenes de congresos
Capítulos de libro

Cronología

Años 2012-2018
Seguimiento; 2019-2021

Términos de búsqueda / (al menos dos)

MCAP
Malformación capilar- Megalencefalia
PIK3CA
PROS
CLOVES
CLAPO
macroactilia
Síndrome de Klippel Trenaunay
Neonatal
Malformación
Crecimiento
Endocrino
Corazón/cardíaco
Vascular
Hueso/Extremidad/articulación
/musculoesquelético
Neurológico/neurodesarrollo
Piel
Neurológico/neurodesarrollo
Autismo
Cerebro
Oolimicrogía
Cognitivo

Proceso para llegar a un consenso para las recomendaciones:

Herramienta AGREE II

Puntaje de acuerdo

- +++ > 75% de acuerdo con la recomendación.
- ++ 50-74% de acuerdo con la recomendación.
- + 25-49% de acuerdo con la recomendación.
- <25% de acuerdo con la recomendación.

Puntaje de evidencia

- A: Basado en la evidencia +/- consenso de expertos
 - B: Basado solo en el consenso y / o mejora práctica clínica
 - C: No evidencia ni consenso/ actualmente no considerado como mejor práctica clínica
- 

Reunión de expertos presencial de 2 días

1 er día. Presentación y discusión liderada por pacientes

2do día: Taller con los expertos

Participación

- 15 clínicos e investigadores con experiencia en PROS
 - 3 representantes de familias, asociaciones de pacientes y grupos de soporte
 - 6 Países: Inglaterra, USA, Francia, España, Holanda, Suiza
- 

Proceso para llegar a un consenso y elaboración del documento

1. Un líder clínico para cada sección presentó una tabla de contenidos para abordar los objetivos de la reunión de consenso vinculados a un área clínica determinada
2. Las recomendaciones preliminares para conseguir unas pautas de manejo uniformes se formularon tras la revisión de la literatura y de las presentaciones anteriores
3. Se propusieron unas recomendaciones que se presentaron, fueron sometidas a debate y se perfeccionaron
4. Cuando hubo diferencias de opinión, se debatieron y se reformularon las recomendaciones
5. Se tuvo en consideración lo siguiente:
 - a. aplicabilidad de la evidencia publicada disponible a esta población de pacientes
 - b. cuán consistente eran las evidencias disponibles
 - c. qué tan factible sería adaptar las recomendaciones a los sistemas de salud y educación en los diferentes países y entornos
 - d. el equilibrio de los riesgos y beneficios de las recomendaciones formuladas
6. Tras la reunión de consenso de expertos, se distribuyó un primer borrador de la declaración de consenso a los miembros del grupo de expertos para su revisión.
7. Correspondencia electrónica de dos años entre los expertos que condujo a la versión final acordada del documento de consenso presentado aquí



afectados. 17,27,28 Sin embargo, el análisis genético prenatal por NGS de variantes de PIK3CA debe tener en cuenta el hecho de que estas patologías son, con frecuencia, mosaicismos que pueden limitar la capacidad de detectar variantes genómicas y de proporcionar información con valor pronóstico.

3.3.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

El PROS debe incluirse como diagnóstico diferencial en los casos de sobrecrecimiento fetal con (a) megalencefalia prenatal; (b) presencia de sobrecrecimiento fibroadiposo; (c) derrame pleural/ascitis fetal. 3,17,27,28

3.4. SOBRECRECIMIENTO SOMÁTICO (CRANEOFACIAL, TRONCO-ESPINAL, EXTREMIDADES)

3.4.1. DISCUSIÓN GENERAL

El sobrecrecimiento en los individuos con PROS es típicamente congénito, estático o progresivo, con manifestaciones que puede incluir dos manifestaciones cualquiera de un amplio espectro, incluyendo: (1) crecimiento adiposo, muscular, nervioso, cerebral o esquelético, (2) malformaciones vasculares y (3) nevus epidérmicos; o tener características aisladas que pueden incluir dos características cualquiera de las siguientes: malformación linfática grande, macrodactilia, sobrecrecimiento adiposo del tronco, hemimegalencefalia, nevus epidérmicos, queratosis seborreicas o queratosis liquenoides benignas.

La lipomatosis infiltrante facial (FIL) es un trastorno congénito que provoca un sobrecrecimiento de un lado de la cara. Couto y col. evaluaron tejidos de tres individuos y detectaron variantes de PIK3CA en cada tipo de tejido y célula analizado con VAF que va desde 1,5% a 53%. El síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) es una malformación vascular de

bajo flujo caracterizada por la tríada de malformación capilar, malformación venosa con o sin malformación linfática y sobrecrecimiento de las extremidades, causado también por variantes activadoras en PIK3CA. 6 Las malformaciones linfáticas (ML) son malformaciones vasculares congénitas no neoplásicas asociadas con un espectro estrecho de variantes activadoras postcigóticas en PIK3CA. Zenner y col. encontraron variantes patogénicas en tejido afecto de ML en 64 individuos (79%) con ML aisladas con VAF que oscilan entre 0,1% y 13%. Luks y col. detectaron variantes somáticas de PIK3CA en individuos con malformaciones linfáticas y otras malformaciones vasculares y sobrecrecimiento: LM aislado (16 de 17), KTS con ML (19 de 21), anomalía vascular fibroadiposa (5 de 8) y síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (31 de 33), siendo cinco las variantes específicas responsables en el 80% de los afectados. El síndrome CLAPO (malformación capilar del labio inferior, malformación linfática predominante en cara y cuello, asimetría y sobrecrecimiento parcial/generalizado) se asocia a variantes activadoras en mosaico de PIK3CA. 7 El sobrecrecimiento muscular excesivo del miembro superior con hipoplasia del dedo índice es un síndrome de sobrecrecimiento causado por una variante somática específica de PIK3CA (c.3140A>G). 8 Estos ejemplos ilustran la variabilidad clínica de PROS y la necesidad de un manejo individualizado basado en la sintomatología.

3.4.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Se recomienda realizar mediciones regulares del crecimiento como parte de una evaluación rutinaria neonatal/pediátrica en todos los pacientes con PROS. La evaluación del crecimiento debe buscar específicamente la asimetría de las piernas, y todos los individuos con discrepancia en la longitud de las piernas deben ser remitidos a un cirujano ortopédico para revisión y manejo. Cabe destacar que la discrepancia en la longitud de piernas puede ser verdadera/anatómica debido al sobrecrecimiento asimétrico de los miembros inferiores, o funcional por afectación de las caderas (por displasia de caderas o contracturas). Si se observa un

crecimiento rápido de un área específica corporal se debe realizar una derivación para considerar técnicas de monitorización adicionales como estudios volumétricos. Se deben considerar estudios de imagen como la angiografía. La derivación con un equipo de nutrición es adecuada en caso de preocupación, especialmente cuando el SNC está involucrado en cualquiera de las tres categorías de PROS.

3.4.3. RECOMENDACIONES PARA MCAP

Las personas con MCAP pueden tener dificultades de alimentación complejas que deberían ser evaluadas y tenidas en cuenta en el seguimiento, especialmente el aumento de peso.

3.4.4. RECOMENDACIONES PARA PROS NO-MCAP

En individuos con PROS no MCAP, el sobrecrecimiento segmentario puede ser extremo, con escasez concomitante de tejido adiposo en áreas sin sobrecrecimiento. Se ha utilizado la liposucción para reducir el crecimiento excesivo de grasa en lugar de realizar resecciones abiertas, sin embargo, sólo disponemos de una evaluación subjetiva de los resultados. Algunos casos se han complicado por exudado de líquido linfático postoperatorio (Biesecker, observaciones no publicadas). La citorreducción quirúrgica es una opción para el sobrecrecimiento localizado, pero la eficacia de la cirugía en la reducción de volumen no está probada. Persisten interrogantes sobre la posibilidad y velocidad de recidiva después de la cirugía. 30

3.5. SOBRECRECIMIENTO O DISPLASIA DEL SNC

3.5.1. DISCUSIÓN GENERAL

En una cohorte de 72 personas con PROS, Mirzaa y col. evidenciaron un rango fenotípico que incluye 2 individuos con megalencefalia no sindrómica, 58 con MCAP, 8 con sobrecrecimiento corporal y malformaciones

