

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto



Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA

Petrus J. de Vries^{1*}, Elena Belousova², Mirjana P. Benedik³, Tom Carter⁴, Vincent Cottin⁵, Paolo Curatolo⁶, Maria Dahlin⁷, Lisa D'Amato⁸, Guillaume B. d'Augères⁹, José C. Ferreira¹⁰, Martha Feucht¹¹, Carla Fladrowski^{12,13}, Christoph Hertzberg¹⁴, Sergiusz Jozwiak¹⁵, J. Chris Kingswood¹⁶, John A. Lawson¹⁷, Alfons Macaya¹⁸, Ruben Marques^{8,19}, Rima Nabbout²⁰, Finbar O'Callaghan²¹, Jiong Qin²², Valentin Sander²³, Matthias Sauter²⁴, Seema Shah²⁵, Yukitoshi Takahashi²⁶, Renaud Touraine²⁷, Sotiris Youroukos²⁸, Bernard Zonnenberg²⁹, Anna C. Jansen³⁰ en nombre del Consorcio TOSCA y Investigadores de TOSCA

Abstracto

Antecedentes: La mayor parte de la evidencia sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND) hasta la fecha proviene de estudios a pequeña escala e informes de casos, y se sabe muy poco sobre los TAND en adultos. Analizamos los datos basales de TAND del estudio internacional a gran escala TOSCA sobre la historia natural para comparar los patrones en la infancia y la edad adulta, describir los patrones según la edad y explorar las correlaciones entre el genotipo y los TAND.

Resultados: El estudio incluyó a 2216 participantes elegibles con TSC de 170 sitios en 31 países en el corte de datos para el tercer análisis intermedio (fecha de corte de datos: 30 de septiembre de 2015). Los problemas de comportamiento más comunes (reportados en > 10% de los participantes) fueron hiperactividad, dificultades para dormir, impulsividad, ansiedad, cambios de humor, agresión severa, estado de ánimo depresivo, autolesión y obsesiones. Los trastornos psiquiátricos incluyeron trastorno del espectro autista (TEA, 21,1%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, 19,1%), trastorno de ansiedad (9,7%) y trastorno depresivo (6,1%). Las puntuaciones de coeficiente intelectual (CI) estaban disponibles para 885 participantes. De estos, el 44,4% tenía un CI normal, mientras que se observaron grados leve, moderado, grave y profundo de discapacidad intelectual (DI) en el 28,1, 15,1, 9,3 y 3,1%, respectivamente. Se identificaron dificultades académicas en el 58,6% de los participantes y déficits neuropsicológicos (rendimiento <percentil 5) en el 55,7%. Se observaron tasas significativamente más altas de hiperactividad e impulsividad en niños, y tasas más altas de ansiedad, estado de ánimo depresivo, cambios de humor, obsesiones, psicosis y alucinaciones en adultos. Las correlaciones genotipo-TAND mostraron una mayor frecuencia de autolesión, TEA, dificultades académicas y déficits neuropsicológicos en TSC2. Aquellos sin mutaciones identificadas (NMI) mostraron un patrón mixto de manifestaciones de TAND. Los niños y aquellos con TSC2 tuvieron tasas significativamente más altas de discapacidad intelectual, lo que sugiere que las comparaciones de edad y genotipo deben interpretarse con cautela.

Conclusiones: Estos resultados resaltan la magnitud de la TAND en la CET y la importancia de evaluar la comorbilidad neuropsiquiátrica en todos los niños y adultos con CET, con los genotipos TSC1 y TSC2, así como en aquellos sin mutaciones identificadas. Sin embargo, la alta tasa de datos de TAND no reportados o faltantes en este estudio subraya que, incluso en centros especializados, la TAND continúa infradiagnosticada y posiblemente infratratada.

Palabras clave: Trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC, complejo de esclerosis tuberosa, TOSCA

* Correspondencia: petrus.devries@uct.ac.za

División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, 46 Sawkins Road, Rondebosch, Ciudad del Cabo 7700, Sudáfrica
La lista completa de información de los autores está disponible al final del artículo.



© El autor(es). 2018 Acceso abierto Este artículo se distribuye bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al autor original y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se realizaron cambios. Exención de dedicación al dominio público de Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) se aplica a los datos disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario.

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por la formación de hamartomas en múltiples sistemas orgánicos con una amplia diversidad de síntomas y gravedad entre individuos [1, 2].

La mayoría de las personas con CET tienen problemas del sistema nervioso central. afectación del sistema con una amplia gama de manifestaciones estructurales, como tubérculos corticales, nódulos subependimarios, y aberraciones de la materia gris y blanca, así como altos tasas de manifestaciones funcionales, como epilepsia, discapacidad intelectual (DI) y problemas de conducta [3–5].

Las manifestaciones neurológicas, neuropsiquiátricas y renales representan la mayor carga de enfermedad de todas.

Manifestaciones relacionadas con la TSC [3].

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND) son un término general acuñado por el Panel de Neuropsiquiatría de la Conferencia Internacional de Consenso de 2012 para TSC, y abarca una gama de manifestaciones neuropsiquiátricas en varios niveles de investigación [2, 3, 5].

Estos incluyen el nivel conductual (comportamientos observados) como problemas de sueño o comportamientos agresivos), la nivel psiquiátrico (trastornos psiquiátricos definidos por el DSM/CIE) como los trastornos del espectro autista [TEA] o la atención Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno intelectual nivel (capacidad intelectual definida por pruebas de tipo coeficiente intelectual [CI]), el nivel académico (trastornos del aprendizaje, por ejemplo, dificultades de lectura o matemáticas) y el nivel psicosocial (por ejemplo, autoestima, dificultades familiares) [3, 5, 6]. TAND representa una carga significativa de enfermedad. y tienen un gran impacto en la calidad de vida de las personas con TSC y sus familias, dado su impacto en la educación, el empleo y la vida social de los pacientes y sus familias. familia [3, 5].

La tasa y el patrón de TAND varían considerablemente entre pacientes con CET [3, 5, 7–11]. En general, alrededor del 90 % de las personas con CET presentan características de TAND en algún grado.

Durante su vida, con TEA y DI reportados en hasta 50% de los individuos [3, 5, 6]. Los resultados muestran diferencias tasas en personas con y sin DI [12]. Sin embargo, incluso Las personas con capacidades intelectuales normales están en riesgo de desarrollar manifestaciones de TAND, particularmente en el dominios académicos, neuropsicológicos y psicosociales [8]. A pesar de las altas tasas de TAND, una encuesta de 2010 de miembros de la Asociación de Esclerosis Tuberosa en la

El Reino Unido indicó que sólo el 20% de los individuos con TSC había recibido alguna evaluación o tratamiento Para TAND, lo que sugiere una evaluación y un tratamiento amplios. brecha [5, 6, 12, 13]. Es importante reconocer que La mayoría de la evidencia sobre las tasas y patrones de TAND Hasta la fecha, los resultados provienen de estudios y casos relativamente pequeños. Informes. Los estudios más amplios publicados hasta la fecha han incluido unos pocos cientos de participantes [10, 12, 14]. Además, hay muy pocos datos disponibles sobre TAND en adultos. con TSC [15] o sobre el patrón basado en la edad de TAND.

Es probable que la etiología subyacente del TAND sea combinatoria y multifactorial [16]. Hay evidencia de que

Las aberraciones genéticas de la TSC pueden ser suficientes para causar Manifestaciones TAND, [16, 17] con combinaciones y Contribución interactiva desde el punto de vista funcional y estructural.

factores [16–22]. Las personas con mutaciones TSC2 tienen

Se ha informado que tienen una mayor probabilidad de DI que aquellos con TSC1, [23–26] pero tanto las mutaciones de TSC1 como las de TSC2 se han asociado con todo el rango de capacidad intelectual, desde un alto coeficiente intelectual hasta una profunda DI [25, 26].

Se ha descrito que los individuos sin mutación identificada (NMI) después de las pruebas genéticas generalmente tienen perfiles de identidad entre aquellos con TSC1 y TSC2 [23–26]. Estos

Los estudios también se han basado en muestras relativamente pequeñas y ningún estudio hasta la fecha ha examinado otros aspectos de TAND en relación al genotipo.

El estudio de historia natural más grande del TSC hasta la fecha: el TOSCA (Registro de Esclerosis Tuberculosa para aumentar la enfermedad)

El estudio de concienciación sobre la enfermedad es un estudio multicéntrico e internacional. registro diseñado con el objetivo de proporcionar información más profunda sobre las manifestaciones de la CET y su manejo [27,

28]. En una publicación anterior que describe los hallazgos iniciales De la cohorte TOSCA de 2093 individuos, presentamos

Hallazgos principales de las características TAND en la cohorte de TSC más grande reportada a nivel mundial hasta la fecha [28]. Los resultados mostraron que ID Se observó en el 54% de los participantes evaluados y sugirió que los trastornos psiquiátricos generalmente se diagnosticaban tardíamente. También identificamos casos significativos no reportados o datos faltantes, lo que sugería que incluso en TSC experto En centros de todo el mundo, el TAND puede estar infradiagnosticado y por lo tanto, reciben un tratamiento insuficiente [28].

