



Esclerosis tuberosa Asociado a complejos Trastornos neuropsiquiátricos (TAND): Nuevos hallazgos sobre la edad, el sexo y Genotipo en relación con la capacidad intelectual Fenotipo

OPEN ACCESS

Editado por:

Carl E. Stafstrom,

 Medicina Johns Hopkins,
Estados Unidos

Revisado por:

D. Mishra,

Universidad de Delhi, India

Lisa Underwood,

 La Universidad de Auckland,
Nueva Zelanda

*Correspondencia:

Petrus J. de Vries

petrus.devries@uct.ac.za

 †Empleado de Novartis en el momento de
aprobación del concepto del manuscrito

Sección de especialidad:

Este artículo fue enviado a

Neurología Pediátrica,

una sección de la revista

Fronteras en Neurología

Recibido: 10 de octubre de 2019

Aceptado: 25 de mayo de 2020

Publicado: 07 de julio de 2020

Citación:

de Vries PJ, Belousova E,

Benedik MP, Carter T, Cottin V,

Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L,

Beaufort d'Augères G, Ferreira JC,

Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C,

Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A,

Marques R, Nabbout R, O'Callaghan

F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S,

Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S,

Zonnenberg B, Kingswood JC y

Jansen AC (2020) Esclerosis tuberosa

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a complejos

Trastornos (TAND): Nuevos hallazgos sobre

Edad, sexo y genotipo en relación con

Fenotipo intelectual.

Frente. Neurol. 11:603.

doi: 10.3389/fneur.2020.00603

Petrus J. de Vries^{1*}, Elena Belousova², Mirjana P. Benedik³, Tom Carter⁴, Vincent Cottin⁵, Paolo Curatolo⁶, María Dahlin⁷, Lisa D'Amato^{8†}, Guillermo Beaufort d'Augères⁹, José C. Ferreira¹⁰, Martha Feucht¹¹, Carla Fladrowski^{12,13}, Christoph Hertzberg¹⁴, Sergiusz Jozwiak^{15,16}, John A. Lawson¹⁷, Alfonso Macaya¹⁸, Rubén Marques¹⁹, Rima Nabbout²⁰, Finbar O'Callaghan²¹, Jiong Qin²², Valentin Sander²³, Matthias Sauter²⁴, Seema Shah²⁵, Yukitoshi Takahashi²⁶, Renaud Touraine²⁷, Sotiris Youroukos²⁸, Bernard Zonnenberg²⁹, Juan C. Kingswood³⁰ y Anna C. Jansen³¹ en nombre de TOSCA Investigadores del Consorcio y TOSCA

¹ División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica,

Instituto de Pediatría, Universidad Nacional de Investigación Médica Rusa Pirogov, Moscú, Rusia,

 Liubliana, Eslovenia, ⁴ Asociación de Esclerosis Tuberosa TSA, Nottingham, Reino Unido,

Universidad Bernard Lyon 1, Lyon, Francia,

 Estocolmo, Suecia, ⁸ Novartis Farma SpA, Origgio, Italia, ¹⁰ Centro ⁹ Asociación de Esclerosis Tuberosa de Bourneville, Gragnan,

 Partner, Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal, Francia, ERN EpiCARE ¹¹ Clínica Universitaria de Pediatría y Medicina Adolescente, Afilada

 Viena, Austria, Sclerosis Complex Association, Datteln, ¹² Asociación de Esclerosis Tuberosa ONLUS, Milán, Italia, ¹³ Tuberosa europea

 Alemania, ¹⁴ Hospital Vivantes Neukölln, Berlín, Alemania, ¹⁵ Departamento de Niños

Neurología, Universidad Médica de Varsovia, Varsovia, Polonia,

 Instituto de Salud Memorial, Varsovia, Polonia, ¹⁶ Departamento de Neurología y Epileptología, Hospital Infantil