Tabla 2 recomendaciones para las pruebas genéticas de PROS

Método	Para el diagnóstico molecular deben utilizarse técnicas optimizadas para la detección de variantes de mosaico de bajo grado. (fracción de alelos de variante baja o VAF, ver también el Apéndice). Dado a que muchas de las variantes que causan PROS están típicamente ausente en sangre periférica, se debe realizar secuenciación de nueva generación (NGS) o reacción en cadena de la polimerasa en gotitas digitales (Droplet digital ddPCR)
Muestras	Lo más óptimo es utilizar los tejidos afectados (por ejemplo obtenidos durante la cirugía de reducción de macrodactilia o de reducción de músculos accesorios ectópicos). Cuando no se dispone de muestras de tejido, se puede utilizar una biopsia del tejido afectado (p. Ej., piel con una malformación vascular, en una región con sobrecrecimiento de tejidos blandos). El ADN debe extraerse sin cultivo celular previo. También es posible realizar pruebas genéticas en muestras antiguas de cirugías previas fijadas con formalina e incluidas en parafina (FFPE) si bien, en este tipo de muestra, el ADN puede degradarse, y se reduce el rendimiento diagnóstico.
Profundidad óptima de la NGS	El número mínimo de veces que se debe determinar una variante depende de la plataforma utilizada y su capacidad para discriminar el ruido de fondo. Por ejemplo, en plataformas NGS basadas en hibridación, un mínimo de 350x y una cobertura media de 500x puede ser suficiente para detectar VAF del 5%. Estos números pueden ser considerablemente más altos en plataformas NGS basadas en amplicones.
Detección de mosaicos de bajo grado	Estudios previos han demostrado que la tasa de detección es inferior los pacientes con afectación muy localizada o limitada a un solo tejido (por ejemplo, macrodactilia aislada). ⁵ En un contexto clínico más adecuado, se deben seleccionar técnicas de diagnóstico capaces de detectar variantes de mosaico con frecuencias alélicas o VAF tan bajas como 5% (0.05), o incluso inferiores al 1% (0.01)
Validación de la variante	Puede ser necesario validar los resultados por métodos ortogonales (p. Ej., Secuenciación Sanger para VAF $\geq 20\%$, pirosecuenciación para VAF $\geq 5\%$ o ddPCR para VAFs $\leq 5\%$) o por un segundo estudio NGS de variantes candidatas en mosaico. Es posible que la validación de variantes no sea necesario cuando la variante candidata se detecte en más de un tejido diferente del mismo paciente (teniendo en cuenta el límite de detección de la técnica). Al validar variantes en <i>PIK3CA</i> , es necesario recordar que los exones 10 a 14 de este gen comparten un 95% de identidad con otra región o pseudogen del genoma ubicado en el cromosoma 22. Por lo tanto, las pruebas de validación deben diseñarse para discriminar la ubicación de estos variantes (p. ej., utilizando una PCR de cadena larga) ⁷
Abordaje de un resultado negativo	Dado que en muchas personas con PROS el mosaicismo es de muy bajo grado es importante ante un resultado negativo reevaluar la calidad de la muestra (por ejemplo, muestras FFPE), el tejido muestreado, el límite de detección de la técnica y el diagnóstico clínico

vasculares sin megalencefalia, 2 individuos con hemi-megalencefalia o megalencefalia displásica y 2 con síndrome de CLOVES. Incluyendo datos publicados con anterioridad, se identificaron 41 variantes de PIK3CA incluyendo 3 hotspots (p.Glu542Lys, p.Glu545Lys, p.His1047Arg), 2 variantes de ganancia de función fuertes (p.Cys420Arg, p.His1047Leu) y 36 moderadas conocidas o presuntas, varias de ellas recurrentes.

5 Este dato evidencia la variabilidad fenotípica y heterogeneidad alélica con respecto al sobrecrecimiento del SNC y displasia en personas con PROS que se beneficiarán de un enfoque clínico coordinado y multidisciplinario adaptado a las necesidades y manifestaciones específicas del individuo.

3.5.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Se debe realizar una resonancia magnética craneal en todas las personas con PROS en presencia de (a) circunferencia occipital-frontal que aumenta rápidamente (OFC) y/o (b) retraso del desarrollo de moderado a severo o discapacidad intelectual (DI) (c) epilepsia o (d) afectación neurológica facial o craneofacial. En todos los individuos con afectación cerebral existe la posibilidad de hidrocefalia que puede deberse a hipertensión venosa/congestión o herniación tonsilar cerebelar (CBTE). La Tabla 3 (A) resume nuestras recomendaciones para la monitorización regular de las personas con PROS con sobrecrecimiento o displasia del SNC, incluyendo las recomendaciones de cuidados críticos (Tabla 3 (B), 6).

3.5.3. RECOMENDACIONES PARA MCAP

En personas con MCAP se recomienda realizar evaluaciones periódicas del desarrollo neurológico durante la infancia, incluyendo la monitorización rutinaria y frecuente del sobrecrecimiento cerebral mediante mediciones seriadas de la circunferencia occipitofrontal (OFC). Idealmente, esto lo debería realizar un mismo operador o ser realizado en el mismo

centro y documentado sobre gráficos de OFC de la población general. La mayoría de las personas con MCAP tienen al nacer OFC que o bien son $>2SD$ por encima de la media o pueden estar dentro del rango normal superior (percentil 96 - 99,6), y que puede progresar rápidamente a OFC por encima de dos desviaciones estándares o más, generalmente dentro de los primeros 1-2 años de vida.

La ventriculomegalia progresiva y la hidrocefalia en estos niños es multifactorial y puede ser el resultado tanto de una hidrocefalia obstructiva como comunicante, especialmente cuando el niño desarrolla una hernia amigdalina cerebelosa con sobrecrecimiento cerebeloso de la fosa posterior. Tomamos con precaución el uso de derivaciones ventriculoperitoneales en pacientes asintomáticos sin ventriculomegalia progresiva. Recomendamos que un neurocirujano pediátrico familiarizado con esta condición esté involucrado en la toma de decisiones y el manejo de la ventriculomegalia en estos niños (ver también Tabla 6 (A)).

Un subconjunto de niños con MCAP tiene malformaciones corticales, siendo la más común la polimicrogiria perisilviana (PMG). La presencia de PMG, en general, aumenta el riesgo de retraso del desarrollo/discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías en el tono muscular. La PMG bilateral perisilviana en concreto puede asociarse con debilidad oromotora que conduce a dificultades de alimentación, deglución y lenguaje expresivo. Datos anecdóticos sugieren que los niños más pequeños con PMG (específicamente de la región frontal) tienen hipotonía, no son espásticos y pueden tener problemas pseudobulbares, mientras que los niños mayores pueden tener espasticidad además de problemas pseudobulbares, aunque la frecuencia de estas complicaciones en MCAP específicamente, y PROS en general, queda por determinar. 31–37

La malformación de Chiari y la siringohidromielia son características conocidas de MCAP, pero los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que si la siringomielia no se detecta o no se trata en MCAP, puede desarrollarse relativamente rápido en el transcurso de 2 a 3 años,

Table 3. PROS recomendaciones de cuidado crítico	
A. Recomendaciones de seguimiento y monitorización para sobrecrecimiento o displasia del SNC	
Del nacimiento hasta los 8 años	RM craneal cada 6 meses durante 2 años y luego anualmente hasta los 8 años para monitorear específicamente la ventriculomegalia / hidrocefalia progresiva y las malformaciones de Chiari o ectopia / hernia de amígdalas cerebelosas. Las resonancias magnéticas cerebrales pueden requerir sedación en los niños y la relación riesgo / beneficio debe sopesarse de forma individual. Se puede hacer una excepción para los niños mayores de 4 años que son asintomáticos o no tienen signos que sugieran un aumento de la presión intracraneal o malformación de Chiari y cuyos perímetros craneales son más o menos paralelos a la curva de crecimiento estándar (aunque grande). En tales casos, recomendamos un seguimiento anual con un neurólogo pediátrico para un control de rutina.
Si un individuo se diagnostica entre los 2 y los 8 años	Se recomienda una resonancia magnética cerebral de referencia en el momento del diagnóstico con resonancias magnéticas anuales para monitorear la ventriculomegalia / hidrocefalia progresiva y la ectopia / hernia de amígdalas cerebelosas. Además, se debe considerar una resonancia magnética del cerebro si la trayectoria de crecimiento de la cabeza se acelera rápidamente (por ejemplo, aumentando los percentiles de perímetro craneal en la tabla de crecimiento).
Niños con ventriculomegalia y/o ectopia/herniación de amígdalas cerebelosas	Debe ser referido para evaluación neuroquirúrgica, manejo y monitoreo de progresión. La decisión de una intervención neuroquirúrgica, incluida la colocación de una derivación ventriculoperitoneal, una ventriculostomía endoscópica o una descompresión de la fosa posterior, requiere una consideración cuidadosa por parte de un equipo de neurocirugía pediátrica y está más allá del alcance de este artículo. las recomendaciones actuales.
Manejo de la ectopia/herniación de las amígdalas cerebelosas	El tratamiento no quirúrgico para la ectopia/herniación de las amígdalas cerebelosas estable, asintomático es apropiado, y la descompresión debe considerarse caso por caso, especialmente cuando aparecen síntomas de compresión del tronco encefálico o se desarrolla siringomielia. Esto requiere la participación de un equipo multidisciplinario que incluye un equipo de neurocirugía pediátrica familiarizado con el cuidado de este síndrome complejo.