Aquí, realizamos una exploración detallada del conjunto de datos TAND más grande hasta la fecha utilizando datos de referencia de TOSCA de todos los pacientes inscritos en el momento de corte de septiembre 30 de 2015, con el objetivo específico de comparar la infancia y perfiles de TAND de adultos, que describen el patrón de TAND relacionado con la edad y examinan el TAND en relación con genotipo.

Métodos

Una descripción detallada de los métodos del TOSCA

El registro se ha proporcionado previamente [27]. En resumen, las personas de cualquier edad con una visita documentada por TSC antes de los 12 meses de inscripción o recién diagnosticadas con Los TSC se incluyeron en el estudio entre agosto de 2012 y agosto de 2014.

Información sobre la demografía del participante, antecedentes familiares, genotipo, signos vitales, antecedentes prenatales, características clínicas de la CET en todos los sistemas orgánicos, comorbilidades, y se recopilaron manifestaciones raras, tanto de forma retrospectiva como prospectiva al inicio del estudio y anualmente a partir de entonces durante un máximo de 5 años. Dado que se trataba de un problema natural Estudio histórico, se hizo un seguimiento de los participantes en función de necesidad clínica, y no hay necesidad clínica, de laboratorio o formal

Las evaluaciones TAND fueron obligatorias según el protocolo. Términos y operacionalización de las manifestaciones TAND y los 'niveles' se definieron como en la publicación primaria TAND [5].

El registro TOSCA fue diseñado y llevado a cabo en de conformidad con las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas y los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki [29, 30]. Consentimiento informado por escrito, con previa Se obtuvo el respaldo de todos los comités de ética de investigación en seres humanos (juntas de revisión institucional locales). participantes, padres o tutores antes del registro inscripción.

Para los fines de este manuscrito, se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir los datos de TAND. Frecuencia de Las características de TAND se extrajeron y se presentaron como porcentaje de individuos con datos disponibles (excluyendo datos no reportados o faltantes). La capacidad intelectual fue categorizado como normal (CI > 70), DI leve (CI 51-70), DI moderada (CI 36-50), DI grave (CI 20-35) e DI profunda (CI < 20), según el DSM-5/CIE-10 [31, 32]. Los trastornos psiquiátricos se definieron según la DSM-5/CIE-10. Patrones de TAND basados en la edad (niños vs adultos) y la asociación entre TAND y genotipo (TSC1 vs TSC2) se analizaron mediante Chi-cuadrado prueba. El estudio TOSCA incluyó la recopilación de datos sobre todos niveles de TAND como se describe arriba y se resume en el manuscrito principal de TAND [5], además de las características psicosociales, como la autoestima, los hermanos o Factores estresantes familiares, que sólo se incluyeron después de la Se creó la base de datos TOSCA.

Resultados

Un total de 2216 participantes (1154 mujeres y 1062 Los varones con TSC se inscribieron en el registro TOSCA de 170 sitios en 31 países en el momento del corte de datos para El tercer análisis intermedio (30 de septiembre de 2015). La mediana de edad de la cohorte TOSCA fue de 13 años (rango: < 1–71) con 1410 individuos (63,6%) de edad ≤18 años.

Características generales de TAND

La Tabla 1 y la Fig. 1 representan las frecuencias de TAND características en la cohorte general de TOSCA.

Nivel de comportamiento

Los problemas de comportamiento más comunes (reportados en > Los problemas de salud que se presentaron en el 10% de los participantes fueron hiperactividad (45%), dificultades para dormir (43,9%), impulsividad (42,7%), ansiedad (33,3%), estado de ánimo (33,3%), cambios de humor (29,8%), agresividad severa (24,3%), estado de ánimo deprimido (19,2%), autolesiones (15,5%) y obsesiones (14%).

Nivel psiquiátrico

Se informó TEA en el 21,1% (314/1486), TDAH en el 19,1% (268/1404), trastorno de ansiedad en 9,7% (133/1365), trastorno depresivo en 6,1% (84/1371) y "otros" trastornos psiquiátricos

Se reportaron trastornos neuropsiquiátricos en el 8,4% (115/1377) de los participantes.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de trastornos neuropsiquiátricos...

Los trastornos fueron de 5 años para el TEA (media, 7,8 años; rango, < 1–40), 6 años para el TDAH (media, 7,8 años; rango, < 1–38), 13,5 para el trastorno de ansiedad (media, 17,4 años; rango, < 1–50), 21 años para el trastorno depresivo (media, 24,3 años; rango, 3-49) y 11 años para "otros" trastornos psiquiátricos (media, 14,1 años; rango, < 1-59).

Nivel intelectual

Se dispuso de una evaluación de CI para 885 participantes (39,9%). De estos, 393 participantes (44,4%) tenían valores normales. capacidad intelectual, aunque leve, moderada, grave y Se observaron grados profundos de DI en el 28,1% (249/885), 15,1% (134/885), 9,3% (82/885) y 3,1% (27/885), respectivamente.

Niveles académicos y neuropsicológicos

Dificultades académicas/escolares, clasificadas como trastornos del aprendizaje en el DSM-5, como matemáticas, lectura, escritura, o la ortografía, se observaron en el 58,6% (735/1254) de los participantes. Las habilidades neuropsicológicas se evaluaron formalmente en 41,6% (564/1355) de los participantes, y neuropsicológico Se identificaron déficits (rendimiento < percentil 5) en 55,7% (314/564) de los evaluados.

Características TAND en niños vs adultos

Se observaron algunas diferencias en las frecuencias de Características TAND entre niños (de ≤18 años de edad) y adultos (mayores de 18 años) (Tabla 2). En el nivel de comportamiento nivel, las tasas de hiperactividad e impulsividad fueron significativamente más altas en los niños que en los adultos (54,8% frente a 54,8%). 21,4% y 46,7% vs 33,2% respectivamente, $p < 0,001$), mientras que Las tasas de ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo depresivo, obsesiones, psicosis y alucinaciones fueron significativamente mayor en adultos que en niños (50,9% frente a 25,8%; 40,8% frente a 25,2%; 43,9% frente a 8,2%; 19,2% frente a 11,8%; 11,3% frente a 3%; 10,3% frente a 0,6%, respectivamente, $P < 0,001$ para todos, excepto para las obsesiones, $P < 0,01$). Curiosamente, algunas manifestaciones conductuales mostraron tasas similares en niños y adultos.

Por ejemplo, dificultades para dormir y agresividad severa. fueron muy similares entre niños y adultos (Tabla 2).

A nivel psiquiátrico se reportaron TEA y TDAH en tasas más altas en niños que en adultos (23,1% frente a 16,1%; 22,4% frente a 10,5%; $p = 0,0029$ y $P < 0,001$ respectivamente), mientras que las tasas de trastorno de ansiedad y trastorno depresivo fueron más altas en adultos que en niños (16,8% frente a 10,5%; $p = 0,0029$ y $P < 0,001$ respectivamente). 7%; 16,3% frente a 2,1% respectivamente; $P < 0,001$). Observamos No hay grandes diferencias en las tasas de dificultades académicas y habilidades neuropsicológicas entre niños y adultos (Tabla 2). Sin embargo, la diferencia altamente significativa Se observó una relación entre las tasas de discapacidad intelectual entre niños y adultos (Tabla 2).

Tabla 1 Características TAND en la cohorte general de TOSCA (N = 2216)

Características de TAND	Individuos con manifestación, n / A	Personas con datos disponibles, n (%)	Personas con datos No disponible ^a , n (%)
Nivel de comportamiento			
Hiperactividad	337 (45.0)	749 (33.8)	1467 (66.2)
Dificultades para dormir	331 (43.9)	754 (34.0)	1462 (66.0)
Impulsividad	317 (42.7)	742 (33.5)	1474 (66.5)
Ansiedad	240 (33.3)	720 (32.5)	1496 (67.5)
cambios de humor	214 (29.8)	718 (32.4)	1498 (67.6)
Agresión severa	183 (24.3)	754 (34.0)	1462 (66.0)
Estado de ánimo depresivo	139 (19.2)	724 (32.7)	1492 (67.3)
autolesión	117 (15.5)	755 (34.1)	1461 (65.9)
Obsesiones	100 (14.0)	714 (32.2)	1502 (67.8)
Psicosis	40 (5.5)	725 (32.7)	1491 (67.3)
Alucinaciones	26 (3.6)	719 (32.5)	1497 (67.5)
Nivel psiquiátrico			
TEA	314 (21.1)	1486 (67.1)	730 (32.9)
TDAH	268 (19.1)	1404 (63.4)	812 (36.6)
Trastorno de ansiedad	133 (9.7)	1365 (61.6)	851 (38.4)
Trastorno depresivo	84 (6.1)	1371 (61.9)	845 (38.1)
Nivel intelectual			
Normal	393 (44.4)	885 (39.9)	1331 (60.1)
Identificación leve	249 (28.1)	885 (39.9)	1331 (60.1)
Identificación moderada	134 (15.1)	885 (39.9)	1331 (60.1)
Identificación grave	82 (9.3)	885 (39.9)	1331 (60.1)
Identificación profunda	27 (3.1)	885 (39.9)	1331 (60.1)
Nivel académico			
Las personas alguna vez han tenido dificultades en el ámbito académico. actuación	735 (58.6)	1254 (56.6)	962 (43.4)
Personas evaluadas por dificultades académicas	359 (48.8) ^b	ESO	ESO
Nivel neuropsicológico			
Los individuos alguna vez tuvieron algún problema neuropsicológico habilidad evaluada	564 (41.6)	1355 (61.1)	861 (38.9)
Individuos con un rendimiento <percentil 5	314 (55.7) ^c	ESO	ESO

Trastorno del espectro autista (TEA), TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), DI, discapacidad intelectual, CI, coeficiente intelectual (CI), NA (no aplicable), TAND, trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC.

