

Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro

María V. Wolf^a, Angélica A. Moresco^b, Virginia Fano^a, Silvia Caino^a

RESUMEN

Introducción. Los síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario son un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por exceso de crecimiento en una o más partes del cuerpo relacionadas, en su mayoría, con mutaciones en mosaico en la vía de señalización *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*. Nuestro objetivo fue analizar las características clínicas y auxológicas, y la calidad de vida relacionada a salud (CVRS) en este grupo de pacientes en un hospital de tercer nivel de atención.

Población y métodos. Estudio transversal de una cohorte en seguimiento. Se analizaron edad, sexo, datos sociodemográficos, mediciones antropométricas del segmento afectado y del contralateral, complicaciones, tratamiento, calidad de vida (PedsQL4.0) y dolor. Se calcularon medidas centrales y de dispersión. Se realizó análisis univariado entre calidad de vida y variables incluidas.

Resultados. Se incluyeron 50 pacientes, 29 varones. Mediana de edad 9,95 (r 1,44-17,81) años. El diagnóstico más frecuente fue síndrome de sobrecrecimiento relacionado a *PIK3CA* (PROS) (37/50). Mediana de número de segmentos afectados 2 (r: 1-7) por niño. Cuarenta casos presentaron malformación vascular; 20, capilar. El dolor (24/50) fue la complicación más frecuente. Treinta y un pacientes mostraron asimetría de longitud de miembros inferiores, < 5 cm. La estatura se ubicó entre los centilos 50 y 97 en la mayoría de los niños. Menor CVRS se observó en mujeres, en pacientes con malformación vascular compleja y necesidades básicas insatisfechas (NBI).

Conclusiones. PROS fue el diagnóstico más frecuente. El dolor fue una complicación frecuente. La CVRS fue menor en mujeres, pacientes con malformación vascular combinada y NBI.

Palabras clave: síndromes de sobrecrecimiento; serina-treonina quinasas TOR; RASA1; calidad de vida; PROS, síndromes de sobrecrecimiento relacionados a *PIK3CA*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03017>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03017.eng>

Cómo citar: Wolf MV, Moresco AA, Fano V, Caino S. Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202303017.

^a Servicio de Crecimiento y Desarrollo; ^b Servicio de Genética.

Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Silvia Caino: scaino@garrahan.gov.ar

Financiamiento: este trabajo fue parcialmente financiado por una beca de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 31-1-2023

Aceptado: 4-5-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario (o localizado) son un grupo de enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por exceso de crecimiento en una o más partes del cuerpo asociadas a un espectro de anomalías del crecimiento que varían desde una lesión única en piel o macrodactilia aislada con escasa progresión hasta extensas lesiones que involucran piel, músculo, hueso, tendones, vasos sanguíneos y nervios de una o varias partes del cuerpo. Se identificaron mutaciones somáticas en mosaico en la vía de señalización del crecimiento celular *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*, tales como el síndrome de Proteus (gen *AKT1*), PROS (síndromes de sobrecrecimiento relacionado a *PIK3CA*), PHTS (*PTEN Hamartoma Tumor Syndrome*), incluidos los síndromes de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) y Cowden, esclerosis tuberosa (*TSC1/TSC2*), Smith-Kingsmore (*mTOR*), Parkes-Weber y CM-AVM1 (*RASA1*).¹⁻⁷

PROS es un acrónimo que incluye un amplio grupo de síndromes, originalmente considerados como síndromes diferenciados, que actualmente se agrupan bajo el mismo término a medida que se fue identificando que todos son causados por variantes somáticas patogénicas en *PIK3CA*. Incluyen megalencefalia, malformación capilar (M-CAP), CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformación vascular, nevo epidérmico y escoliosis), Klippel-Trenaunay (KT), CLAPO, hemihiperplasia múltiple lipomatosis (HHML), hiperplasia fibroadiposa o sobrecrecimiento (FAO), macrodactilia, lipomatosis facial infiltrativa, displasia megalencefálica (DMEG), hemimegalencefalia (HMEG) y displasia cortical focal (FCD).⁸