Evaluación del manejo quirúrgico	La decisión de realizar una ventriculostomía endoscópica, un procedimiento de derivación ventricular (ventriculoperitoneal, ventriculoauricular, etc.) frente a la descompresión suboccipital está fuera del alcance de estas recomendaciones. Sin embargo, una consideración quirúrgica relevante es que estos procedimientos pueden conllevar un riesgo elevado de pérdida de sangre y complicaciones vasculares posoperatorias (p. Ej., Accidente cerebrovascular). Si bien se desconoce la incidencia de anomalías vasculares intracraneales en PROS, estos pacientes pueden tener riesgo de desregulación vascular. Por lo tanto, las decisiones de manejo quirúrgico requieren un equipo multiespecializado con experiencia dirigido por un neurocirujano para hacer recomendaciones apropiadas que se individualizan caso por caso.
B. Cuidado crítico del SNC y recomendaciones sobre el riesgo de mortalidad	
Busque signos o síntomas de aumento de la presión intracraneal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Considere una intervención quirúrgica para la hidrocefalia o la hernia amigdalina cerebelosa si es sintomática. 2. Realizar polisomnografía nocturna si se sospecha elevación de la presión intracraneal
Solicite una RM cerebral en pacientes con MCAP PROS	Los pacientes con ventriculomegalia y hernia amigdalina cerebelosa deben ser considerados inicialmente para una derivación ventriculoperitoneal.
Averigüe si hay síntomas de la apnea del sueño en cada revisión médica.	Todos los pacientes con PROS con afectación de la cabeza y el cuello deben someterse a un estudio del sueño.
B. Otras recomendaciones críticas y de riesgo de mortalidad	
Tenga en cuenta el riesgo de derrames pleurales	<ol style="list-style-type: none"> 1. El mayor riesgo de derrames tiene lugar con o después de una neumonía. Verifique esto específicamente, clínicamente y por imágenes, si los signos son sugestivos. 2. En pacientes con PROS a cualquier edad, siempre que exista dificultad respiratoria significativa debe descartarse la presencia de un derrame pleural mediante imágenes de tórax
Solicitar revisión cardiológica en todos los individuos después del diagnóstico y seguimiento según corresponda en caso de diagnóstico de arritmia cardíaca.	
En presencia de anomalías vasculares evaluar el riesgo de trombosis, hemorragia e infecciones.	

pudiendo potencialmente involucrar a toda la médula, posiblemente junto con herniación tonsilar cerebelar progresiva y obstrucción del flujo del líquido cerebroespinal. 36 Además de seguir las pautas estándar para la vigilancia mediante resonancia magnética craneal en MCAP, los médicos deben monitorizar de cerca a los pacientes para detectar signos/síntomas neurológicos que sugieran malformación de Chiari o siringohidromielia, con un umbral bajo para considerar la realización de una resonancia magnética craneal y espinal si la malformación de Chiari se considera como diagnóstico diferencial.

3.5.4. RECOMENDACIONES PARA PROS NO-MCAP

La evaluación, el manejo y el seguimiento de las personas con problemas de columna requiere una evaluación por un equipo multidisciplinar (neurólogo, neurocirujano, cirujano vascular y/o radiólogo intervencionista) individualizando cada caso. Los individuos con anomalías en la curvatura de la columna (por ejemplo cifoescoliosis) requieren monitorización y realización de pruebas de imagen (mediante radiografías de columna o resonancia magnética) según esté clínicamente indicado. La ecografía del canal espinal es de utilidad limitada después de los 2 meses de edad y solo debe usarse como estudio de despistaje en lactantes con afectación troncal debido al riesgo de médula anclada y lipo-meningocele. 30

3.6. EPILEPSIA

3.6.1. DISCUSIÓN GENERAL

La epilepsia puede ser una preocupación importante para los pacientes con PROS con afectación cerebral. Las malformaciones corticales observadas en individuos con PROS pueden influenciar la gravedad y la frecuencia de la epilepsia. Por ejemplo, la epilepsia asociada con poli-microgiria (no específicamente relacionada con PROS) es a menudo de origen focal, aunque también puede ser generalizada. 38 Se desconoce

la incidencia precisa de la epilepsia, pero se ha estimado que puede llegar al 50% en niños con malformaciones corticales bilaterales. 38,39 Se desconoce el efecto de las convulsiones en los resultados cognitivos en PROS. En general, convulsiones incontroladas a una edad de inicio más temprana (es decir, en la primera infancia) se asocian a un peor desenlace cognitivo, 40,41 pero esta observación no ha sido analizada específicamente con respecto a PROS. Tampoco se conoce la edad de inicio media de la epilepsia en asociación con PROS. Las convulsiones pueden ocurrir en cualquier momento desde el periodo neonatal hasta la edad adulta.

3.6.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Si cualquier individuo con características de PROS padece convulsiones, se recomienda una derivación a un neurólogo/epileptólogo pediátrico. Hay insuficiente evidencia para recomendar un fármaco antiepiléptico específico (FAE) o un tratamiento básico en los individuos con PROS que desarrollan epilepsia. Por lo tanto, recomendamos seguir las pautas estándar como se detalla en la Tabla 6 (A). 42–44

3.7. NEURODESARROLLO

3.7.1. DISCUSIÓN GENERAL

Existe un espectro de deterioro del desarrollo neurológico asociado con PROS que incluye deterioro intelectual, trastorno del espectro autista (TEA), trastornos de la comunicación, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, otros problemas del comportamiento y disfunción motora. El rango de capacidad de desarrollo cognitivo varía de normal a levemente afectado y a problemas cognitivos severos. Yeung y col. secuenciaron el exoma de 21 individuos con megalencefalia y retraso del desarrollo/trastorno del espectro autista e identificaron variantes patogénicas en PTEN (n = 4), PIK3CA (n = 3), MTOR (n = 1) y PPP2R5D (n = 2). Los individuos con variantes patogénicas en la vía

Tabla 4. Neurodesarrollo: recomendaciones para personas con PROS con afectación cerebral

Evaluación neuropsicológica	Todas las personas deben tener una evaluación neuropsicológica formal. Tras el diagnóstico inicial, las personas deben someterse a una evaluación integral de las necesidades cognitivas, comunicativas, de socialización, conductuales y motoras. Esta evaluación identificaría los déficits del neurodesarrollo de base y permitiría trazar un plan para el seguimiento y el tratamiento continuos.
Planes de tratamiento	Estos deben apuntar a cada trastorno concreto del neurodesarrollo (p. Ej., inteligencia, TEA, TDAH, ansiedad, etc.) y deben basarse en el estándar de atención (p. Ej., Terapia de análisis conductual aplicada para el autismo). Para los bebés y niños pequeños afectados, algunos centros ofrecen programas de intervención temprana que evalúan el retraso en el desarrollo y brindan servicios de desarrollo relacionados con diferentes dominios
Para niños escolares	Los padres / cuidadores deben considerar solicitar un plan de educación individualizado o un plan de educación y salud) para optimizar el aprendizaje y el desarrollo. Dependiendo del perfil de desarrollo de la persona, los posibles servicios de desarrollo que pueden estar justificados incluyen fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del habla y del lenguaje. En individuos que no son verbales, la comunicación aumentativa y alternativa puede ser útil.
Transición	Las evaluaciones deben ofrecerse alrededor de los períodos de transición normales (es decir, pubertad / cambio a la escuela secundaria y transición al cuidado de adultos). Estos a menudo implican un cambio en el comportamiento o las rutinas que deben tenerse en

<p>Transición</p>	<p>cuenta junto con el (a) rango de habilidades cognitivas del individuo, (b) estrategias sociales / de afrontamiento en vista de posibles lesiones desfigurantes, (c) posibles rasgos autistas coexistentes y (d) tamaño / crecimiento excesivo</p>
<p>Declive neurológico / regresión del desarrollo</p>	<p>La gama de niveles de desarrollo es amplia y se puede esperar que los individuos progresen a lo largo de su propia curva de aprendizaje. La pérdida de los hitos del desarrollo debe impulsar la evaluación de las causas tratables de la regresión del desarrollo (p. Ej., Mal funcionamiento de la derivación o cordón atado). Un deterioro neurológico puede deberse al empeoramiento de una malformación de Chiari con el riesgo asociado de desarrollar siringe o hidrocefalia, y se debe considerar la obtención de imágenes por resonancia magnética primaria o repetida. Las quejas específicas a considerar son dolor de cuello (paroxístico), debilidad de las extremidades, problemas para tragar y apnea del sueño</p>

PI3K-AKT-mTOR tuvieron un menor cociente de desarrollo que el resto de la cohorte (DQ = 62,8 vs 76,1, $p = 0,021$). Su presentación clínica no fue específica, excepto la megalencefalia. 45

3.7.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Las preocupaciones sobre el neurodesarrollo son de particular importancia para las personas con PROS con afectación cerebral. Recomendamos realizar una evaluación neuropsicológica a todos los individuos con PROS y posible afectación cerebral (Tabla 1). Por el contrario, los individuos sin afectación cerebral no siempre necesitan una valoración neuropsicológica. En la Tabla 4 se describen recomendaciones detalladas.