^aLos datos faltantes incluyen una opción desconocida marcada para las funciones TAND en eCRF por el paciente/investigador

^a Porcentajes calculados considerando únicamente los datos disponibles y excluyendo los datos faltantes a menos que se especifique lo contrario.

^b Porcentajes calculados a partir del número de individuos con dificultades académicas reportadas como denominador

^c Porcentajes calculados en base al número de individuos que tuvieron habilidad neuropsicológica evaluada como denominador

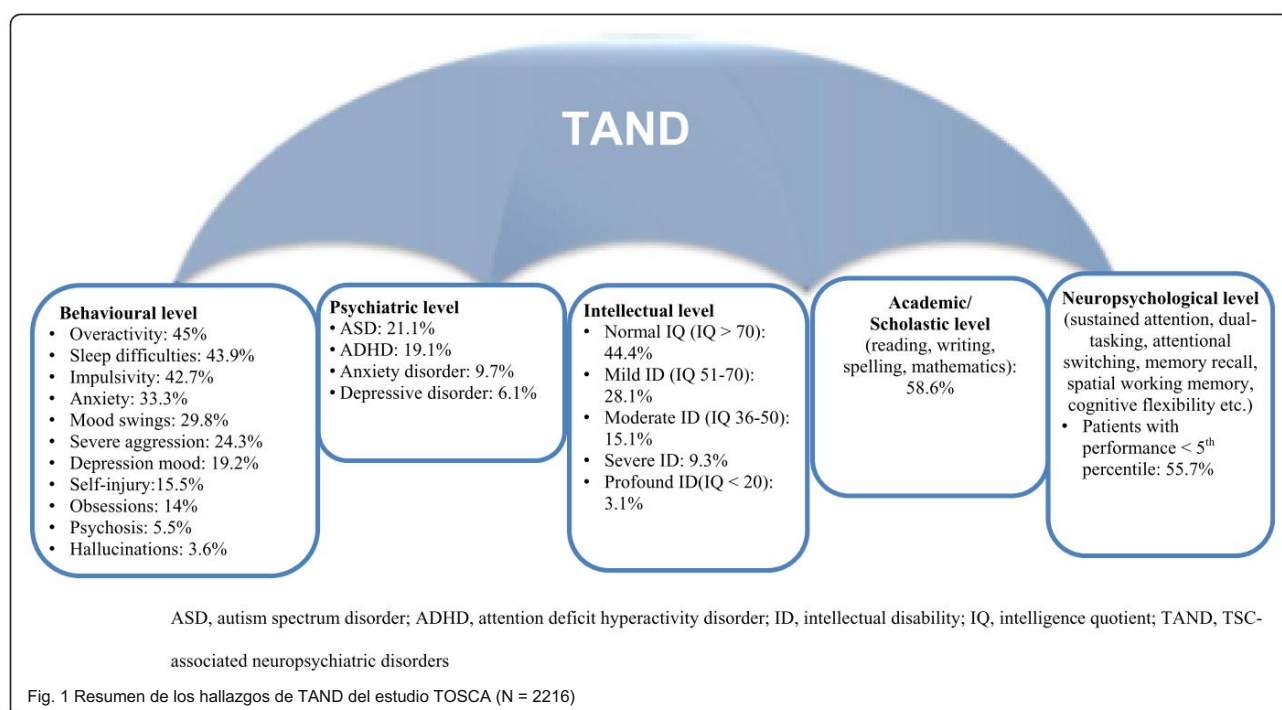
Características de TAND por franjas de edad

Las frecuencias de todas las características TAND por grupos de edad en el momento del consentimiento se muestran en la Tabla 3. La mayoría de las características conductuales TAND mostraron frecuencias variables. en todos los grupos de edad, pero la ansiedad y el estado de ánimo deprimido se mostraron un patrón claro de aumento de frecuencia a lo largo del aumento grupos de edad. Curiosamente, las tasas de diagnóstico de ansiedad y el trastorno depresivo mostraron un patrón que no era totalmente consistente con las observaciones conductuales para Ansiedad y estado de ánimo depresivo. Dificultad grave y profunda.

Se reportan tasas bajas en el grupo de edad más joven (3%), aumentando en los menores de 10 años (6,6 y 9,7%) y oscilando entre 12,7 y 19,3% en los grupos de edad mayores.

TAND y genotipo

Se realizaron pruebas moleculares para detectar mutaciones genéticas. En 1000 participantes (45,1%). De ellos, 197 tenían TSC1. mutaciones, 644 tenían mutaciones TSC2 y 144 no tenían mutación identificada (NMI). A nivel de comportamiento, Las mutaciones de TSC2 se asociaron solo con un riesgo significativo



frecuencia más alta que TSC1 para autolesión (15,8% vs. 6,3%, $P = 0,0288$; Tabla 4). A nivel psiquiátrico, el TEA Se observó con una frecuencia significativamente mayor en los participantes con mutaciones TSC2 que en aquellos con mutaciones TSC1. (28,6% frente a 12,2%, $P < 0,001$). TDAH, trastorno de ansiedad y El trastorno depresivo no mostró diferencias significativas entre los dos genotipos, pero fue interesante observar que los tres mostraron frecuencias absolutas más altas.

en asociación con TSC1 en lugar de TSC2 (TDAH)

TSC1 = 17,6%; TSC2 = 16%, $P = 0,6881$; Trastorno de ansiedad TSC1 = 10,1%; TSC2 = 8,6%; $P = 0,7809$; Trastornos depresivos TSC1 = 10%; TSC2 = 5,2%; $P = 0,0509$ (Tabla 4).

Las frecuencias de las manifestaciones conductuales y psiquiátricas de los individuos con NMI oscilaron a veces entre y a veces entre más altas o más bajas que las de TSC1 y TSC2 (Tabla 4).

De los 93 participantes con mutación TSC1 que Se habían evaluado mediante pruebas de tipo CI, 62 (66,7%) tenían una capacidad intelectual normal, 15 (16,1%) tenían una leve DI, 11 (11,8%) tenían DI moderada, 5 (5,4%) tenían DI grave DI, y ningún participante tenía DI profunda. Entre 293 De los participantes con mutación TSC2 que habían sido evaluados mediante pruebas de tipo CI, 123 (42%) tenían capacidad intelectual normal, 75 (25,6%) tenían DI leve, 57 (19,5%) tenían DI moderada, 30 (10,2%) tenían DI grave y 8 (2,7%) Tenía una identificación profunda. Se observó una diferencia significativa entre los grupos TSC1 y TSC2 para los niveles/categorías de CI. ($P = 0,001$, Tabla 4).

Las dificultades académicas/escolares fueron más comunes en individuos con mutación TSC2 que aquellos con TSC1

mutación (63,5% frente a 49,2%; $P = 0,0051$, Tabla 4). Más individuos con mutación TSC2 tenían problemas neuropsicológicos. puntuaciones de rendimiento que caen por debajo del percentil 5 en comparación con aquellos con mutación TSC1 (63% frente a 38,8%, $P = 0,0024$). Los individuos con NMI mostraron CI, rendimiento académico y perfiles neuropsicológicos entre las frecuencias del grupo con TSC1 y TSC2.

Discusión

El registro TOSCA permitió explorar la frecuencia de una amplia gama de características TAND en la cohorte más grande de TSC reportada hasta la fecha. Nos propusimos...

Examinar el perfil general de TAND, para comparar patrones de la infancia y la adultez, patrones basados en la edad y Correlaciones genotipo-TAND. Los resultados mostraron una menor tasas de trastornos conductuales y psiquiátricos que informado previamente, pero tasas similares de DI [3, 6, 8, 12]. Las tasas muy altas de casos no reportados o faltantes datos de este estudio (más del 60% para el comportamiento) y niveles intelectuales) pueden, al menos en parte, haber contribuido a las tasas más bajas observadas. Las tasas de dificultades académicas y déficits neuropsicológicos, reportados en este estudio por primera vez, fueron muy alto y sugirió que entre la mitad y dos tercios de las personas con esclerosis tuberosa tendrán dificultades en estos dos niveles TAND. A pesar de tasas relativamente similares de DI entre niños y adultos, observamos un patrón de mayor hiperactividad e impulsividad en los niños, y Tasas más altas de ansiedad y depresión en adultos. Curiosamente, algunas características de TAND, como los problemas de sueño...