Estas entidades pueden asociarse a otras manifestaciones, como malformaciones vasculares, lesiones epidérmicas, anomalías renales, polidactilia y malformaciones cerebrales; se han descrito algunos casos de tumores embrionarios, tales como tumor de Wilms y tumores de ovario.^{9,10} Si bien hay algunos resultados alentadores sobre nuevos tratamientos específicos, no hay hasta el momento un tratamiento curativo. La reducción o la amputación del segmento afectado es la terapéutica empleada en los casos graves para mantener la funcionalidad.¹¹⁻¹³ El pronóstico varía dependiendo de la gravedad de las complicaciones, por su carácter deformante; estas entidades tienen un alto impacto no solo en la salud física, sino también en la salud psicológica de los pacientes

y sus familias.¹⁴

El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas y auxológicas, y la calidad de vida (CVRS) en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico clínico de síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario, relacionados con las vías de señalización del *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*, que concurren a un hospital pediátrico de tercer nivel entre junio de 2019 y marzo de 2020.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico, de corte transversal, de una cohorte de pacientes en seguimiento en un único centro. El ingreso de pacientes fue consecutivo, entre junio de 2019 y marzo de 2020, de casos que consultaron por primera vez o que asistieron a seguimiento en los Servicios de Crecimiento y Desarrollo, Genética y/o en el Grupo Interdisciplinario de Anomalías Vasculares del Hospital de Pediatría Garrahan.

Se incluyeron niños de 1 a 18 años de edad, que cumplieran los criterios clínicos diagnósticos de síndromes relacionados con la vía de señalización de *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*.^{3,5-8,15,16} (*Material suplementario*). Se excluyeron los pacientes con otros síndromes genéticos con sobrecrecimiento y aquellos que se negaron a participar. Cada paciente fue evaluado por tres observadores (VW, SC, AM), quienes por consenso decidieron aquellos casos que cumplían los criterios de inclusión, y estos fueron invitados a participar del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de los cuidadores y el asentimiento o el consentimiento del niño según correspondiera por edad.

Un único observador (VW) entrenado realizó la encuesta de CVRS, antropometría (peso, estatura, perímetro cefálico, longitud y perímetro del segmento afectado y del contralateral), evaluación del desarrollo puberal según los estadios de Tanner, encuesta de dolor, registro de datos demográficos, escolaridad del niño y de ambos padres, datos perinatales (peso, talla, edad gestacional), edad y localización de inicio del primer síntoma, diagnósticos y tratamientos previos, complicaciones. Por revisión de historia clínica, se registraron datos de peso y estatura durante el seguimiento y número de consultas al hospital el último año.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Variables auxológicas

Las mediciones de peso, estatura y

perímetro cefálico se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁷ Las longitudes y perímetros del miembro afectado y contralateral sano se obtuvieron según Norton y col.¹⁸ Se utilizó un antropómetro Harpenden, precisión de 1 mm, para las longitudes de segmentos y una cinta milimetrada de calibres argentinos para los perímetros (precisión de 1 mm). Previo al estudio se realizó un período de entrenamiento y se calculó el error técnico de medición (ETM).

PedsQL 4.0

La CVRS se evaluó con el cuestionario PedsQL™ versión 4.0, en niños y adolescentes entre 2 y 18 años. El cuestionario consta de un total de 23 ítems para evaluar el funcionamiento físico (8 ítems), el bienestar emocional (5 ítems), el funcionamiento social (5 ítems) y el funcionamiento escolar (5 ítems), utilizando preguntas referidas al último mes mediante una escala Likert de 0 a 4 (0 = nunca fue un problema, 4 = casi siempre fue un problema). El cuestionario consta de 7 versiones: 4 para ser respondidas por el cuidador (2-4 años, 5-7 años, 8-12 años y 13-18 años de edad) y 3 para que respondan los niños (5-7 años, 8-12 años y 13-18 años de edad). Esta herramienta fue validada en población argentina.¹⁹