3.8. TUMORIGÉNESIS

3.8.1. DISCUSIÓN GENERAL

El mecanismo patogénico subyacente de este espectro de trastornos sugiere un posible aumento del riesgo de tumorigénesis. MCAP se asocia principalmente a un mosaicismo somático en variantes patogénicas de PIK3CA comúnmente no identificadas en tumores, mientras que los trastornos PROS no-MCAP se asocian a un mosaicismo somático en variantes patógenas de PIK3CA en hotspots mutacionales relacionados con el cáncer. Observaciones anecdóticas hasta la fecha sugieren un riesgo de 1%-3,3% de desarrollar un tumor de Wilms (WT) en pacientes con diagnóstico genético, menor al riesgo que conlleva el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). 46,47 Se han publicado cuatro casos de individuos con PROS que desarrollaron cáncer, incluyendo leucemia, schwannoma vestibular, retinoblastoma y meningioma. 48 Gripp y col. reportaron el cuarto individuo con sobrecrecimiento asimétrico debido a una variante somática de PIK3CA que tuvo un tumor de Wilms o nefroblastomatosis. 46 Al igual que en dos individuos con tumores renales previamente reportados, la variante somática de PIK3CA afectaba al común-

Tabla 5. Endocrinopatías: Recomendaciones para PROS			
Hipoglucemia		Déficit de hormona de crecimiento y otras deficiencias pituitarias	
Cribado y diagnóstico			
Signos y síntomas sugestivos	Es importante concienciar a los padres y cuidadores de que la irritabilidad episódica, la pérdida del tono, la pérdida del conocimiento o las convulsiones pueden ser totalmente atribuibles o exacerbadas por la hipoglucemia. Es más probable que ocurran a medida que aumentan los intervalos entre tomas/comidas o durante una enfermedad intercurrente u otro tipo de estrés.	Cribado basal	Cribado basal de la función tiroidea (que incluye fundamentalmente tanto la determinación de TSH como de tiroxina libre) en todos los pacientes con MCAP u otras formas de PROS con afectación cerebral (ver Tabla 2)
Supervisión endocrina	Los síntomas que sugieran hipoglucemia periódica obligan a un ingreso hospitalario para realizar un ayuno controlado por un endocrino. Si se observa hipoglucemia es de importancia vital obtener y procesar correctamente las muestras en el momento de la hipoglucemia. Esto debe ir seguido de una detección adecuada de las importantes respuestas contrarreguladoras, como la secreción de GH y cortisol.	Monitorización de la curva de crecimiento	Cuando haya evidencia de retraso en la curva de crecimiento se deben medir IGF1 e IGFBP3. Si estos son bajos, entonces se debe realizar una prueba de provocación de la secreción de GH de acuerdo con la práctica endocrina local y teniendo en cuenta los indicadores clínicos para el uso de insulina en la epilepsia.

<p>Ayuno intra-hospitalario</p>	<p>El ayuno hospitalario es arduo tanto para los pacientes, como las familias como para los médicos y no hay pruebas suficientes para justificar su uso como prueba de detección en ausencia de síntomas sugestivos. Sin embargo, la hipoglucemia es un riesgo particular en determinadas circunstancias, en las cuales estaría justificado realizar un cribado menos invasivo mediante una monitorización continua adecuada de la glucosa (siempre que sea posible por la edad del paciente). Si no se puede acceder a la monitorización continua de la glucosa, se podría considerar la monitorización de la glucosa en plasma capilar durante los síntomas de hipoglucemia, pero no como una herramienta de rutina para la detección de hipoglucemias. Sugerimos que se busque la opinión de un especialista endocrino durante (a) la evaluación de las convulsiones y (b) la necesidad de sedación, por ejemplo, para la obtención de imágenes neurológicas, ya que algunos dispositivos de monitorización continua de insulina no son compatibles con la resonancia magnética.</p>	<p>Pacientes con hipoglucemias demostradas</p>	<p>La evaluación mencionada del eje GH también debe realizarse en pacientes con hipoglucemia comprobada, en cuyo caso también se debe realizar una prueba dinámica del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal</p>
<p>Tratamiento y monitorización</p>			

<p>Manejo en urgencias</p>	<p>Infusión de glucosa intravenosa. Otras medidas, como la administración de bebidas o refrigerios que contienen azúcar, o el uso de inyecciones de glucagón, pueden ser importantes para tratar pacientes mayores de forma ambulatoria.</p>	<p>Pacientes con hipoglucemia y retraso del crecimiento</p>	<p>Puede estar indicado una prueba terapéutica con Hormona de crecimiento (GH). En este caso, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de la curva del crecimiento y la progresión del crecimiento excesivo, por si la GH exacerbara el crecimiento patológico. De forma pragmática, se sugiere retrasar el tratamiento con GH hasta después de los 2 años, evitando el período de mayor crecimiento cerebral. Existe una posibilidad teórica de que la GH pueda promover, a largo plazo, la tumorigénesis en el contexto de PROS, ya que ya está presente una variante "oncogénica" de PIK3CA. Resulta tranquilizador que, hasta la fecha, no se ha detectado ningún riesgo</p>
-----------------------------------	--	--	---

<p>Manejo en urgencias</p>			<p>excesivo de neoplasia en personas con MCAP no tratadas. La información disponible de tratamiento con GH en pacientes con MCAP demostrado molecularmente es muy limitada. En general, ha sido bien tolerado con una sola excepción, y en al menos cuatro casos demostró ser eficaz sin efectos adversos perceptibles (Davis et al, 2020). Se requieren más estudios antes de poder hacer una recomendación clara sobre los riesgos y beneficios de la terapia con GH en PROS con deficiencia de GH.</p>
<p>Manejo a largo plazo</p>	<p>Las medidas preventivas a largo plazo dependen de la etiología de la hipoglucemia y de la duración del ayuno que se tolere. En casos graves, se debe instituir una nutrición enteral o parenteral regular con inclusión de la alimentación durante la noche, aunque las preparaciones de almidón modificado pueden usarse progresivamente en su lugar o</p>	<p>Deficiencia de hormona tiroidea libre</p>	<p>Dada la importancia de la función tiroidea para el desarrollo neurológico, cualquier deficiencia de los niveles de hormona tiroidea libre debe corregirse con L-tiroxina exógena. La TSH no es un</p>

<p>Manejo a largo plazo</p>	<p>también en pacientes de edad avanzada.</p>		<p>marcador bioquímico adecuado de reemplazo hormonal en el contexto del hipotiroidismo central. En cambio, el seguimiento debe basarse en las concentraciones de tiroxina libre, aunque faltan datos sobre el uso de T3 en este grupo.</p>
<p>Hipoglucemia neonatal, insulín-dependiente</p>	<p>La Somatostatina/Diazóxido puede ser de utilidad</p>	<p>Deficiencia del eje adrenal</p>	<p>Debe corregirse con cortisol. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una deficiencia leve del eje puede ser una consecuencia más que la causa de la hipoglucemia crónica debido al restablecimiento de las respuestas contrarreguladoras.</p>

<p>Hipoglucemia hiperinsulinémica grave, intratable, hipocetótica, dependiente de la infusión de glucosa intravenosa</p>	<p>Se debe considerar el uso experimental de un inhibidor de mTOR como sirolimus y / o un inhibidor de PIK3CA; Estas opciones tienen su racionalidad, pero actualmente no han sido probadas, y solo deben iniciarse bajo orientación endocrina en forma de uso compasivo y con el debido consentimiento informado.</p>		
<p>Seguimiento</p>	<p>Se han reportado varios casos en los que la hipoglucemia ha mejorado gradualmente con la edad, con un aumento progresivo de tolerancia al ayuno lo cual permite una disminución gradual del soporte nutricional (Leiter et al, 2017); sin embargo, También se han reportado casos en los que la hipoglucemia aparece de forma más tardía. (McDermott et al., 2018). En cada caso es imposible predecir el patrón lo que obliga y justifica la reevaluación intermitente de la tolerancia al ayuno.</p>		

mente mutado codón 1047. El codón 1047 se ve frecuentemente afectado por variantes somáticas en PROS, y el sobrecrecimiento fibroadiposo es común en individuos con esta mutación. Dado que algunas personas con CLOVES desarrollan tumor de Wilms, Michel y col. analizaron la orina como fuente de detección de variantes en el ADN. Extrajeron ADN de la orina de 17 y 24 individuos con CLOVES y KTS, respectivamente, y examinaron cinco mutaciones comunes en hotspots de PIK3CA utilizando ddPCR. Seis de los 17 participantes con CLOVES (35%) tenían mutaciones alélicas en PIK3CA detectadas en orina, mientras que no hubo variantes detectables en muestras de orina de participantes con KTS. 49 Biderman Waberski y col. evaluaron además la utilidad de muestras distintas a las biopsias de tejido afectado para el diagnóstico molecular de PROS utilizando ddPCR con detección de variantes en niveles tan bajos como 0.001% y encontraron altos niveles de variantes de PIK3CA en el ADN libre de células de la orina (cfDNA) que se correlacionó con un historial de nefroblastomatosis o tumor de Wilms en comparación con individuos sin afectación renal conocida ($p < 0,05$). 26 Por otro lado, la mayoría de los tumores benignos en PROS son lipomas que pueden ser múltiples y generalmente permanecen estables en cuanto a tamaño. 30,31

3.8.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

Se necesitan más estudios longitudinales para evaluar con seguridad estos riesgos y por el momento no se puede recomendar una vigilancia tumoral periódica (Tabla 6).