Tabla 2 Características TAND en niños frente a adultos

Características de TAND	Niños (≤ 18 años) con Manifestación, (n = 1410) n (%)	Adultos (> 18 años) con Manifestación, (n = 806) n (%)	valor p
Niveles de comportamiento			
Hiperactividad	290 (54.8)	47 (21.4)	< 0,0001
Dificultades para dormir	225 (43.4)	106 (45.1)	0.6531
Impulsividad	244 (46.7)	73 (33.2)	0.0006
Ansiedad	130 (25.8)	110 (50.9)	< 0,0001
cambios de humor	128 (25.2)	86 (40.8)	< 0,0001
Agresión severa	121 (22.9)	62 (27.4)	0.1850
Estado de ánimo deprimido	41 (8.2)	98 (43.9)	< 0,0001
autolesión	73 (13.9)	44 (19.2)	0.0625
Obsesiones	59 (11.8)	41 (19.2)	0.0085
Psicosis	15 (3.0)	25 (11.3)	< 0,0001
Alucinaciones	3 (0.6)	23 (10.3)	< 0,0001
Nivel psiquiátrico			
TEA	246 (23.1)	68 (16.1)	0.0029
TDAH	227 (22.4)	41 (10.5)	< 0,0001
Trastorno de ansiedad	68 (7)	65 (16.8)	< 0,0001
Trastorno depresivo	21 (2.1)	63 (16.3)	< 0,0001
Nivel intelectualb			
Coficiente intelectual normal	283 (43.5)	110 (47.0)	
Identificación leve	202 (31)	47 (20.1)	
Identificación moderada	101 (15.5)	33 (14.1)	0.0005e
Identificación grave	51 (7.8)	31 (13.2)	
Identificación profunda	14 (2.2)	13 (5.6)	
Nivel académico			
Las personas alguna vez tuvieron dificultades en el rendimiento académico	506 (60.5)	229 (54.8)	0.0517
Personas evaluadas por dificultades académicas	273 (54.0)c	86 (37.6)c	0.0785
Nivel neuropsicológico			
¿Alguna vez se ha evaluado alguna habilidad neuropsicológica de las personas?	414 (42.5)	150 (39.4)	0.2926
Individuos con un rendimiento <percentil 5	235 (56.8) días	79 (52.7) días	0.5333

Trastorno del espectro autista (TEA), TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), DI, discapacidad intelectual, coeficiente intelectual (CI), TAND, TSC asociado. trastornos neuropsiquiátricos

^a Porcentajes calculados considerando únicamente los datos disponibles y excluyendo los datos faltantes a menos que se especifique lo contrario.
^b Porcentajes calculados en función del número de individuos con evaluación de CI disponible en cada grupo de edad: ≤ 18 años, n = 585; > 18, n = 234)
^a Porcentajes calculados a partir del número de individuos con dificultades académicas reportadas como denominador
^d Porcentajes calculados en base al número de individuos que tuvieron habilidad neuropsicológica evaluada como denominador
^y Prueba de chi-cuadrado que muestra la asociación entre niños y adultos en todos los niveles de CI

Y la agresión severa se mantuvo alta en todos los grupos de edad. lo que sugiere la persistencia de estas dificultades a lo largo de la vida. En cuanto a las correlaciones genotipo-TAND, observamos una correlación genotipo-fenotipo intelectual y una mayor frecuencia de TEA en asociación con TSC2, similar a informes anteriores [8, 26]. Curiosamente, menos otros Se observaron correlaciones TAND-genotipo. Autolesión, TEA, dificultades académicas y déficits neuropsicológicos fueron las únicas otras correlaciones significativas con TSC2.

Dado que se sabe que todos ellos están fuertemente correlacionados con nivel intelectual [12], y dadas las diferencias observadas aquí en los grupos de CI, estos resultados deben ser tratados con precaución y debe explorarse en relación con los emparejados o grupos de CI estratificados en estudios futuros. También observamos un patrón potencial de estado de ánimo más deprimido y ansioso, y tasas más altas de trastornos de ansiedad y depresión asociadas con mutaciones del gen TSC1. Esta fue una observación novedosa. No reportado previamente en la literatura, pero el mismo

Tabla 3 Características TAND según grupos de edad (según la edad en el momento del consentimiento)

Características de TAND	Edad en el momento del consentimiento del registro, años						
	≤ 2	> 2 a ≤ 5	> 5 a ≤ 9	> 9 a ≤ 14	> 14 a ≤ 18	> 18 a ≤ 40	> 40
	n = 283	n = 301	n = 335	n = 307	n = 184	n = 579	n = 227
Niveles de comportamiento							
Hiperactividad	21 (53.8)	77 (65.3)	94 (60.6)	67 (47.5)	31 (40.8)	41 (23.7)	6 (12.8)
Dificultades para dormir	24 (64.9)	43 (38.4)	61 (40.7)	68 (48.6)	29 (36.3)	70 (38,5)	36 (67,9)
Impulsividad	12 (31.6)	54 (47.4)	79 (52.0)	70 (49.3)	29 (38.2)	67 (38.3)	6 (13.3)
Ansiedad	2 (5.6)	24 (21.2)	33 (22.9)	45 (33.3)	26 (34.2)	74 (44.6)	36 (72)
cambios de humor	5 (13.5)	18 (16.1)	39 (25.8)	36 (27.1)	30 (40.5)	77 (46.4)	9 (20)
Agresión severa	2 (5.4)	15 (13.0)	45 (29.2)	40 (27.8)	19 (24.4)	57 (31.7)	5 (10.9)
Estado de ánimo depresivo	0	0	10 (6.9)	17 (12.7)	14 (18.7)	68 (40.2)	30 (55.6)
autolesión	3 (7.9)	9 (7.8)	28 (18.7)	23 (16.1)	10 (12.7)	37 (20.6)	7 (14.3)
Obsesiones	2 (5.6)	7 (6.3)	15 (10.3)	22 (16.3)	13 (17.6)	33 (19.9)	8 (17.0)
Psicosis	0	2 (1.8)	4 (2.8)	7 (5.2)	2 (2.6)	22 (12.6)	3 (6.3)
Alucinaciones	0	0	0	3 (2.3)	0	21 (11.9)	2 (4.3)
Nivel psiquiátrico							
TEA	18 (10.8)	49 (22.9)	73 (26.2)	68 (26.3)	38 (26)	65 (18.6)	3 (4.2)
TDAH	11 (7.1)	50 (24.2)	82 (31.1)	61 (24.5)	23 (16.7)	39 (12.1)	2 (2.9)
Trastorno de ansiedad	1 (0.6)	8 (3.9)	15 (5.9)	31 (13.1)	13 (10.4)	51 (16.1)	14 (19.7)
Trastorno depresivo	0	3 (1.4)	2 (0.8)	8 (3.4)	8 (6.3)	44 (14.2)	19 (25)
Nivel intelectualb							
Coficiente intelectual normal	37 (56.1)	72 (52.9)	74 (39.8)	64 (37.9)	36 (38.3)	82 (42.7)	28 (66.7)
Identificación leve	18 (27.3)	38 (27.9)	58 (31.2)	56 (33.1)	32 (34.0)	43 (22.4)	4 (9.5)
Identificación moderada	9 (13.6)	17 (12.5)	36 (19.4)	25 (14.8)	14 (14.9)	30 (15.6)	3 (7.1)
Identificación grave	1 (1.5)	9 (6.6)	13 (7.0)	18 (10.7)	10 (10.6)	27 (14.1)	4 (9.5)
Identificación profunda	1 (1.5)	0	5 (2.7)	6 (3.6)	2 (2.1)	10 (5.2)	3 (7.1)
Nivel académico							
Las personas alguna vez han tenido dificultades en rendimiento académico	1 (1.3)	48 (36.9)	167 (69.3)	193 (75.7)	97 (73.5)	195 (59.6)	34 (37.4)
Individuos evaluados por su rendimiento académico dificultadesc	0	20 (41.7)	93 (55.7)	103 (53.4)	57 (58.8)	77 (39,5)	9 (26.5)
Nivel neuropsicológico							
Las personas alguna vez tuvieron alguna evaluación de habilidades neuropsicológicas	31 (20.4)	69 (32.4)	121 (48.2)	124 (53.2)	69 (55.2)	129 (42.7)	21 (26.6)
Personas con rendimiento <5º percentil	12 (38.7)	35 (50.7)	69 (57.0)	78 (62.9)	41 (59.4)	72 (55.8)	7 (33.3)

Trastorno del espectro autista (TEA), TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), coeficiente intelectual (CI), discapacidad intelectual (DI), TAND, trastorno asociado a TSC.

Trastornos neuropsiquiátricos. Los valores se expresan como n (%)

^a Porcentajes calculados considerando únicamente los datos disponibles y excluyendo los datos faltantes

^b Porcentajes calculados considerando individuos con evaluación de CI disponible en cada grupo de edad: ≤ 2 años (n = 66); > 2 a ≤5 años (n = 136); > 5 a ≤9 (n = 186); > 9 a ≤14 (n = 169); > 14 a ≤18 (n = 94); > 18 a ≤40 (n = 192); > 40 (n = 42)

^c Porcentajes calculados a partir del número de individuos con dificultades académicas reportadas como denominador

^d Porcentajes calculados en base al número de individuos que tuvieron habilidad neuropsicológica evaluada como denominador

La advertencia sobre el CI como posible factor de confusión requiere mayor investigación en estudios futuros. El perfil TAND de los individuos... con NMI también fue un hallazgo novedoso. Intelectual, académico y los perfiles neuropsicológicos parecían estar entre los frecuencias de aquellos con mutaciones TSC1 y TSC2, que se corresponden con hallazgos intelectuales informados previamente [8, 26].