Encuesta de dolor

Las características del dolor fueron registradas mediante una encuesta para niños entre 5 y 7 años, y otra para mayores de 7 años de edad. Estas encuestas son utilizadas habitualmente en la evaluación del dolor en el Servicio de Cuidados Paliativos del hospital. Las encuestas comprenden las siguientes variables referidas al último mes: frecuencia, localización y descripción del tipo de dolor (puntada, quema, late, cansancio, adormecimiento, corriente, cosquillitas), intensidad y medicación para el dolor. La intensidad se midió en escala con caras (*Faces Pain Scale-Revised*, FPS-R) cuyos valores son 0 (ausencia de dolor) y 10 (máximo dolor) en ambos grupos etarios.^{20,21} Para el grupo de niños entre 5 y 7 años, los valores posibles son nunca = 0, algunas veces = 1, casi siempre = 2. Para el grupo de pacientes mayores de 7 años, los valores posibles son nunca = 0, casi nunca = 1, algunas veces = 2, frecuentemente = 3 y casi siempre = 4.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las variables continuas mediante medidas de tendencia central y de dispersión, y se presentan proporciones para las categóricas. Se realizó análisis univariado entre CVRS, variable dependiente y variables independientes, como edad, sexo, NBI (necesidades básicas insatisfechas), presencia de dolor, de malformación vascular, tipo de malformación vascular (simple vs. combinada) y número de segmentos afectados.

Se analizaron longitudinalmente los datos de crecimiento de estatura y se calculó la mediana y el rango del puntaje Z a la última consulta. El puntaje Z se calculó con el método LMS para las referencias argentinas.²² Para los datos de nacimiento, se utilizó Intergrowth-21.²³ En cada paciente se obtuvo la diferencia (en cm) de perímetro y longitud del segmento afectado respecto al contralateral sano.

Los datos se registraron en RedCap y se analizaron en Statistix 8.0.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia, Ética e Investigación del Hospital Garrahan y fue parcialmente financiado por una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

RESULTADOS

Características clínicas

Se incluyeron 50 pacientes, 29 varones. La mediana de edad a la última consulta fue 9,95 años (r: 1,44-17,87) y la mediana de años de seguimiento 3,53 años (r: 0-15,69). Las características de la muestra se describen en la *Tabla 1*.

Treinta y siete casos cumplieron criterios clínicos diagnósticos de PROS (CLOVES 7, KT 6, M-CAP 3, FAO 2, macrodactilia aislada 1, no especificados dentro del espectro de sobrecrecimiento PROS 18), 5 de síndromes relacionados a gen *RASA1* (3 Parkes Weber, 2 casos CM-AVM1) y 3 tuvieron características clínicas de alteración en gen *PTEN* (BRRS). Cinco pacientes no pudieron ser clasificados, debido a la superposición de signos clínicos, pero cumplían los criterios de inclusión. Dos casos tenían antecedentes familiares de sobrecrecimiento (CM-AVM1 y BRRS).

El primer síntoma referido por los padres estuvo presente al nacer en 46 de 50 casos y en la totalidad antes de los 6 meses de edad. El primer síntoma fue sobrecrecimiento (n = 12), malformación vascular (n = 17), sobrecrecimiento

TABLA 1. Características de la población (n = 50)

Edad decimal en años, mediana (rango)	9,95 (1,44-17,87)
Sexo, (V/M)	1,38
Procedencia, n (%)	
CABA	5 (10)
Pcia. de Buenos Aires	25 (50)
Otra provincia	20 (40)
NBI, n (%)	14 (28)
CUD, n (%)	23 (46)
Escolaridad acorde a edad, n (%)	44 (91,7)
Retraso madurativo y/o DI, n (%)	11 (22)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; NBI: necesidades básicas insatisfechas; CUD: certificado único de discapacidad; DI: discapacidad intelectual; ED: edad decimal; n: número.

y malformación vascular (n = 19), lipoma en tronco (n = 1) y pie bot (n = 1). La mediana de edad de aparición del sobrecrecimiento fue en la etapa neonatal (RIC: neonato-0,33 años); en 6 pacientes el sobrecrecimiento se observó luego del año de edad (PROS 2, BRRS 1, CMAVM1 1 y no clasificado 1); el más tardío fue a los 5 años en un niño con diagnóstico de CMAVM1. La localización más frecuente del sobrecrecimiento fue en miembros inferiores. Los padres refirieron que el sobrecrecimiento permaneció estable desde el nacimiento en 23 pacientes (46 %).