3.9. ENDOCRINOPATÍAS

3.9.1. DISCUSIÓN GENERAL

Se han descrito una variedad de endocrinopatías en PROS, que afectan a una minoría de los individuos. Entre ellas se incluyen (a) la hipoglucemia, (b) el déficit de hormona de crecimiento (GH) y (c) otras formas de disfunción hipotalámica-pituitaria. Varios mecanismos no mutuamente excluyentes pueden contribuir a estas alteraciones. La proteína PIK3CA media la señalización a través de diversos receptores de factores de crecimiento y hormonas de la superficie celular, incluyendo la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1). Por lo tanto, el PIK3CA patológicamente activado puede imitar la acción de la insulina y/o IGF1. Para que esto se traduzca en una endocrinopatía clínicamente relevante, los tejidos diana deben albergar una gran carga de variantes.

Cuando se imita el efecto de la insulina, se observa una hipoglucemia en ayunas con supresión de cetonas y ácidos grasos libres y glucógeno hepático conservado. 50 Esto se asemeja al hiperinsulinismo congénito, pero las concentraciones de insulina plasmática en el momento de la hipoglucemia son indetectables. Este perfil se ha informado en MCAP y en formas de superposición de PROS con afectación cerebral, 51,52 así como en personas con activación genética de AKT2, otro componente de la vía de señalización de la insulina. 53

La activación celular autónoma de la vía de señalización de IGF1, de manera análoga, puede activar el crecimiento de tejidos sin la estimulación de IGF1. Como la retroalimentación negativa del eje endocrino GH-IGF está mediada por la acción de IGF1 sobre el hipotálamo y la pituitaria, la activación de la vía de señalización de IGF1 en estos lugares puede percibirse erróneamente como hiperactivación del eje, conduciendo a la supresión de la producción de GH. 50,51 Esto plantea el dilema de si se debe reemplazar la GH a pesar de que algunos tejidos estén experimentando una mayor actividad similar a la GH. La supresión de la produc-

ción de GH también aumenta la susceptibilidad a la hipoglucemia, ya que la GH es una importante hormona de ‘estrés’ o contrarreguladora que mantiene la glucemia durante una enfermedad severa.

Finalmente, la activación de PIK3CA puede producir una endocrinopatía a través de una desregulación inespecífica del desarrollo. Esto puede afectar a los islotes pancreáticos, desregulando la secreción de insulina, o a la conectividad neuronal del hipotálamo y/o la hipófisis. De acuerdo con esto, se ha reportado que algunos niños con PROS e hipoglucemia tienen niveles de insulina detectables en el momento de la hipoglucemia severa, 54 y se han informado varios tipos de disfunción pituitaria severa en PROS con afectación cerebral. 5,50,51,55

3.9.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

La hipoglucemia severa episódica obliga al rescate de emergencia. Las medidas preventivas dependen de si es o no es dependiente de insulina y de si existe o no un déficit subyacente de GH o cortisol. La deficiencia de GH se encuentra en una minoría de casos de MCAP y otras formas de PROS con afectación cerebral. 50,51,55 Confiere susceptibilidad a la hipoglucemia de estrés y/o retraso del crecimiento postnatal lineal, y puede mejorarse mediante tratamiento con GH. Sin embargo, se aplican precauciones y advertencias. Se han registrado déficits hipofisarios adicionales en una minoría de individuos, incluyendo hipotiroidismo central, 5,50,51,55 hipoadrenalismo central y criptorquidia, que a veces denota hipogonadismo central. 51 El hipotiroidismo no tratado tiene un efecto importante en el desarrollo neurológico, mientras que el hipoadrenalismo puede causar hipoglucemia e hipotensión en relación al estrés. Nuestras recomendaciones para la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de endocrinopatías en PROS se resumen en la Tabla 5.

3.9.3. RECOMENDACIONES PARA PROS NO-MCAP

Hasta la fecha sólo se han informado endocrinopatías en PROS en individuos con afectación cerebral. A pesar de que en principio una activación

Tabla 6. Recomendaciones para PROS con un puntuaciones en la herramienta AGREE II más bajas.	
A. Puntaje de acuerdo +++/++, Puntaje de evidencia B: basado únicamente en un acuerdo de consenso y / o en las mejores prácticas clínicas (Métodos o figura 1)	
Sección y fenotipo PROS (Tabla 1)	Recomendación
Test genético	
	La confirmación en estos pacientes, de una variante patogénica de PIK3CA e puede ser bastante complicado y lo ideal sería obtener tejido afectado cuando se realice una cirugía.. Si se va a considerar el uso de inhibidores, será necesario demostrar la mutación, por lo que serán críticas la planificación y la coordinación
Diagnóstico Pre-y perinatal	
PROS	Cualquier embarazo en el que se sabe que el feto tiene un PROS, se puede complicar con polihidramnios, prematuridad, y un parto difícil en caso de macrocefalia o megalencefalia (M fetal) y/o presentación de nalgas. El equipo que vaya a atender el parto debe conocer estas posibles complicaciones y preparase de manera adecuada.
Cuidado Critico	
PROS	En aquellos pacientes en que se diagnostique una arritmia cardiaca deben ser valorados y seguidos por cardiología.
	En caso de anomalías vasculares valorar el riesgo de trombosis, hemorragia e infección

Sobrecrecimiento o displasia de SNC

PROS	<p>La decisión de realizar una ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo, procedimiento de derivación ventricular (ventriculoperitoneal, ventriculoauricular, etc.) frente a la descompresión suboccipital está fuera del alcance de estas recomendaciones. Sin embargo, es importante considerar que estos procedimientos pueden conllevar un riesgo elevado de pérdida de sangre y complicaciones vasculares postoperatorias (p. Ej., Accidente cerebrovascular). Si bien se desconoce la incidencia de anomalías vasculares intracraneales en PROS, estos pacientes pueden tener riesgo de desregulación vascular. Por lo tanto, las decisiones de manejo quirúrgico requieren un equipo multiespecializado con experiencia liderado por un neurocirujano para poder hacer recomendaciones apropiadas individualizadas para cada caso.</p>
MCAP con ventriculomegalia/hidrocefalia	<p>Históricamente, a muchos niños con MCAP y ventriculomegalia se les realizó de forma empírica una derivación aun s sin evidencia de hidrocefalia clara. Dada la naturaleza rápidamente progresiva de la megalencefalia en MCAP (con los percentiles muy por encima de la media de perímetro craneal, especialmente en etapas tempranas de la vida) combinada con la co-ocurrencia de ventriculomegalia, se recomienda una vigilancia estrecha del niño que incluya (a) una vigilancia estrecha de la progresión y trayectoria</p>

<p>MCAP con ventriculomegalia/hidrocefalia</p>	<p>del perímetro craneal, (b) estar atento a cualquier signo / síntoma de aumento de la presión intracraneal / hidrocefalia, (c) una inspección minuciosa de la resonancia magnética del cerebro por un neurorradiólogo experimentado para detectar cualquier signo de aumento de la PIC y / o ventriculomegalia obstructiva. La decisión de intervenir neuroquirúrgicamente (ya sea mediante una derivación o con una ventriculostomía) debe ser idealmente tomada por un equipo multidisciplinario.</p>
<p>PROS no-MCAP con afectación del tronco</p>	<p>Este grupo de pacientes tiene riesgo de sufrir lesiones de la columna, incluidas malformaciones vasculares de la columna o lesiones lipomatosas. Recomendamos una derivación a un neurólogo para el examen y la evaluación de imágenes de la columna.</p>
<p>Epilepsia</p>	
<p>PROS</p>	<p>Recomendamos seguir las pautas estándar para el tratamiento, como las establecidas por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la derivación a un epileptólogo o centro de epilepsia, para consideraciones adicionales como dieta cetogénica o cirugía de epilepsia ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.</p>
<p>PROS con epilepsia multiresistente</p>	
<p>PROS con epilepsia multiresistente y displasia cortical focal o afectación cortical unilateral</p>	
<p>Neurodesarrollo</p>	
<p>PROS no-MCAP con lesiones desfigurantes</p>	<p>Estos pacientes pueden beneficiarse particularmente de un apoyo psicológico que les ayude a desarrollar estrategias de afrontamiento en caso de lesiones que afecten su calidad de vida cotidiana y relacional.</p>

Endocrinopatias

PROS con hipoglucemias

En varios casos publicados, la hipoglucemia ha mejorado gradualmente con la edad, con aumentos progresivos en la tolerancia al ayuno que permiten una disminución gradual del soporte nutricional (Leiter et al, 2017); sin embargo, no siempre es así y también hay casos en los que la hipoglucemia aparece más tarde (McDermott et al., 2018). Esto es impredecible y significa que puede estar justificada una reevaluación intermitente de la tolerancia al ayuno.