Sin embargo, no se observó el mismo patrón en el comportamiento y manifestaciones psiquiátricas. Aproximadamente el 7% de los individuos de la población general son Se espera que presenten problemas de comportamiento clínicamente significativos [33]. Sin embargo, se han observado tasas mucho más altas de problemas de comportamiento. Se han reportado dificultades en pacientes con CET [7]. En un

Tabla 4 Características TAND por genotipo*

Características de TAND	Personas con TSC1 Mutación (n = 197) n / A	Personas con TSC2 Mutación, (n = 644) n / A	Personas sin TSC Mutación identificada (NMI), (n = 144) n / A	Diferencia estadística entre TSC1 y TSC2 Valor p
Nivel de comportamiento				
Hiperactividad	27 (40.9)	112 (43.4)	24 (45.3)	0.8788
Dificultades para dormir	31 (48.4)	129 (50.6)	30 (54.5)	0.5656
Impulsividad	32 (49.2)	107 (41.6)	23 (45.1)	0.1773
Ansiedad	24 (38.7)	82 (33.6)	17 (34.0)	0.5519
cambios de humor	14 (21.5)	64 (26.6)	15 (29.4)	0.4907
Agresión severa	14 (21.2)	56 (21.5)	11 (20.8)	0.9290
Estado de ánimo depresivo	15 (24.2)	46 (18.7)	12 (23.5)	0.2651
autolesión	4 (6.3)	41 (15.8)	8 (14.5)	0.0288
Obsesiones	8 (13.1)	35 (14.2)	8 (16.0)	0.9140
Alucinaciones	3 (4.8)	7 (2.8)	2 (3.9)	0.3960
Psicosis	4 (6.5)	9 (3.6)	3 (5.8)	0.2865
Nivel psiquiátrico				
TEA	18 (12.2)	138 (28.6)	17 (17.5)	< 0,0001
TDAH	24 (17.6)	72 (16.0)	14 (14.9)	0.6881
Trastorno de ansiedad	14 (10.1)	38 (8.6)	8 (9.2)	0.7809
Trastorno depresivo	14 (10.0)	23 (5.2)	7 (8.0)	0.0509
Nivel intelectualb				
Coficiente intelectual normal	62 (66.7)	123 (42.0)	41 (64.1)	0.001f
Identificación leve	15 (16.1)	75 (25.6)	14 (21.9)	
Identificación moderada	11 (11.8)	57 (19.5)	3 (4.7)	
Identificación grave	5 (5.4)	30 (10.2)	6 (9.4)	
Identificación profunda	0	8 (2.7)	0	
Nivel académico				
Las personas alguna vez tuvieron dificultades en el rendimiento académico	63 (49.2)	240 (63.5)	53 (58.2)	0.0051
Individuos evaluados para dificultades académicas	34 (54.0)c	132 (55.0)c	25 (47.2)c	0.5391
Nivel neuropsicológico				
Las personas alguna vez tuvieron alguna habilidad neuropsicológica juzgado	67 (51.1)	216 (49.4)	46 (51.1)	0,7697
Personas con desempeño <percentil 5	26 (38,8) días	136 (63,0) días	19 (41.3)d	0.0024

Trastorno del espectro autista (TEA), TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), DI, discapacidad intelectual, coeficiente intelectual (CI), TAND, TSC asociado. trastornos neuropsiquiátricos

Se realizaron pruebas moleculares para detectar mutaciones genéticas en 1000 (45,1%) individuos. De estos, 644 (64,4%) presentaron una mutación en el gen TSC2 y 197 (19,7%) una en el gen TSC1. mutación genética, 6 presentaban mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 y 144 (14,4%) no presentaban mutaciones. No se disponía de datos para 9 individuos.

^a Porcentajes calculados considerando únicamente los datos disponibles y excluyendo los datos faltantes a menos que se especifique lo contrario.

^b Porcentajes calculados considerando individuos con evaluación de CI disponible en cada grupo: Individuos con mutación TSC1, n = 93; individuos con mutación TSC2 mutación, n = 293)

^c Porcentajes calculados a partir del número de individuos con dificultades académicas reportadas como denominador

^d Porcentajes calculados en base al número de individuos que tuvieron habilidad neuropsicológica evaluada como denominador

^y TSC1 frente a TSC2

^f Prueba de chi-cuadrado que muestra la asociación entre niños y adultos en todos los niveles de CI

En un estudio piloto de validación de la lista de verificación TAND, todos los participantes (n = 62) habían informado al menos una experiencia de vida. Dificultad conductual TAND, el 97% tenía ≥2 dificultades conductuales

dificultades y el 89% reportó ≥6 dificultades de comportamiento [6]. Los hallazgos de este estudio internacional a gran escala Confirman las altas tasas de una amplia gama de trastornos del comportamiento.

Problemas en la CET. La comparación entre niños y Los adultos mostraron un patrón de menor hiperactividad/impulsividad. comportamientos en adultos pero mayor ansiedad o depresión estado de ánimo. Estos hallazgos se corresponden bien con los típicos basados en la edad. expectativas en psicopatología [8, 9, 12]. Sin embargo, nuestra Los resultados también destacaron el hecho de que las dificultades de comportamiento ocurrieron en todas las edades en individuos con CET. Estos hallazgos subrayan la importancia de esperar y Evaluación de un perfil cambiante de dificultades TAND Desde la infancia hasta la edad adulta, como se recomienda en Pautas de evaluación TAND [2, 34, 35].

Entre los problemas psiquiátricos asociados con la CET, El TEA y el TDAH son los trastornos neurológicos del desarrollo más comunes en los niños, y los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo El más común en adultos [8]. Las tasas variables de TEA (17–68%) y TDAH (30–60%) reportados en estudios anteriores puede entenderse en función de diferentes metodologías de estudio, criterios de diagnóstico utilizados y nivel de capacidad intelectual de los participantes [7, 8, 36]. En este estudio, el TEA y Se informó TDAH en el 21,1% y el 19,1% de los participantes, respectivamente. Como se destaca en nuestro documento de referencia [27], El diagnóstico de TEA, en particular, se hizo muy tarde (media edad, 7,8 años; edad media, 5 años; rango, 0-38 años) [28]. A pesar de los índices muy elevados de ansiedad y estado de ánimo depresivo síntomas en la cohorte, las tasas de diagnósticos de ansiedad Los trastornos o trastornos depresivos fueron sorprendentemente bajos en nuestro estudio (trastorno de ansiedad, 9,7%; trastorno depresivo, 6,1%). Considerando en conjunto las altas tasas de no denuncia o En vista de los datos faltantes, las edades tardías de los diagnósticos y las frecuencias observadas en nuestra cohorte, sugerimos que los trastornos psiquiátricos están infradiagnosticados y potencialmente diagnosticados tardíamente en individuos con CET. Las bajas tasas de TEA y TDAH observadas en adultos aquí podrían sugerir un efecto de cohorte donde Los adultos no fueron evaluados para detectar trastornos del desarrollo en las últimas décadas.

En consonancia con informes anteriores, [8, 26, 37] la TOSCA El registro mostró un patrón genotipo-fenotipo intelectual que sugiere una mayor probabilidad de DI en los participantes. con TSC2 que aquellos con mutaciones TSC1. Sin embargo, También fue importante señalar que sólo el 66,7% de aquellos con TSC1 tenía una capacidad intelectual normal, lo que sugiere que un Un tercio de las personas con TSC1 pueden tener DI. De manera similar, Si bien las mutaciones en TSC2 tenían mayor probabilidad de estar asociadas con DI, el 42 % de los individuos con mutaciones en TSC2 tenían una capacidad intelectual normal. Nuestros hallazgos Por lo tanto, refuerza el mensaje de que el genotipo (TSC1 vs. TSC2) no es un predictor clínicamente útil del desarrollo intelectual. capacidad a nivel individual [26].

Las diferencias entre aquellos con TSC1 y TSC2 Las mutaciones observadas en otros aspectos de TAND fueron de interés, sobre todo porque todos los genotipos-fenotipos anteriores Los estudios han sugerido un fenotipo más "grave" asociado con TSC2 [38]. La posibilidad de que aspectos específicos de TAND puedan estar más probablemente asociados con

Por tanto, TSC1 es una observación potencialmente importante. Reconocemos que existe una diferenciación entre TSC1 y TSC2 puede ser muy simplista, dado que TSC específico Las mutaciones pueden estar asociadas con consecuencias funcionales muy diferentes a nivel bioquímico [16, 26].