La mediana de segmentos afectados por niño fue 2 (r: 1-7); los miembros inferiores fueron la localización más frecuente (n = 42). Otras regiones corporales afectadas fueron miembros superiores (n = 19), cabeza y cuello (n = 18), tórax (n = 8), dorso (n = 9) y manos (n = 13). Presentaron asimetría de longitud de miembros inferiores 31 pacientes. La mediana de diferencia de longitud de miembros inferiores fue 1,3 cm (r: 0,5-5,0). Nueve pacientes presentaron macrodactilia en manos y 5 en pies. En ambos casos, el segundo y tercer dedo fueron los más afectados.

Cuarenta pacientes presentaron malformación vascular (80 %), de los cuales el 50 % (n = 20) fue capilar y el 50 % (n = 20) combinada (7 malformación capilar, linfática y venosa; 6 malformación capilar y venosa; 4 malformación capilar y arteriovenosa; 1 malformación capilar, linfática y arteriovenosa; 1 malformación linfática y arteriovenosa; 1 malformación linfática y venosa; 1 malformación linfática y capilar).

Las complicaciones esqueléticas observadas fueron limitación articular (n = 6), alteración del eje de miembros inferiores (n = 5) y alteración

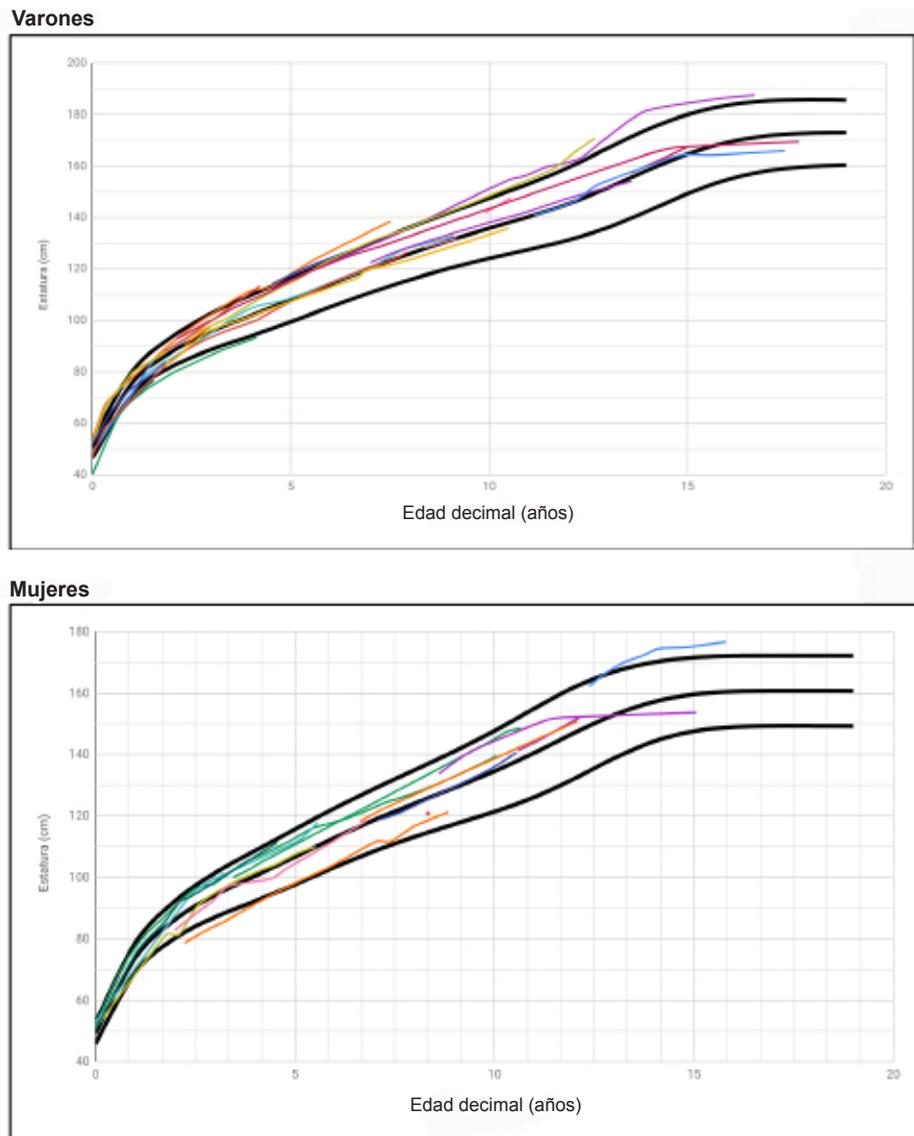
del eje de falanges (n = 2). Las complicaciones extraesqueléticas fueron dolor en 24 casos, efusión linfática (n = 2), trombosis venosa profunda (n = 2), sangrado (n = 11), infecciones asociada a malformación vascular (n = 12) y prurito local (n = 2). No se registraron tumores malignos en esta muestra. La mediana del número de consultas al hospital en el último año fue 5 (RIC 2-9); el número máximo de consultas fue 28, en una niña con diagnóstico de PROS (KT).