PROS con hipoglucemias
y/o retraso del crecimiento

Puede estar indicado una prueba terapéutica con Hormona de crecimiento (GH). En este caso, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de la curva del crecimiento y la progresión del crecimiento excesivo, por si la GH exacerbara el crecimiento patológico. De forma pragmática, se sugiere retrasar el tratamiento con GH hasta después de los 2 años, evitando el período de mayor crecimiento cerebral. Existe una posibilidad teórica de que la GH pueda promover, a largo plazo, la tumorigénesis en el contexto de PROS, ya que ya está presente una variante "oncogénica" de PIK3CA. Resulta tranquilizador que, hasta la fecha, no se ha detectado ningún riesgo excesivo de neoplasia en personas con MCAP no tratadas. La información disponible de tratamiento con GH en pacientes con MCAP demostrado molecularmente es muy limitada. En general, ha sido bien tolerado con una sola excepción, y en al menos cuatro casos demostró ser

PROS con hipoglucemias y/o retraso del crecimiento	eficaz sin efectos adversos perceptibles (Davis et al, 2020). Se requieren más estudios antes de poder hacer una recomendación clara sobre los riesgos y beneficios de la terapia con GH en PROS con deficiencia de GH.
Tumorigenesis	
PROS	Dada la ausencia de datos sistemáticos, recomendamos asesorar a las familias de manera individualizada, caso por caso.
Manejo de las alteraciones orales/dentales	
PROS con crecimiento asimétrico de la cara	Los problemas más frecuentes son la erupción anormal de los dientes, el apiñamiento dental, las patologías gingivales y periodontales y deben tratarse como en la población general (ver también Apéndice).
Lipomatosis Facial infiltrativa	
Presentación Orofacial por Koutlas et al 2021	
MCAP	
B. Limitaciones o puntaje de evidencia C: no evidencia o consenso / no especificado actualmente como la mejor práctica clínica (Métodos y Figura 1)	
Abordaje en caso de resultados genéticos negativos	
PROS	Actualmente, no hay evidencia sobre cuántas veces se debe considerar la repetición de la prueba o la nueva biopsia cuando la probabilidad clínica a priori es alta. Cada caso debe evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta la experiencia previa con cada metodología, la obtención de nuevas muestras o la necesidad de confirmación molecular en el caso de terapias dirigidas (ver también Anexo).
Sobrecrecimiento somático (craneofacial, tronco - columna, extremidades)	
MCAP	Todavía no hay tablas de crecimiento específicas para MCAP, lo que hace

	que monitorear el aumento de peso represente un reto .
PROS	Tratamiento quirúrgico del sobrecrecimiento incluyendo cirugía ortopédica.
Endocrinopatías	<i>Las opciones aquí son racionales, pero actualmente no han sido probadas, y deben emprenderse solo bajo orientación endocrina de forma experimental y con el debido consentimiento informado.</i>
PROS con hipoglucemia neonatal, insulín-dependiente	Puede resultar beneficioso el tratamiento con Somatostatina/Diazóxido. En casos intratables dependiente de la perfusión de glucosa intravenosa, se puede considerar el uso de un inhibidor de mTOR como sirolimus y / o un inhibidor de PIK3CA.
PROS con hipoglucemia severa, intractable, hiperinsulinémica, hipocetogénica dependiente de infusión de glucosa	Se debe considerar el uso experimental de un inhibidor de mTOR como sirolimus y / o un inhibidor de PIK3CA.
Cuidado crítico	
PROS	Manejo de la hemorragia; de la inflamación; infección y del dolor.
	Tratamiento quirúrgico de las malformaciones vasculares y linfáticas
	Manejo por radiología intervencionista
	Fisioterapia
	Ensayo de tratamientos farmacológicos potenciales

inadecuada en PIK3CA en tejidos que responden a la insulina como el hígado, el tejido muscular o el tejido adiposo podría reducir los niveles de glucosa en sangre, esto no ha sido aún reportado, incluso en casos de un sobrecrecimiento regional extremo del músculo y tejido adiposo. 50

3.10. ANOMALÍAS VASCULARES Y RIESGO DE TROMBOSIS

3.10.1. DISCUSIÓN GENERAL

Un amplio espectro de anomalías vasculares del desarrollo (vasculogénesis anormal) forma parte de los criterios diagnósticos de PROS. Las malformaciones vasculares son frecuentes en PROS, ocurriendo en el 59% en una cohorte recientemente publicada. 56 Estas anomalías incluyen (a) malformaciones capilares cutáneas que pueden localizarse en la línea media facial (es decir, mancha salmón persistente) o ser generalizadas afectando a todo el cuerpo (incluyendo la malformación capilar “reticulada” que recuerda a cutis marmorata), (b) aneurismas venosos/patrón venoso prominente, (c) otras malformaciones vasculares de bajo flujo (venosas, linfáticas) típicamente superpuestas a sobrecrecimiento troncal y d) malformaciones vasculares de alto flujo (arteriovenosas; especialmente espinales-paraespinales). Las malformaciones vasculares pueden ser superficiales o profundas (viscerales). Todas estas anomalías vasculares se han descrito como características de MCAP a pesar de que ocurren con una frecuencia menor. La mayoría de estas lesiones solo pueden ser identificadas mediante exploraciones de resonancia magnética arterial/venosa. 57,58

Las personas con PROS tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosas profundas (TVP)/embolia pulmonar (EP), especialmente aquellas con malformaciones combinadas capilar-linfático-venosas. Se ha descrito una incidencia de TVP y EP de 17% y 14-22%, respectivamente (el 64% ocurre después de una intervención quirúrgica o escleroterapia). Se ha producido trombosis venosa y estasis del seno dural en MCAP. La

predisposición a la trombosis es probablemente multifactorial con factores de riesgo entre los que se incluyen estasis crónica dentro de las malformaciones vasculares, estasis por movilidad reducida (por ejemplo, después de una cirugía o deshidratación), disminución de proteínas anti-coagulantes y efectos de la variante PIK3CA en el endotelio vascular. 58

3.10.2. RECOMENDACIONES PARA PROS

El tratamiento para las personas con PROS dependerá de los hallazgos en cada individuo, que son variables en inicio y curso, en tejido afectado y en ubicación. Se recomienda realizar una historia completa de antecedentes de TVP y EP y evaluar la extensión de los hallazgos vasculares, realizando un seguimiento en caso de hallazgos anormales. La ecografía puede ser una herramienta muy eficaz para definir inicialmente si las malformaciones son de alto flujo, bajo flujo o no vasculares. Se recomienda realizar una resonancia magnética nuclear arterial/venosa del tórax, abdomen, pelvis y extremidades en el momento del diagnóstico inicial en función de los hallazgos clínicos (incluyendo sobrecrecimiento tisular y/o anomalías vasculares superficiales) y una ecografía doppler de las extremidades afectadas. Esto ayuda a definir componentes más profundos (por ejemplo, malformaciones linfáticas y venosas, gastrointestinales, genitourinarias y afectación espinal). Dado que este trastorno puede ser progresivo, se debe individualizar la frecuencia de seguimiento en función de la historia clínica y la exploración física. Por ejemplo, será importante monitorizar la progresión de las lesiones en caso de (a) anomalías vasculares craneofaciales superficiales/ lesiones con afectación oftálmica concomitante, (b) afectación sintomática espinal/troncal/ de extremidades, (c) síndrome CLAPO y (d) venas varicosas.

La vena marginal lateral es una entidad clínica anómala encontrada con mayor frecuencia en individuos con KTS y otros PROS, y se ha asociado a una morbimortalidad significativa atribuible a la hipertensión venosa y eventos tromboembólicos potencialmente letales. Aunque existe literatura limitada con respecto al diagnóstico y manejo de esta anomalía infrecuente, su tratamiento está justificado una vez que se haya se haya

identificado un sistema venoso profundo intacto. En ausencia de consenso, se utilizan algoritmos de tratamiento. 59

Las personas con PROS con malformaciones venosas pueden beneficiarse de una evaluación hematológica y estudios de laboratorio de coagulación clínica básica, incluyendo el dímero D basal, que es una herramienta útil para el despistaje de TVP y EP. Hasta la fecha, no existe un biomarcador específico de riesgo de trombosis en individuos con PROS. El Grupo de Interés Especial en Anomalías Vasculares de la Sociedad Americana de Hematología y Oncología Pediátrica recomienda la corrección perioperatoria y pre-escleroterapia de dímero D cuando sea 5 veces mayor de lo normal con al menos 2 semanas de tratamiento previo y postprocedimiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Con niveles inferiores de dímeros D, se sugiere profilaxis de TVP con anticoagulante y manejo similar al recomendado para el síndrome de Proteus con 0,5 mg/kg de enoxaparina, dispositivos de compresión secuencial hasta que el paciente sea ambulatorio y movilización postoperatoria para reducir el riesgo de trombosis. No hay suficiente evidencia para respaldar la anticoagulación rutinaria. Los pacientes con TVP o EP en las pruebas de imagen deben someterse a una anticoagulación aguda según las guías estándar del American College of Chest Physicians.