El desafío en torno a los TAND no reportados y faltantes Los datos de este estudio fueron significativos. Menos del 40% de los datos conductuales estaban disponibles y solo el 39,9% de los participantes en el registro TOSCA recibieron una evaluación de su capacidad intelectual. Las tasas generales de DI fueron en consonancia con estudios anteriores, [8, 12] pero no observar una distribución bimodal de la capacidad intelectual como reportado previamente [23, 25, 39, 40]. Dado que sólo Aproximadamente la mitad de la cohorte TOSCA recibió una evaluación formal del coeficiente intelectual, es posible que los individuos con deterioro más grave Es posible que no se haya derivado a las personas para una evaluación de su coeficiente intelectual o de desarrollo (como Se realizó en el estudio de base poblacional que observó el claro patrón bimodal) [39]. Los datos académicos no fueron se informaron o faltaron en el 43,4% de la cohorte y El 38,9% no fueron reportados o faltaban datos habilidades neuropsicológicas. Solo el 48,8% de las personas con dificultades académicas recibieron evaluaciones, y solo En el 41,6% se evaluaron déficits neuropsicológicos. Si bien las tasas muy altas de déficit académico y neuropsicológico en el TSC fueron un hallazgo novedoso en el Registro TOSCA y subraya la recomendación que todos los niños con CET deben recibir una evaluación de sus necesidades académicas y neuropsicológicas, [2, 35] Una proporción muy baja evaluada plantea un riesgo clínico significativo inquietud.

Conclusiones

En conjunto, los hallazgos del registro TOSCA enfatizan la magnitud de los trastornos neuropsiquiátricos en la CET, lo cual tiene un enorme impacto en la calidad de vida de las personas con CET y sus familias. Sin embargo, hubo una alta proporción de datos no reportados o faltantes, lo que puede haber influido en los resultados generales del estudio. Debido a la naturaleza observacional del registro, Sólo se utilizaron datos ya disponibles de la práctica clínica. recolectados. Además, considerando la complejidad de la enfermedad y el hecho de que las personas con CET no siempre eran Seguido de todas las manifestaciones de la enfermedad por el sitio involucrado en el registro, asegurar el informe de todas las manifestaciones de la enfermedad de cada participante fue un gran desafío. Por lo tanto, reconocemos la posibilidad de constatación sesgos que pueden surgir con estudios de historia natural de base clínica a gran escala como éste.

Es evidente que existe una interacción muy dinámica entre desarrollo, genotipo, capacidad intelectual, epilepsia, tratamientos antiepilépticos y otros tratamientos farmacológicos, y ambiente en TSC. Por lo tanto, estudios futuros deberían pretende examinar estas interrelaciones de manera integrada

Utilizando modelos computacionales multinivel adecuados. Reconocemos también que se requerirán evaluaciones adicionales para examinar la TAND en relación con el nivel intelectual y el sexo. Además, se está trabajando para determinar si existen "grupos naturales de TAND" consistentes en agrupaciones naturales de características de TAND dentro y entre individuos con CET en diferentes niveles de TAND [7, 13]. La cohorte TOSCA puede proporcionar un conjunto de datos valioso para examinar esta posibilidad con mayor profundidad.

A pesar de las limitaciones inherentes a un estudio de historia natural a gran escala, los resultados proporcionan datos sólidos que incentivan a los profesionales sanitarios a evaluar la comorbilidad neuropsiquiátrica en todos los niños y adultos con CET. Las directrices de vigilancia y tratamiento de la CET de 2012 recomiendan la detección anual de TAND [34]. Se ha desarrollado y validado una herramienta sencilla, denominada Lista de verificación de TAND, en un estudio piloto que podría proporcionar una guía sencilla a los profesionales sanitarios para la evaluación de las dificultades neuropsiquiátricas en cada persona con CET [3, 5, 6].

Abreviaturas

TDAA: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastornos del espectro autista; DI: Discapacidad intelectual; CI: Cociente intelectual; TAND: Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa; TOSCA: Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad; TSC: Complejo de esclerosis tuberosa

Agradecimientos:

Agradecemos a los pacientes y sus familias, a los investigadores y al personal de todos los centros participantes. Agradecemos a Manojkumar Patel, de Novartis Healthcare Pvt. Ltd., por su asistencia editorial médica con este manuscrito. Investigadores de TOSCA

Japón: Nobuo Shinohara, Shigeo Horie, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Katsumi Imai, Mari Kaneda, Hideo Kaneko, Yasushi Uchida, Tomoko Kirino, Shoichi Endo, Yoshikazu Inoue, Katsuhisa Uruno; Turquía: Ayse Serdaroglu, Zuhai Yapici, Banu Anlar, Sakir Altunbasak; Rusia: Olga Lvova, Oleg Valeryevich Belyaev, Oleg Agranovich, Elena Vladislavovna Levitina, Yulia Vladimirovna Maksimova, Antonina Karas; China: Yuwu Jiang, Liping Zou, Kaifeng Xu, Yushi Zhang, Guoming Luan, Yuqin Zhang, Yi Wang, Meiling Jin, Dingwei Ye, Weiping Lao, Liemin Zhou, Jie Liu, Jianxiang Lao, Bo YAN, Yanchun Deng, Li Jiang, Zhisheng Liu, Shaoping Huang, Hua Li; Corea: Kijoong Kim; Taiwán: Pei-Lung Chen, Hsiu-Fen Lee, Jeng-Dau Tsai, Ching-Shiang Chi, Chao-Ching Huang; Australia: Kate Riney, Deborah Yates, Patrick Kwan; Tailandia: Surachai Likasitwattanakul, Charcrin Nabangchang, Lunliya Thampratankul Krisnachai Chomtho, Kamornwan Katanyuwong, Somjit Sriu-domkajorn; Sudáfrica: Jo Wilmshurst; Israel: Reeval Segel, Tal Gilboa, Michal Tzadok, Aviva Fattal-Valevski; Grecia: Panagiotis Papatathanasopoulos, Antig-one Syrigou Papavasiliou, Stylianos Giannakodimos, Stylianos Gatzonis, Evan-gelos Pavlou, Meropi Tzoufi; Países Bajos: AMH Vergeer; Bélgica: Marc Dhooche, Hélène Verhelst, Filip Roelens, Marie Cecile Nassogne, Pierre Defresne, Liesbeth De Waele, Patricia Leroy, Nathalie Demonceau, Benjamin Legros, Patrick Van Bogaert, Berten Ceulemans, Lina Dom; Francia: Pierre Cas-telnaud, Anne De Saint Martin, Audrey Riquet, Mathieu Milh, Claude Cances, Jean-Michel Pedespan, Dorothee Ville, Agathe Roubertie, Stéphane Auvin, Patrick Berquin, Christian Richelme, Catherine Allaire, Sophie Gueden, Sylvie Nguyen The Tich, Bertrand Godet; España: María Luz Ruiz Falco Rojas, Jaume Campistol Planas, Antonio Martínez Bermejo, Patricia Smeyers Dura, Susana Roldán Aparicio, María Jesús Martínez González, Javier López Pisón, Manuel Oscar Blanco Barca, Eduardo López Laso, Olga Alonso Luengo, Francisco Javier Aguirre Rodríguez, Ignacio Málaga Diéguez, Ana Camacho Salas, Itxaso Martí Carrera, Eduardo Martínez Salcedo, María Eugenia Yoldi Petri, Ramón Cancho Candela; Portugal: Inês da Conceicao Carrilho, José Pedro Vieira, José Paulo da Silva Oliveira Monteiro, Miguel Jorge Santos de Oliveira Ferreira Leao, Catarina Sofia Marceano Ribeiro Luis, Carla Pires Mendonça; Lituania: Milda Endziniene; Letonia: Jurgis Strautmanis; Estonia: Inga Talvik; Italia: Maria Paola Canevini, Antonio Gambardella, Dario Pruna, Salvatore Buono, Elena

Fontana, Bernardo Dalla Bernardina; Rumania: Carmen Burloiu, Iuliu Stefan Bacos Cosma, Mihaela Adela Vintan, Laura Popescu; República Checa: Karel Zitterbart; Eslovaquia: Jaroslava Payerova, Ladislav Bratsky, Zuzana Zilinska; Austria: Ursula Gruber-Sedlmayr, Matthias Baumann, Edda Haberlandt, Kevin Rostasy, Ekaterina Pataraia; Reino Unido: Frances Elmslie, Clare Ann Johnston, Pamela Crawford; Dinamarca: Peter Uldall; Suecia: Paul Uvebrant, Olof Rask; Noruega: Marit Bjoernvold, Eyler Brodtkorb, Andreas Sloerdahl, Ragnar Solhoff, Martine Sofie Gilje Jaatun; Polonia: Marek Mander, Elzbieta Janina Radzikowska, Mariusz Wysocki; Alemania: Michael Fischereder, Gerhard Kurlmann, Bernd Wilken, Adelheid Wiemer-Kruel, Klemens Budde, Klaus Marquard, Markus Knuf, Andreas Hahn, Hans Hartmann, Andreas Merckenschlager, Regina Trollmann.

Financiación:

El estudio fue financiado por Novartis Pharma AG. Novartis contribuyó al diseño del estudio, al análisis de datos y a la decisión de publicarlo. Los autores de Novartis revisaron el borrador para su presentación.

Disponibilidad de datos y materiales Novartis

apoya la publicación de análisis científicamente rigurosos que sean relevantes para la atención del paciente, independientemente del resultado positivo o negativo. Los investigadores externos cualificados pueden solicitar acceso a datos anonimizados de pacientes, respetando el consentimiento informado del paciente, y contactar con los autores patrocinadores del estudio. Se puede acceder al protocolo a través del portal EnCePP : <http://www.encepp.eu/> (Número de registro EU PAS EUPAS3247).