Los tratamientos fueron analgésicos (n = 7), sirolimus (n = 3), láser pulsado (n = 6), realce en el miembro inferior corto (n = 18), amputación del segmento afectado y/o epifisiodesis (n = 9), resección de masa (n = 7) y esclerosis percutánea o embolización (n = 3).

La mediana de puntaje Z de peso al nacimiento de niños a término (n = 36) fue 0,82 DE (RIC: 0,18-1,51) en niñas y 1,14 DE (RIC: 0,11-1,42) en varones. La mediana de puntaje Z de estatura a la última consulta fue 0,33 DE (RIC: -0,34-2,00) para varones y Z = 0,17 DE (RIC: -0,41-0,74) en niñas. El desarrollo puberal avanzado se observó en 5 niñas y 3 varones. En la *Figura 1*, se muestran los datos de estatura de varones y mujeres graficados sobre las referencias argentinas, donde se observa cruce de centilos hacia arriba en los primeros años de vida. En 4 varones y 1 niña la estatura, a la última consulta, se ubicó arriba del centilo 97.

Presentaron macrocefalia 6 casos, cuyos diagnósticos clínicos fueron M-CAP (n = 3), sospecha clínica de mutación en *RASA1* (n = 1) y 2 no clasificados (uno de ellos con trastornos del lenguaje).

FIGURA 1. Curvas de crecimiento en estatura



Las líneas negras representan los centilos 3, 50 y 97 de las referencias argentinas de estatura.¹⁷

Calidad de vida

La CVRS global referida por los niños fue en funcionamiento físico 70,6 (DE 17,5), emocional 66,7 (DE 20,9), social 78,1 (DE 21,7) y escolar 63,7 (DE 21,6). No observamos diferencias significativas entre los puntajes referidos por los niños y sus cuidadores (*Tabla 2*).

Se observó que la CVRS fue menor en niños de 5 a 12,9 años, el componente psicosocial fue 5 puntos menor en mujeres, 10 puntos menor en niños con NBI y, en el componente físico, 4 puntos menor en niños con malformación vascular combinada (*Tabla 3*).

Dolor

Veinticuatro de los pacientes presentaron dolor, de los cuales 18 tenían malformación vascular asociada siendo combinada en 12 de los casos. La intensidad del dolor fue grave en 5 niños. Las características del dolor referido con mayor frecuencia fue tipo puntada ($n = 14$) y cansancio o peso ($n = 9$). Siete pacientes requirieron tratamiento farmacológico: 6 AINES y 1 morfina. Diez de 24 niños que presentaron dolor suspendieron las actividades cotidianas; 4 dejaron de ir a la escuela, 3 caminar, 2 jugar y 1 dormir.

TABLA 2. Calidad de vida relacionada con la salud (PedsQL4.0)

Respuesta de los niños

Edad/Funcionamiento	Físico x (RIC)	Emocional x (RIC)	Social x (RIC)	Escolar x (RIC)
5-7 años (n = 9)	68,75 (56,3-75,0)	70,0 (60,0-90,0)	100,0 (70,0-100,0)	60,0 (40,0-60,0)
8-12 años (n = 18)	71,9 (59,3-81,2)	67,5 (60,0-80,0)	70,0 (48,7-95,0)	62,5 (36,2-78,8)
13-18 años (n = 12)	73,4 (66,4-82,0)	67,5 (48,8-80,0)	87,5 (78,8-91,3)	80,0 (70,0-90,0)