 Hospital, Randwick, Nueva Gales del Sur, Australia, ¹⁷ Clínica de manejo multidisciplinario de la esclerosis tuberosa, Sydney Children's

 Hospital, Randwick, Nueva Gales del Sur, Australia, ¹⁸ Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ¹⁹ Instituto de Biomedicina

 (IBIOMED), Universidad de León, León, España, ²⁰ Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Necker Enfants Malades, París

 Universidad Descartes, París, Francia, ²¹ Sección de Neurociencias Clínicas, Instituto de Salud Infantil, University College London,

 Londres, Reino Unido, ²² Departamento de Pediatría, Hospital Popular de la Universidad de Pekín (PKUPH), Beijing, China, ²³ Tallin

 Hospital Infantil de Tallin, Estonia, ²⁴ Klinikverbund Kempten-Oberallgäu gGmbH, Kempten, Alemania, Pvt. Limitado. ²⁵ Novartis Healthcare

Ltd., Hyderabad, India, Centro Nacional de Epilepsia, Instituto Shizuoka de Epilepsia y Trastornos Neurológicos, NHO,

Japón, 28 St. Sophia Child Hospital de Genética, CHU-Hôpital Nord, Saint-Étienne, Francia, Shizuoka,

 Atenas, Grecia, Grupo ²⁹ Academia Clínica de Neurología, Centro de Investigación en Ciencias Clínicas, Universidad St Georges de Londres, Londres, Reino Unido, Departamento ³¹ Unidad de Neurología Pediátrica,

de Pediatría, UZ Brussel VUB, Bruselas, Bélgica

Antecedentes: Cada vez hay más conocimientos sobre las enfermedades neuropsiquiátricas asociadas a la TSC.

Trastornos del espectro autista (TAND), pero se sabe poco sobre los efectos potencialmente confusos de

Capacidad intelectual (AI) en las tasas de TAND según edad, sexo y genotipo. Evaluamos

TAND en (a) niños vs. adultos, (b) hombres vs. mujeres, y (c) mutaciones TSC1 vs. TSC2 ,

después de la estratificación por niveles de IA, en una gran cohorte internacional.

Métodos: Personas de cualquier edad con una visita documentada por TSC en los 12

Se incluyeron los meses previos a la inscripción. Frecuencia y porcentajes de la línea base

Las manifestaciones de TAND se presentaron por categorías de IA (sin discapacidad intelectual [DI,

cociente intelectual (CI) > 70]; DI leve [CI 50-70]; DI moderada a profunda [CI < 50]).

Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para evaluar las asociaciones entre las manifestaciones de DI y TAND.

Se examinó la asociación entre TAND y la edad (niños vs. adultos), sexo (masculino vs. femenino) y genotipo (TSC1 vs. TSC2) estratificado por niveles de IA utilizando las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados: Ochocientos noventa y cuatro de los 2211 participantes tuvieron evaluaciones formales de CI. Hubo una asociación significativa ($P < 0,05$) entre los niveles de IA y la mayoría de las manifestaciones de TAND, excepto impulsividad ($P = 0,12$), hiperactividad ($P = 0,26$), cambios de humor ($P = 0,08$), alucinaciones ($P = 0,20$), psicosis ($P = 0,06$), trastorno depresivo ($P = 0,23$) y trastorno de ansiedad ($P = 0,65$). Una vez controlado para IA, los niños tuvieron tasas más altas de hiperactividad, pero la mayoría de las dificultades de comportamiento fueron mayores en los adultos. A nivel psiquiátrico, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se observó en tasas más altas en niños, mientras que los trastornos de ansiedad y depresión se observaron en tasas más altas en adultos. En comparación con las mujeres, los hombres mostraron tasas significativamente más altas de impulsividad e hiperactividad, así como trastorno del espectro autista (TEA) y TDAH. No se observaron diferencias significativas por edad o sexo en cuanto a dificultades académicas o déficits neuropsicológicos.