Contribuciones de los autores

PJdV Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. EB Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. MPB Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. TC Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. VC Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. PC: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. MD: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. LD'A: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, gestión del ensayo, recopilación de datos, análisis de datos, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. GBdA. Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. JCF Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. MF Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. CF Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. CH Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. SJ Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. JCK: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. JAL: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. AM Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. RM Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, análisis de datos, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. RN Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. FOC Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. JQ Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. VS Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. MS: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. SS: Diseño del estudio, estadístico del ensayo, análisis de datos, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. YT: Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. RT Diseño del estudio, acumulación de pacientes, atención clínica, interpretación de datos,

Redacción, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. SY Diseño del estudio, interpretación de datos, redacción, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. BZ Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. ACJ: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, atención clínica, interpretación de datos, redacción, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Aprobación ética y consentimiento para participar Todos los pacientes (o sus representantes legales) dieron su consentimiento informado por escrito antes de inscribirse en el registro de enfermedades TOSCA. El estudio se diseñó, implementó e informó de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología de la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE 2008), las directrices STROBE (Fortalecimiento y Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología) y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y todas las regulaciones locales. El protocolo del estudio y todas las enmiendas fueron revisados y aprobados (si corresponde) por un comité de ética independiente/junta de revisión institucional de cada centro: Comité Central de Ética de la Organización Nacional de Hospitales; Comité de Ética de Investigación Clínica de la Universidad de Gazi; Comité Multidisciplinario Independiente de Revisión Ética de Ensayos Clínicos; Hospital Universitario de Medicina de la Unión de Pekín; Commissie Medische Ethiek UZ Brussel; CNIL (Comisión Nacional de Informática y Libertades), CCTIRS (Comité Consultivo sobre el tratamiento de la información en materia de investigación en el dominio de la salud); Comité Ético Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E); Consejería de Salud y Bienestar Social, Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía; Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Tartu (UT REC); Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz; REC del Norte de Gales – Oeste; Regionala Etikprövningsnämnden i Göteborg; REK – Comité regional para medisinsk y helsefaglig forskningsetikk; Komisja Bioetyczna przy Instytucie "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka"; Español: Comisión de Ética de la Universidad Ludwig-Maximilians de Múnich; Comité Institucional de Ética de la Investigación Clínica Independiente del Hospital Universitario de Hokkaido; Comité Institucional de Ética de la Universidad Médica Juntendo; Centro Nacional de Salud y Desarrollo de Chile del IRB; Hospital Universitario de Osaka del IRB; Comité de Ética del Instituto de Pediatría y Cirugía Pediátrica de Moscú; Primer Hospital de la Universidad de Pekín; Hospital Cerebral Sanbo de la Universidad Médica Capital; Hospital Infantil de Tianjin; Hospital Infantil de la Universidad de Fudan; Hospital Zhongshan de la Universidad de Fudan; Centro Oncológico de la Universidad de Fudan de Shanghai; Segundo Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangzhou; Primer Hospital Afiliado de la Universidad Sun Yan-Sen; Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangzhou; Hospital Infantil de Shenzhen; Hospital de China Occidental de la Universidad de Sichuan; Hospital de Xijing; Hospital Infantil de la Universidad Médica de Chongqing; Hospital Infantil de Wuhan; Segundo hospital afiliado de la Universidad de Xi'an Jiaotong; Hospital cerebral Guangdong 999; Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Nacional de Seúl; Comité de Ética de Investigación (REC) del Hospital Universitario Nacional de Taiwán (NTUH); Junta de Revisión Institucional del Hospital General de Veteranos de Taichung; Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Médico Chung Shan; Junta de Revisión Institucional, Hospital Tungs' Taichung MetroHarbor; Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Nacional Cheng Kung; Comité de Ética de Investigación Humana Metro South; Comité de Ética de Investigación Humana de la Red de Hospitales Infantiles de Sidney; Comité de Ética de Investigación Humana del Hospital St Vincents; Comité de Ética de Investigación Humana del Hospital Real de Melbourne; Junta de Revisión Institucional de Siriraj; Junta de Revisión Institucional, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, 3.er piso, Edificio Ananthamahidol, Hospital Conmemorativo Rey Chulalongkorn; Comité de Derechos Humanos Relacionados con la Investigación que Involucra a Sujetos Humanos; Junta de Revisión Institucional, Departamento Médico del Ejército Real Tailandés IRB RTA, 5.º piso, Edificio Phramongkutkloaejwitya, Facultad de Medicina Phramongkutkiao; Comité de Ética en Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Chiang Mai; Investigación y Desarrollo, Instituto Nacional de Salud Infantil Reina Sirikit; Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ciudad del Cabo; Comité de Helsinki del centro Shaare Zedek Meidcla; Comité de Helsinki del centro médico Sheba; Comité de Helsinki del centro médico Sourasly de Tel Aviv; Comité de Ética del Hospital Universitario General de Patras; Comité de Ética del Hospital Infantil Pendeli; Comité de Ética del Hospital General Universitario de Atenas "G. Gennimatas"; Comité de Ética del Hospital General Evangelismos; Comité de Ética del Hospital General Universitario de Tesalónica "AHEPA"; Comité de Ética del Hospital General Universitario de Ionnina; METC UMC Utrecht; Dirección General de Regulación, Planificación y Recursos Sanitarios;

Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, Generalitat de Catalunya.Departament de Salut; Comité Ético de Investigación Clínica Hospital Universitario La Paz; Dirección General de Ordenación e Inspección, Consejería de Sanidad Comunidad de Madrid, Ser-vicios de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios; Comité Etico Investi-gación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe; Dirección General de Farmàcia i Productes Sanitaris, Generalitat de Valencia; Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada; Instituto Aragonés de Cien-cias de la Salud (IACS); Comité Etico Investigación Clínica Regional del Princi-pado de Asturias; Comité Etico Investigación Clínica Hospital 12 de Octubre; Comité Etico Investigación Clínica Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca;; Sección de Ordenación e Inspección Farmacéutica Departamento de Salud; Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario del Río Hor-tega de Valladolid;; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hos-pitalar do Porto, E.P.E; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospi-talar Lisboa Central, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Hospital Garcia de Orta, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospitalar de São João, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospi-talar do Algarve, EPE (Unidade de Faro); LUHS Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee; Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas, Attīstības biedrības Klīniskās izpētes Ētikas komiteja, Ethics Committee for Clinical Research; Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko; Comitato Etico Indipendente Presso La Fondazione Ptv Policlinico Tor Vergata Di Roma; Comitato Etico Regione Calabria Sezione Centro c/o A.O.U. Mater Domini Di Catanzaro; Comitato Etico Azienda Ospedaliera Universitaria Di Cagliari; Comitato Etico Cardarelli-Santobono c/o Ao Cardarelli; Comitato Etico Per La Sperimentazione Clinica Delle Province Di Verona E Rovigo, Presso Aoui Verona; Eticka Komise Fn Brno; Eticka Komisija Dfns Bratislava; Eticka Komisija Pri Dfn Kosice; Eticka Komisija Bratislavského Samospraveho Kraja; Komisija Na ionālā de Bioetiskā a Medicamentului i a Dispozitivelor Medicale; Comitato Etico Milano area 1 c/o ASST FBF Sacco - P.O. L. Sacco; Comité de Ética de la Investigación de Centro Hospital Universitario Virgen del Rocío; Comité Ético de Investigación Clínica Fundació Sant Joan de Déu Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; Comité Ético de Investiga-ción Clínica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Consejería de Sanidad Dirección General de Salus Pública Junta de Castilla León; Dirección General de Asistencia Sanitaria, Consejería de Sanidad Gobierno del Principado de As-turias; Dirección General de Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéu-tica e Investigación, Consejería de Sanidad y Política Social Región de Murcia; Ethics Committee at Moscow Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas, Attīstības biedrības Klīniskās izpētes Ētikas komiteja, Ethics Committee for Clinical Research; The First Affili-ated Hospital of The Fourth Military Medical University; Zhongshan hospital fudan university.

Consentimiento para publicación A todos los pacientes se les informó que el motivo de su inscripción en el estudio era recopilar datos de la historia natural para su análisis científico y publicación (una obligación exigida por las pautas de Buenas Prácticas Clínicas) y firmaron formularios de consentimiento con ese entendimiento.

Conflictos de interés: P.JdV., EB, TC, VC, PC, GBd'A., JCK, JCF, MF, CF, CH, SJ, RN, F.O'C, JQ, MS, RT, MD, JAL, AM, SY, MPB, BZ y ACJ recibieron honorarios y apoyo para viajes de Novartis. VC recibió honorarios personales por consultoría, honorarios por conferencias y viajes de Actelion, Bayer, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y Sanofi; subvenciones de Actelion, Boehringer Ingelheim, GSK, Pfizer y Roche; honorarios personales por el desarrollo de material educativo de Boehringer Ingelheim y Roche. P.JdV. ha formado parte del grupo directivo de los estudios EXIST-1, 2 y 3, patrocinados por Novartis, y ha sido codirectora principal de dos estudios iniciados por investigadores y cofinanciados por Novartis. RN recibió financiación de Eisai, pagada a su institución, y honorarios por conferencias de Nutricia, Eisai, Advicenne y GW Pharma. YT recibió honorarios personales de Novartis por conferencias y por los derechos de autor de las figuras referenciales de las revistas, y recibió una subvención del gobierno japonés para la investigación de la epilepsia intratable. SJ recibió financiación parcial del Séptimo Programa Marco de la Comisión Europea (FP7/2007-2013; EPISTOP, acuerdo de subvención n.º 602391), los fondos ministeriales polacos para la ciencia (años 2013-2018) para la implementación de un proyecto internacional cofinanciado y la subvención EPIMARKER.

del Centro Nacional Polaco de Investigación y Desarrollo n.º STRA-TEGMED3/306306/4/2016. JCK, PC, CH, JAL y JQ recibieron una beca de investigación de Novartis. RM, L.D'A. y SS son empleados de Novartis. VS declaró no tener ningún conflicto de intereses. Este estudio fue financiado por Novartis Pharma AG. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito antes de su envío.