Respuesta de los cuidadores

Edad/Funcionamiento	Físico x (RIC)	Emocional x (RIC)	Social x (RIC)	Escolar x (RIC)
2-4 años (n = 4)	73,4 (49,3-92,9)	80,0 (80,0-100,0)	95,0 (80,0-100,0)	75,0 (72,5-83,3)
5-7 años (n = 9)	78,1 (65,6-81,25)	60,0 (60,0-80,0)	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (55,0-90,0)
8-12 años (n = 18)	71,9 (57,8-90,6)	60,0 (45,0-75,0)	80,0 (42,5-85,0)	70,0 (50,0-85,0)
13-18 años (n = 12)	81,3 (70,3-89,1)	65,0 (53,7-86,3)	90,0 (77,5-90,0)	75,0 (57,5-85,0)

x (RIC): mediana y rango intercuartílico; n: número.

TABLA 3. Calidad de vida relacionada a la salud en niños entre 5 y 18 años de edad (n = 39). Análisis univariado

Variable	Componente físico X (DE)	Componente psicosocial X (DE)	CVRS total X (DE)
Edad (años)			
5-7 (n = 9)	65,3 (20,0)	67,4 (19,7)	66,9 (19,0)
8-12 (n = 18)	71,4 (16,2)	66,9 (19,3)	68,0 (17,8)
13-18 (n = 12)	73,4(18,1)	75,0 (11,7)	74,6 (12,2)
Sexo			
Femenino (n = 18)	72,6 (20,2)	66,9 (19,9)	68,4 (19,6)
Masculino (n = 21)	68,9 (15,1)	71,7 (14,9)	70,9 (13,7)
Dolor			
Sí (n = 19)	70,9 (15,1)	70,9 (15,3)	70,9 (14,4)
No (n = 20)	70,3 (19,9)	68,1 (19,4)	68,6 (18,6)
MAV compleja			
Sí (n = 19)	70,2 (11,4)	71,1 (14,0)	70,8 (12,5)
No (n = 13)	74,5 (21,3)	73,8 (16,5)	74,0 (16,4)
NBI			
Sí (n = 10)	69,9 (21,1)	62,2 (22,3)	64,1 (21,7)
No (n = 29)	70,8 (16,5)	72,0 (14,9)	71,7 (14,3)

X (DE): media y desvío estándar; CVRS: calidad de vida relacionada a la salud; MAV: malformaciones arteriovenosas; NBI: necesidades básicas insatisfechas; n: número.

DISCUSIÓN

Presentamos el primer estudio local de crecimiento y CVRS en niños con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario asociados a las vías de señalización intracelular *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*.

El diagnóstico más frecuente fue PROS (síndromes de sobrecrecimiento asociados a mutaciones en *PIK3CA*) y el sobrecrecimiento corporal se presentó en los primeros 6 meses de vida en 33 de 36 pacientes, coincidentemente con lo publicado por otros autores.^{3,8,9}

El crecimiento longitudinal de estatura, si bien en centilos altos, fue normal respecto a la población argentina. Esto sugiere que la desregulación del crecimiento sería local o segmentaria, y consecuencia de variantes patogénicas somáticas, en mosaico en el gen *PIK3CA*, lo cual coincide con lo publicado previamente por otros autores.⁸

El 60 % de los pacientes mostraron asimetría de longitud de miembros inferiores >1 cm, pero ninguno >5 cm, similar a pacientes con diagnóstico de sobrecrecimiento lateral aislado publicado recientemente por el mismo centro.²⁴ Menor a lo observado en otras condiciones de sobrecrecimiento, tales como síndrome de Proteus.¹³

Las asimetrías corporales plantean para el pediatra un desafío diagnóstico y de tratamiento. Nuestra experiencia recientemente publicada en niños con sobrecrecimiento corporal aislado muestra datos de crecimiento general y de la magnitud de la asimetría similares.²⁴ Sin embargo, en el presente estudio, se observó que los pacientes con sobrecrecimiento corporal segmentario asociados a variantes patogénicas somáticas en mosaico en las vías del *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK* presentan una mayor complejidad por otros signos y síntomas acompañantes, y complicaciones.