Después de controlar IA, no se observaron asociaciones genotipo-TAND, excepto tasas más altas de autolesión en individuos con mutaciones TSC2.

Conclusiones: Los hallazgos sugieren que la IA es un marcador de riesgo para la mayoría de las manifestaciones de TAND. Proporcionamos la primera evidencia de la preponderancia masculina de TEA y TDAH en individuos con CET. El estudio también confirma la asociación entre TSC2 y la IA, pero, una vez controlado por IA, refuta la asociación previamente reportada de TSC2 con TEA y con la mayoría de las demás manifestaciones de TAND.

Palabras clave: coeficiente intelectual, complejo de esclerosis tuberosa, trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC, TOSCA, Perfil TAND

INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético con una prevalencia de 1:5800 nacidos vivos. Está causado por una mutación en el gen TSC1 o TSC2 y se caracteriza por el crecimiento de hamartomas benignos en múltiples órganos, incluido el cerebro, y suele asociarse con una alta tasa de déficits neurológicos (1). Además de la variedad de manifestaciones físicas observadas, alrededor del 90 % de los pacientes con CET presentan algunas manifestaciones neuropsiquiátricas, las cuales se asocian con la mayor carga de cuidados para las familias (1-5). Si bien la mayoría de las personas con CET padecen trastornos neuropsiquiátricos, solo una pequeña proporción suele recibir pruebas de detección, diagnóstico y tratamiento para estos (6).

Por lo tanto, se acuñó el término TAND (trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC) para capturar las manifestaciones de múltiples niveles, y se desarrolló una lista de verificación TAND como una herramienta de detección simple para ayudar en la identificación y priorización de las manifestaciones TAND (7, 8).

Las manifestaciones de TAND se clasifican en seis niveles: conductual, psiquiátrico, intelectual, académico, neuropsicológico y psicosocial (3). Entre las dificultades conductuales, los rangos reportados hasta la fecha incluyen estado de ánimo depresivo (19-43%), ansiedad (41-56%), autolesiones (17-69%), agresión (37-66%), rabietas (47-70%), hiperactividad/hiperactividad (22-73%), impulsividad (36-62%) y dificultades para dormir (15-74%) (6, 9-11). A nivel psiquiátrico, las tasas reportadas incluyen trastorno del espectro autista (TEA; 40-50%).

trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH; 30-40%), trastorno de ansiedad y depresión (27-56%) y psicosis (2,3%) (1, 6, 9). A nivel intelectual, se considera que entre el 40 % y el 50 % de las personas con CET tienen una capacidad intelectual (AI) normal, y el resto presenta algún grado de discapacidad intelectual (DI) (2, 12, 13). La mayoría de las personas con CET han presentado dificultades académicas o escolares (2). Las personas con CET presentan un alto riesgo de presentar diversos déficits neuropsicológicos, como déficit de atención, déficit de memoria y déficit ejecutivo. A nivel psicosocial, se reportan con frecuencia estrés familiar y dificultades con la autoestima y la autoeficacia (3, 14).

La etiología de las manifestaciones de TAND ha sido objeto de investigación científica en las últimas décadas. Está bien establecido que la epilepsia (espasmos infantiles y otros tipos de convulsiones) es un claro marcador de riesgo para muchas manifestaciones de TAND, en particular para la capacidad intelectual (1, 15, 16). El papel de las anomalías cerebrales estructurales, como los tubérculos corticales o el SEGA, ha sido menos claro (1, 3, 17). También se han sugerido modelos moleculares directos que sugieren que las consecuencias funcionales de las mutaciones de TSC1 o TSC2 podrían conducir directamente a TAND, así como modelos combinatorios de los anteriores (1, 18).

Dada la relativa rareza del CET, hasta hace poco, la evidencia sobre las manifestaciones de TAND y sus patrones se basaba en estudios a pequeña escala que, por lo general, examinaban solo algunos de los niveles de TAND y se realizaban en un solo país. Se sabía muy poco sobre las diferencias entre niños y adultos, o entre quienes presentaban CET1 y CET2.