Nota del editor: Springer

Nature permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Detalles del autor 1

División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, 46 2 Sawkins Road, Rondebosch, Ciudad del Cabo 7700, Sudáfrica. ²Instituto de Investigación y Clínica de Pediatría, Universidad Médica Nacional de Investigación Rusa Pirogov, Moscú, Federación de Rusia. ³Clínica Pediátrica SPS, Liubliana, Eslovenia. ⁴Asociación de Esclerosis Tuberosa TSA, Nottingham, Reino Unido. ⁵Hospital Louis Pradel, Universidad Claude Bernard Lyon 1, Lyon, Francia. ⁶Tor Vergata Hospital Universitario, Roma, Italia. ⁷Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo, Suecia. ⁸Novartis Farma SpA, Origgio, Italia. de ⁹Asociación de Esclerosis Tuberosa Bourneville, Gradignan, Francia. ¹⁰Centro Hospitalar Lisboa Occidental, Lisboa, Portugal. ¹¹Clínica Universitaria de Pediatría y Medicina del Adolescente, Viena, Austria. ¹²Associazione Sclerosi Tuberosa ONLUS, Milán, Italia. ¹³Asociación Europea del Complejo de Esclerosis Tuberosa, In den Birken, Dattein, Alemania. ¹⁴Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlín, Alemania. ¹⁵Departamento de Neurología Infantil, Universidad Médica de Varsovia, Varsovia, Polonia. ¹⁶Unidad Renal de Sussex, Hospital Real del Condado de Sussex, Brighton, Reino Unido. ¹⁷Clínica de Manejo Multidisciplinario de la Esclerosis Tuberosa, Hospital Infantil de Sidney, Randwick, Nueva Gales del Sur, Australia. ¹⁸Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹⁹Instituto de Biomedicina, Universidad de León, León, España. ²⁰Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Necker Enfants Malades, Universidad Paris Descartes, París, Francia. ²¹Instituto de Salud Infantil, University College London, Londres, Reino Unido. ²²Departamento de Pediatría, Hospital Popular Universitario de Pekín (PKUPH), Pekín, China. ²³Hospital Infantil de Tallin, Tallin, Estonia. ²⁴Klinikverbund Kempten-Oberallgäu gGmbH, Kempten, Alemania. ²⁵Novartis Healthcare Pvt. Limitado. Ltd, Hyderabad, India. ²⁶Centro Nacional de Epilepsia, Instituto Shizuoka de Epilepsia y Trastornos Neurológicos, NHO, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka, Japón. ²⁷Hôpital Nord, Saint Etienne, Francia. ²⁸"Santa Sofia" Hospital Infantil, Atenas, Grecia. ²⁹Centro Médico Universitario, Utrecht, Países Bajos. ³⁰UZ Bruselas Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica.

Recibido: 16 de enero de 2018 Aceptado: 29 de agosto de 2018
Published online: 10 September 2018

Referencias

1. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. N Engl J Med. 2006;355:1345–56.

2. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49:255–65.

3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. Lancet Neurol. 2015;14:733–45.

4. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Complejo de esclerosis tuberosa: una revisión de los aspectos neurológicos. Eur J Paediatr Neurol. 2002;6:15–23. 5. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. Pediatr Neurol. 2015;52:25–35.

6. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto del Listado de verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND). Pediatr Neurol. 2015;52:16–24.

7. Leclezio L, de Vries P. Hacia una mejor comprensión de TSC- Trastornos neuropsiquiátricos asociados (TAND). Autismo avanzado. 2016;2:76–83.

8. Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. J Child Neurol. 2004;19:666–74.

9. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Comorbilidades psiquiátricas en una población clínica de 241 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Epilepsy Behav. 2007;11:506–13.

10. Hunt A. Desarrollo, comportamiento y convulsiones en 300 casos de esclerosis tuberosa. J Intellect Disabil Res. 1993;37(Pt 1):41–51.

11. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsén G. Conducta autista y déficit de atención en la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. Dev Med Child Neurol. 1994; 36:50–6.

12. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Las psicopatologías de los niños y Adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2007;16:16–24.

13. Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. ¿Es factible identificar grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND)? Pediatr Neurol. 2018;81:38–44.

14. Hunt A. Esclerosis tuberosa: un estudio de 97 casos. III: Aspectos familiares. Dev Med Child Neurol. 1983;25:353–7.

15. Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Autolesión y agresión en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia, características personales asociadas e implicaciones para la evaluación. Res Dev Disabil. 2017;64:119–30. 16. de Vries PJ, Howe CJ. Las proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre cognición y neurodesarrollo. Trends Mol Med. 2007;13:319–26.

17. Ehninger D, de Vries PJ, Silva AJ. De mTOR a la cognición: mecanismos moleculares y celulares del deterioro cognitivo en la esclerosis tuberosa. J Intellect Disabil Res. 2009;53:838–51.

18. Waltereit R, Japs B, Schneider M, de Vries PJ, Bartsch D. La epilepsia y la haploinsuficiencia de Tsc2 conducen a conductas sociales deficientes similares al autismo en ratas. Behav Genet. 2011;41:364–72.

19. Schneider M, de Vries PJ, Schonig K, Rossner V, Waltereit R. Un inhibidor de mTOR revierte las conductas de déficit social de tipo autista en ratas adultas con haploinsuficiencia de TSC2 y estado epiléptico del desarrollo. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017;267(5):455–63.

20. Tsai P, Sahin M. Mecanismos de disfunción neurocognitiva y Consideraciones terapéuticas en el complejo de esclerosis tuberosa. Curr Opin Neurol. 2011;24:106–13.

21. Wong AM, Wang HS, Schwartz ES, Toh CH, Zimmerman RA, Liu PL, Wu YM, Ng SH, Wang JJ. Tractografía cerebral por RM con tensor de difusión en el complejo de esclerosis tuberosa: correlación con la gravedad neurológica y análisis estadístico espacial basado en tractos. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34: 1829–35.

22. Ridler K, Bullmore ET, De Vries PJ, Suckling J, Barker GJ, Meara SJ, Williams SC, Bolton PF. Anomalías anatómicas generalizadas de la estructura de la sustancia gris y blanca en la esclerosis tuberosa. Psychol Med. 2001;31: 1437–46.

Fenotipos neurológicos y cognitivos superpuestos en pacientes con mutaciones en TSC1 o TSC2. Neurología. 2008;70:908–15.

24. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, Wheless JW, Baumgartner JE, Roa BB, Wilson CM, et al. Correlación genotipo/fenotipo en 325 individuos remitidos para diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa en Estados Unidos. Genet Med. 2007;9:88–100.

25. van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Genotipo y fenotipo cognitivo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. Eur J Hum Genet. 2012;20:510–5.

26. Wong HT, McCartney DL, Lewis JC, Sampson JR, Howe CJ, de Vries PJ. La capacidad intelectual en el complejo de esclerosis tuberosa se correlaciona con los efectos previstos de las mutaciones en las proteínas TSC1 y TSC2. J Med Genet. 2015;52:815–22.

27. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, Jansen AC, Jozwiak S, Nabbout R, Sauter M, et al. TOSCA: primer registro internacional para abordar las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:182.

[PubMed] 28. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, et al. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concientización sobre la enfermedad (TOSCA): datos de referencia de 2093 pacientes. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:2.

29. La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) adopta la Guía Consolidada sobre Buenas Prácticas Clínicas para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos de Uso Humano. Int Dig Health Legis 1997, 48:231–234.

30. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos. JAMA. 2013;310(2194):2191.

31. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de Trastornos mentales. 5.ª ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

32. Organización Mundial de la Salud. CIE-10: Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados. 10.^a revisión. 2.^a ed.: Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2004.
33. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Comportamiento Problemas en niños con complejo de esclerosis tuberosa y estrés parental. *Comportamiento en epilepsia*. 2008;13:505–10.
34. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49:243–54.
35. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A. Guías clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14:183-90.
36. Vignoli A, La Briola F, Perón A, Turner K, Vannicola C, Saccani M, Magnaghi E, Scornavacca GF, Canevini MP. Trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: búsqueda de marcadores de riesgo. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:154.
37. Wong V. Estudio de la relación entre el complejo de esclerosis tuberosa y el trastorno autista. *J Child Neurol*. 2006;21:199–204.
38. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, et al. El análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa indica una mayor gravedad de la enfermedad multiorgánica por TSC2 en comparación con la enfermedad por TSC1. *Am J Hum Genet*. 2001;68:64-80.
39. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med*. 2003;33:335-44.
40. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Pronóstico cognitivo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2007;68:62-4.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