La CVRS fue menor a lo reportado en niños argentinos sanos y similar a otras poblaciones de niños con enfermedades crónicas de nuestro hospital utilizando la misma herramienta.¹⁹ Si bien no hemos encontrado estudios acerca de CVRS en este grupo de pacientes pediátricos a nivel internacional ni local, un metanálisis en niños y adultos con malformación vascular mostró una menor calidad de vida asociada al dolor y a la localización en cara y cuello de la malformación vascular.^{25,26}

En esta muestra encontramos una tendencia a menor CVRS en pacientes con malformación

vascular combinada, al igual que lo publicado por Fahrni *et al.*,²⁶ en 71 pacientes mayores de 16 años de edad. La menor CVRS observada en el grupo de mujeres podría estar relacionada con la imagen corporal si bien este aspecto no fue estudiado; hay autores que señalan la estigmatización social de estos niños.¹⁴

Como debilidad del estudio, el grupo de pacientes analizados fue muy heterogéneo, incluyó cuadros clínicos con diferente grado de gravedad y complicaciones, como es de esperar en patologías muy infrecuentes asociadas a mosaicismos de bajo o muy bajo grado. Por otro lado, los criterios de inclusión utilizados para el diagnóstico se basaron en signos clínicos exclusivamente, sin confirmación molecular. Si bien en la mayoría de los casos se pudo llegar a un diagnóstico clínico, algunos pacientes no pudieron ser clasificados por superposición de los criterios clínicos. Como fortaleza, mencionamos que todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por un único observador entrenado, lo cual disminuye el error técnico de medición.

CONCLUSIONES

PROS fue el diagnóstico más frecuente. El dolor fue una complicación frecuente e impactó en las actividades cotidianas. La CVRS mostró una tendencia a ser menor en mujeres, en pacientes con malformación vascular combinada y con NBI.

Colaboradores

Grupo Interdisciplinario de Anomalías Vasculares del Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/3017_AO_Wolf_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Tatton-Brown K, Weksberg R. Molecular Mechanisms of Childhood Overgrowth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; 163C(2):71-5.
2. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatol Clin.* 2017; 35(1):51-60.
3. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker V, Semple RK, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(2):287-95.
4. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 365(7):611-9.

5. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181(4):565-70.
6. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, et al. A clinical scoring system for selection of patients for **PTEN** mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Med Genet*. 2011; 88(1):42-56.
7. Gordo G, Tenorio J, Arias P, Santos-Simarro F, et al. mTOR mutations in Smith-Kingsmore syndrome: Four additional patients and a review. *Clin Genet*. 2018; 93(4):762-75.
8. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Everman DB, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
9. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker V, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(7):1713-33.
10. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(4):208-15.
11. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558(7711):540-6.
12. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Darling TN, et al. Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(3):484-91.
13. Tosi LL, Sapp JC, Allen ES, O'Keefe RJ, Biesecker LG. Assessment and management of the orthopedic and other complications of Proteus syndrome. *J Child Orthop*. 2011; 5(5):319-27.
14. Turner J, Biesecker B, Leib J, Biesecker L, Peters KF. Parenting children with Proteus syndrome: experiences with, and adaptation to, courtesy stigma. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(18):2089-97.
15. Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52764/>
16. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
17. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento Físico. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
18. Norton K, Olds T. Anthropometrica: a textbook of body measurement for sports and health courses. Sidney: UNSW press; 1996.
19. Roizen M, Rodriguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
20. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001; 93(2):173-83.
21. McCaffery M, Beebe A. Pain in Children. Special considerations. In: Beebe A, McCaffery M (ed). Pain: Clinical Manual of Nursing Practice. St. Louis: C.V. Mosby Company; 1989.
22. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de los datos de OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
23. Intergrowth-21st. Oxford University, 2022. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>
24. Romaris MJ, Caino S, Adamo P, Fano V. Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(6):405-14.
25. Nguyen HL, Bonadurer 3rd GF, Tollefson MM. Vascular Malformations and Health-Related Quality of Life: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(6):661-9.
26. Fahrni J, Cho E, Engelberger RP, Baumgartner I, von Känel R. Quality of life in patients with congenital vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. January 2014; 2(1):46-51.