4. DISCUSIÓN

Este documento de consenso de expertos constituye un intento formal de alinear los esfuerzos profesionales con las necesidades de los pacientes, para salvaguardar la transferencia de conocimientos de la práctica médica existente y crear modelos para el cuidado y manejo sostenible de personas con PROS. Nuestro esfuerzo representa un punto de vista internacional para abordar el importante desafío de una vía de manejo clínico para las personas afectadas. Nuestro enfoque también identificó las áreas de atención que requieren una mayor investigación o desarrollo. Se necesitan más estudios longitudinales y ensayos clínicos para proporcionar recomendaciones de manejo ad hoc para otros aspectos (Tabla 6).

Uno de los principales desafíos de nuestro grupo fue decidir sobre la “división” o “agrupamiento” de las pautas de manejo en función de las distintas presentaciones clínicas de causas moleculares superpuestas (MCAP, CLOVES). Acordamos un enfoque unificado por varias razones: (1) estas condiciones se caracterizan por una variabilidad clínica o progresión que con frecuencia desafía las fronteras de su definición clínica o molecular; (2) muchos de los individuos afectados se presentan o son estudiados en la edad neonatal o pediátrica cuando la morbilidad puede ser solo insinuada en lugar de manifiesta; (3) continúan emergiendo nuevos fenotipos del mismo grupo; (4) lo que es común para la mayoría de los individuos afectados es una variante patogénica de ganancia de función en mosaico, promotora del crecimiento.

También creemos que nuestro enfoque es complementario a guías de manejo para condiciones específicas. 62 Algunas de las recomendaciones realizadas en este manuscrito y especialmente las referentes a los riesgos relacionados con el SNC también pueden ser aplicables para individuos con el síndrome megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH) (ver Apéndice). La mayoría de las recomendaciones también son aplicables para los escasos individuos PROS con una variante de la

línea germinal 28 teniendo en cuenta que (a) analizar el ADN de sangre periférica puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico y (b) no se puede descartar un mosaicismo en la línea germinal de un progenitor sano, por lo que estas familias deben ser remitidas para recibir consejo genético. Por otra parte, nuestras recomendaciones con respecto a la monitorización del SNC y del desarrollo neurológico, la epilepsia y las endocrinopatías solo pueden aplicarse en casos de PROS con afectación cerebral y escasos casos de PROS localizados o específicos de tejido (Tablas 1(A), 4 y 5). Cualquier conclusión establecida en este manuscrito indica un plan de práctica preferido acordado por expertos, pero puede no ser aplicable para casos concretos específicos de individuos con PROS.

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es uno de los principales reguladores de proliferación celular y diana de múltiples estrategias terapéuticas. 63 Un estudio piloto no ciego y no randomizado (diseño cruzado intrapaciente) con sirolimus a dosis bajas en 39 individuos con PROS (tres con MCAP) y sobrecrecimiento progresivo sugiere que sirolimus a dosis bajas puede producir una reducción modesta del sobrecrecimiento, pero con un perfil de efectos secundarios significativo, exigiendo una evaluación individualizada del riesgo-beneficio para el tratamiento con sirolimus en PROS. Este estudio no evaluó medidas de resultado para las malformaciones relacionadas con el SNC y complicaciones neurológicas asociadas a MCAP. 56 Un estudio no ciego en fase 1/2 de miransertib en 15 pacientes con PROS mostró resultados alentadores en la estabilidad de la lesión, la fluidez del movimiento, la fatigabilidad, el alivio del dolor y la escala de rendimiento de Karnofsky/Lansky. 64 La administración de alpelisib bajo protocolos de uso compasiva en 19 individuos PROS no-MCAP que tuvieron complicaciones potencialmente mortales y/o fueron programados para cirugía citorrreductora evidenció resultados alentadores en la reducción del tamaño del tumor vascular, la hemihipertrofia y la escoliosis y mejoría de la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, el tipo de protocolo de atención no permite extraer conclusiones inequívocas sobre la seguridad o la eficacia de los medicamentos.

65 En el momento de la entrega de este manuscrito, se encuentra abierto un estudio multicéntrico prospectivo de fase 2 con un período inicial de 16 semanas aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y períodos de extensión para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de alpelisib en participantes pediátricos y adultos con PROS (Identificador: NCT04589650)66.

Creemos que es esencial delinear las pautas de manejo clínico teniendo en consideración los ensayos clínicos en curso y los prometedores tratamientos para PROS. Una guía de manejo puede ser útil para monitorizar los efectos de tales ensayos o para el cuidado de los no respondedores.

REFERENCIAS

1. Rivière JB, Mirzaa GM, O’Roak BJ, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet.* 2012;44:934-940.
2. Lindhurst MJ, Parker VE, Payne F, et al. Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia is caused by somatic activating mutations in PIK3CA. *Nat Genet.* 2012;44:928-933.
3. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1713-1733.
4. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:287-295.
5. Mirzaa G, Timms AE, Conti V, et al. PIK3CA-associated developmen-

tal disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight*. 2016;1:e87623.

6. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol*. 2016;25:17-19.

7. Rodriguez-Laguna L, Ibañez K, Gordo G, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genet Med*. 2018;20:882-889.

8. Al-Qattan MM, Hadadi A, Al-Thunayan AM, et al. Upper limb muscle overgrowth with hypoplasia of the index finger: a new over-growth syndrome caused by the somatic PIK3CA mutation c.3140A>G. *BMC Med Genet*. 2018;19:158.

9. Frisk S, Taylan F, Blaszczyk I, et al. Early activating somatic PIK3CA mutations promote ectopic muscle development and upper limb overgrowth. *Clin Genet*. 2019;96:118-125.

10. Koutlas IG, Anbinder A-L, Alshagroud R, et al. Orofacial overgrowth with peripheral nerve enlargement and perineuriomatous pseudoionion bulb proliferations is part of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Hum Genet Genomics Adv*. 2020;1:100009.

11. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, et al. Macrocephaly-capillary malformation: analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:3101-3106.

12. Tapper WJ, Foulds N, Cross NC, et al. Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS One*. 2014;9:e86940.

13. Kuentz P, St-Onge J, Duffourd Y, et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med*. 2017;19:989-997.
14. Chang F, Liu L, Fang E, et al. Molecular diagnosis of mosaic overgrowth syndromes using a custom-designed next-generation sequencing panel. *J Mol Diagn*. 2017;19:613-624.
15. Couto JA, Konecny DJ, Vivero MP, et al. Somatic PIK3CA mutations are present in multiple tissues of facial infiltrating lipomatosis. *Pediatr Res*. 2017;82:850-854.
16. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight*. 2019;4:e129884.
17. De Graer C, Marangoni M, Romnée S, et al. Novel features of PIK3CA-related overgrowth Spectrum: lesson from an aborted fetus presenting a de novo constitutional PIK3CA mutation. *Eur J Med Genet*. 2020;63:103775.
18. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*. 2012;33:777-780.
19. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, et al. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C*. 2019;181:565-570.
20. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, et al. A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics. *AJHG*. 2021;108:8-15.
21. Rare Disease Info: Guidelines & Manual. EURORDIS. Last accessed 10 June 2021.

22. Pavan S, Rommel K, Mateo Marquina ME, et al. Clinical practice guidelines for rare diseases: the Orphanet database. *PloS One*. 2017;12:e0170365.
23. Pai M, Yeung CHT, Akl EA, et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19:67.
24. M-CM Network. Last accessed 10 June 2021.
25. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182:E839-E842.
26. Biderman Waberski M, Lindhurst M, Keppler-Noreuil KM, et al. Urine cell-free DNA is a biomarker for nephroblastomatosis or Wilms tumour in PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med*. 2018;20:1077-1081.
27. Emrick LT, Murphy L, Shamshirsaz AA, et al. Prenatal diagnosis of CLOVES syndrome confirmed by detection of a mosaic PIK3CA mutation in cultured amniocytes. *Am J Med Genet A*. 2014;164:2633-2637.
28. Quinlan-Jones E, Williams D, Bell C, et al. Prenatal detection of PIK3CA-related overgrowth Spectrum in cultured Amniocytes using long-range PCR and next-generation sequencing. *Pediatr Dev Pathol off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2017;20:54-57.
29. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015;166:1048-1054.
30. Keppler-Noreuil KM, Parker VE, Darling TN, Martinez-Agosto JA. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & the

rapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172:402-421.

31. Mirzaa G, Conway R, Graham JM Jr, Dobyns WB. PIK3CA-Related Segmental Overgrowth. 2013. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019

32. Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2981-3008.

33. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:269-291.

34. Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C:122-130.

35. Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. *Brain.* 2015;138:1613-1628.

36. Segal D, Heary RF, Sabharwal S, et al. Severe holocord syrinx in a child with megalencephaly-capillary malformation syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18:79-82.

37. D’Gama AM, Woodworth MB, Hossain AA, et al. Somatic mutations activating the mTOR pathway in dorsal Telencephalic progenitors cause a continuum of cortical Dysplasias. *Cell Rep.* 2017;21:3754-3766.

38. Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, et al. Polymicrogyria-associated epi-

lepsy: a multicentre phenotypic study from the epilepsy phenome/genome project. *Epilepsia*. 2013;54:1368-1375.

39. Garde A, Guibaud L, Goldenberg A, et al. Clinical and neuroimaging findings in 33 patients with MCAP syndrome: a survey to evaluate relevant endpoints for future clinical trials. *Clin Genet*. 2021;99:650-661.

40. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.

41. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79:1384-1391.

42. Seizure First Aid, Centres for Disease Control and prevention. Last accessed 10 June 2021.

43. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-563.

44. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE Commission of Paediatrics. *Epilepsia*. 2015;56:1185-1197.

45. Yeung KS, Tso WWY, Ip JJK, et al. Identification of mutations in the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway in patients with macrocephaly and developmental delay and/or autism. *Mol Autism*. 2017;8:66.

46. Gripp KW, Baker L, Kandula V, et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumour in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *Am J Med Genet A*. 2016;170:2559-2569.

47. Peterman CM, Fevurly RD, Alomari AI, et al. Sonographic screening for Wilms tumour in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:12.
48. Griff JR, Duffy KA, Kalish JM. Characterization and childhood tumour risk assessment of genetic and epigenetic syndromes associated with lateralized overgrowth. *Front Pediatr*. 2020;8:613260.
49. MichelME, Konczyk DJ, Yeung KS, et al. Causal somatic mutations in urine DNA from persons with the CLOVES subgroup of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Clin Genet*. 2018;93:1075-1080.
50. Leiter SM, Parker V, Welters A, et al. Hypoinsulinaemic, hypoketotic hypoglycaemia due to mosaic genetic activation of PI3-kinase. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:175-186.
51. Davis S, Ware MA, Zeiger J, et al. Growth hormone deficiency in megalencephaly-capillary malformation syndrome: an association with activating mutations in PIK3CA. *Am J Med Genet A*. 2020;182:162-168.
52. Stutterd C, McGillivray G, Stark Z, et al. Polymicrogyria in association with hypoglycemia points to mutation in the mTOR pathway. *Eur J Med Genet*. 2018;61:738-740.
53. Hussain K, Challis B, Rocha N, et al. An activating mutation of AKT2 and human hypoglycemia. *Science*. 2011;334:474.
54. McDermott JH, Hickson N, Banerjee I, et al. Hypoglycaemia represents a clinically significant manifestation of PIK3CA- and CCND2-associated segmental overgrowth. *Clin Genet*. 2018;93:687-692.
55. Minagawa M, Nagai F, Kanazawa M, et al. A case of macrocephaly-cutis
Marmorata Teleangiectasica Congenita complicated with growth hor-

mone (gh)- deficiency and hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2005;14:53-56.

56. Parker V, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med.* 2019;21:1189-1198.

57. Limaye N, Kangas J, Mendola A, et al. Somatic activating PIK3CA mutations cause venous malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;97:914-921.

58. Keppler-Noreuil KM, Lozier J, et al. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181:571-581.

59. Zhuo KY, Russell S, Wargon O, Adams S. Localised intravascular coagulation complicating venous malformations in children: associations and therapeutic options. *J Paediatr Child Health.* 2017;53:737-741.

60. Fereydooni A, Nassiri N. Evaluation and management of the lateral marginal vein in Klippel-Trénaunay and other PIK3CA-related overgrowth syndromes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8:482-493.

61. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315-352.

62. French guidelines for CLOVES and Klippel-Trenaunay syndromes. Last accessed 10 June 2021.

63. De Santis M, Sala V, Martini M, et al. PI3K Signaling in tissue hyperproliferation: from overgrowth syndromes to kidney cysts. *Cancers.* 2017;9:30. <https://doi.org/10.3390/cancers9040030>.

64. Zampino G, Leoni C, Buonuomo PS An open-label, phase 1/2 study

of miransertib (ARQ 092), an oral pan-AKT inhibitor, in patients with PIK3CA-related Overgrowth Spectrum (PROS) and Proteus Syndrome (PS): study design and preliminary results (NCT03094832). European Society of Human Genetics Conference; June 15–18, 2019; Gothenburg, Sweden. Abstract C 18.6.

65. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558:540-546.

66. *Clinical Trials*. Last accessed 10 June 2021.

67. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-482.

68. Maclellan RA, Luks VL, Vivero MP, et al. PIK3CA Activating mutations in facial infiltrating lipomatosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133:12e-19e.

69. McDermott JH, Byers H, Clayton-Smith J, et al. Detection of a mosaic PIK3CA mutation in dental DNA from a child with megalencephaly capillary malformation syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 2016;25:16-18.

70. Marty M, Bonnaud C, Jones N, et al. Gingival biopsy to detect mosaicism in overgrowth syndromes: report of two cases of megalencephaly-capillary malformation syndrome with periodontal anomalies. *Case Reports in Dentistry*. 2020;2020:1-5.

APÉNDICE A

Megalencefalia: El término ha sido introducido ya que refiere a una manifestación patológica no cubierta por el término previamente utilizado, la macrocefalia, que puede o no estar asociada a megalencefalia. Aquí definimos megalencefalia como un volumen cerebral >2.5 S.D. por encima de la media para la edad.

Frecuencia del Alelo Alternativo (Variant Allele Fraction, VAF): La fracción de las veces que la variante candidata es detectada (por ejemplo, lecturas en NGS o gotas en ddPCR). Ya que hay dos alelos en cada célula, el porcentaje de células con la variante es el doble de la VAF. Una variante heterocigota germinal, presente en todas las células, tiene una VAF de 0.5 (50% de todos los alelos).

Obtención de muestras para test genético: Nuestra recomendación para MCAP incluye un proceso en dos pasos: solicitar biopsia de tejido afecto solamente si el resultado es negativo en muestras de sangre o saliva. Sin embargo, esto también depende de lo que opine la familia y de si prefieren esperar. Una biopsia de pie les es un procedimiento sencillo, y algunas familias podrían preferir la biopsia cutánea como primer paso para obtener una respuesta en un menor plazo. Idealmente, esto será discutido con las familias.

Resultado de test genético: Pueden tener una gran importancia en cuanto a decisiones médicas y personales. Por lo tanto, el informe molecular debe poder ser entendido por profesionales sanitarios no-especialistas. Hay una alta proporción de puntos mutacionales recurrentes en PIK3CA que facilitan el informe. También debe ser acompañado el informe molecular con un informe clínico que explique las implicaciones y consecuencias de los resultados para ese paciente específico cuando sea posible. De hecho, muchos laboratorios no siempre reciben información clínica detallada asociada a la muestra a estudiar, por lo que podrían estar limitados en su habilidad para comentar sobre las implicaciones y consecuencias de cada paciente estudiado. Como sucede con otras patologías de causa genética, un resultado negativo no descarta el diagnóstico clínico.

Epilepsia y convulsiones: Aunque a veces se usan de forma intercambiable, estos dos términos no son sinónimos. Una convulsión representa una actividad eléctrica anormal en el cerebro, que lleva a síntomas neurológicos. En contraste, la epilepsia se define como la presencia de dos o más convulsiones no provocadas que ocurren con una separación mayor

a 24 horas, o la presencia de una convulsión no provocada con un riesgo significativamente elevado de presentar otra más en el futuro. 67

Ectopia/herniación de amígdalas cerebelosas: Incluye la malformación de Chiari tipo I, pero no las de tipo II, III, IV.

Manejo Oral/Dental: Es posible la presencia de anomalías dentales secundarias al sobrecrecimiento facial asimétrico, la lipomatosis infiltrativa facial o a la presentación orofacial descrita por Koutlas et al. (2021). 10,68 Variantes de PIK3CA han sido identificadas en DNA dental en un individuo con MCAP, así como en biopsia gingival. 69,70

MPPH: El síndrome Megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia es un trastorno raro que afecta principalmente al desarrollo del cerebro. Está causado por variantes germinales en AKT3, CCND2 o PIK3R2. Los individuos afectados comparte manifestaciones clínicas solapantes con PROS. Generalmente nacen con megalencefalia, que puede incrementarse durante los 2 primeros años de vida; también pueden presentar polimicrogiria y/o polidactilia. A diferencia de los pacientes con PROS, no muestran sobrecrecimiento o hallazgos vasculares fuera del sistema nervioso central.



ASOCIACIÓN MACROCEFALIA MALFORMACIÓN CAPILAR ESPAÑA

MACROCEPHAY-CAPILARY MALFORMATION

Entidad de utilidad pública

G-87639252

<https://amcme.es>

contacto@amcme.es

c/.Norte nº7

28720 Bustarviejo(Madrid)

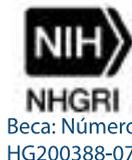
Tlf: 626689433 (Ángeles)

636445385 (Lola)

Información financiación guía:



Número de subvención:
210752/Z/18/Z



Impresión Guías.
subvención convocatoria
Fondos Feder