Mutaciones en TSC2. En un estudio reciente, evaluamos la mutación TAND en un amplio estudio multicéntrico internacional (TOSCA) y examinamos los perfiles de manifestaciones en niños y adultos, en diferentes grupos de edad, y en pacientes con TSC1, TSC2 y sin mutación identificada (NMI) (2). Los hallazgos del estudio se basaron en datos de 2216 participantes en el tercer análisis intermedio (fecha límite: 30 de septiembre de 2015) del estudio de historia natural TOSCA.

El estudio mostró tasas significativamente más altas de hiperactividad e impulsividad en niños, así como tasas más altas de ansiedad, depresión, cambios de humor, obsesiones, psicosis y alucinaciones en adultos. Las personas con mutaciones en TSC2 presentaron mayor frecuencia de autolesiones, TEA, dificultades académicas y déficits neuropsicológicos, mientras que aquellas con NMI mostraron un patrón mixto de manifestaciones de TAND. Curiosamente, las personas con mutaciones en TSC1 mostraron tasas más altas de impulsividad, ansiedad, depresión, alucinaciones, psicosis, TDAH, ansiedad y trastornos depresivos (2).

Un hallazgo clave del estudio fue la observación de que aquellos con mutaciones TSC2 tenían tasas significativamente más altas de DI. Se sabe que la capacidad intelectual es un fuerte correlato o marcador de riesgo de déficits conductuales, psiquiátricos, académicos y neuropsicológicos, tanto en la población general como en personas con CET (6, 19). Por ejemplo, un estudio previo con 265 niños y adolescentes con CET mostró tasas diferenciales de diversas manifestaciones conductuales, como TEA y TDAH, en personas con y sin DI (6). Por lo tanto, el papel fundamental de la AI como marcador de riesgo de TAND plantea dudas sobre los hallazgos previos de de Vries y colegas (2) en cuanto a las diferencias entre niños y adultos, y sobre las diferencias entre TSC1 y TSC2 en TAND.

También está bien establecido que muchas psicopatologías se han asociado con tasas diferenciales entre hombres y mujeres.

Por ejemplo, los niños y los hombres suelen estar asociados con tasas más altas de TEA y TDAH, mientras que las niñas y las mujeres suelen estar asociadas con tasas más altas de ansiedad y trastornos del estado de ánimo (20-24). Los estudios sobre TSC hasta la fecha han mostrado hallazgos contradictorios en relación con las diferencias de sexo de TAND. En un pequeño estudio de Wessex, Reino Unido, se informó una preponderancia masculina significativa en las tasas de DI (25). Por el contrario, otros estudios no han mostrado diferencias en las tasas de problemas de conducta, trastornos psiquiátricos o DI (6, 26). Hasta la fecha, ningún estudio ha comparado las dificultades académicas/escolares y los déficits neuropsicológicos entre individuos masculinos y femeninos con TSC.

En este estudio, nos propusimos realizar una exploración detallada de la asociación entre las manifestaciones de TAND (a) entre niños y adultos, (b) entre hombres y mujeres, y (c) entre personas con mutaciones en TSC1 y TSC2, en una amplia muestra internacional de individuos con CET, estratificados según sus niveles de IA. Planteamos la hipótesis de que, tras controlar los niveles de IA, (a) se mantendrían las diferencias significativas observadas entre niños y adultos (2), (b) que, al igual que en estudios previos sobre CET, no se observarían diferencias de sexo en TAND (6, 26), y (c) que se mantendrían las diferencias entre TSC1 y TSC2 observadas en nuestro estudio anterior (2).

PARTICIPANTES Y MÉTODOS

TOSCA, un estudio multicéntrico internacional en personas con CET, se llevó a cabo en 170 centros de 31 países. El estudio...

La metodología de TOSCA se detalló previamente (27). En resumen, el estudio constó de una sección principal y seis proyectos de investigación auxiliares, cada uno centrado en astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), angiomiolipoma renal y linfangiomatosis, genética, TAND, epilepsia y calidad de vida. Los datos de TAND se recopilaron a partir de información retrospectiva y prospectiva disponible para los médicos del estudio mediante una hoja de registro de datos estandarizada como parte del formulario de informe de caso (CRD). La hoja de registro de datos de TAND fue precursora de la Lista de Verificación de TAND (8).

Se recopilaron datos exhaustivos al inicio del estudio y, posteriormente, anualmente durante un máximo de 5 años. Se realizaron análisis provisionales anuales de todos los datos recopilados. A continuación, presentamos los resultados del análisis final (última visita del último paciente: 10 de agosto de 2017).

Todos los participantes de TOSCA en el análisis final con datos de evaluación formal del CI fueron incluidos en este estudio. La frecuencia y los porcentajes de las manifestaciones iniciales de TAND se presentaron por categorías de AI [cociente intelectual (CI) >70 = sin DI (noDI); CI = 50-70 = DI leve (DI leve); CI <50 = DI moderada a profunda (DI moderada-profunda)]. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para examinar la asociación entre DI y manifestaciones de TAND. La asociación entre

Se analizaron la TAND y la edad [niños [≤18 años] vs. adultos [>18 años]], el sexo (masculino vs. femenino) y el genotipo (TSC1 vs. TSC2) estratificados por IA (noID, MID, M-PID) mediante las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

El estudio se diseñó y llevó a cabo de conformidad con los principios de Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki y todas las normativas locales. El Comité de Ética o el Comité de Revisión Institucional de cada centro participante aprobaron todos los documentos relacionados con TOSCA. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, padres o tutores antes de la inscripción.

RESULTADOS

En total, 2214 participantes con CET se inscribieron en el registro TOSCA, procedentes de 170 centros de 31 países. De ellos, se analizaron los datos de 2211 participantes elegibles. Se excluyeron del análisis los datos de 3 participantes debido a desviaciones importantes del protocolo.

De los 2211 participantes, 894 (40,4 %) se sometieron a evaluaciones formales de CI; 395 tenían un CI normal, 251 presentaban trastorno de la personalidad múltiple (DIM) y 248 tenían trastorno de personalidad múltiple (DIM-P). Los datos demográficos iniciales de esta cohorte fueron similares a los de la cohorte general y a los de quienes no presentaban CI (Tabla 1).

Manifestaciones generales de TAND y su asociación con los niveles de capacidad intelectual (AI)

Las frecuencias generales y estratificadas de las manifestaciones de TAND en la cohorte final de TOSCA se muestran en la Tabla 2. La mayoría de las dificultades conductuales mostraron una asociación significativa ($P < 0,05$) con los niveles de AI, excepto la impulsividad ($P = 0,12$), la hiperactividad ($P = 0,26$), los cambios de humor ($P = 0,08$), las alucinaciones ($P = 0,20$) y la psicosis ($P = 0,06$, Tabla 2). La AI mostró una asociación significativa con el TEA, el TDAH y otros trastornos psiquiátricos, pero no con el trastorno depresivo ($P = 0,23$) ni el trastorno de ansiedad ($P = 0,65$). Las dificultades académicas y los déficits neuropsicológicos se asociaron significativamente con los niveles de AI (Tabla 2).

TABLA 1 | Demografía de los participantes en el estudio TOSCA.

Características	Cohorte general (N = 2.211)	Participantes con Evaluaciones de CI (N = 894)	Participantes sin Evaluaciones de CI (N = 1.305)
Edad en el momento del diagnóstico de TSC, años, mediana (rango)	1.0 (0–69)	1.0 (0–60)	1 (0–69)
Género, n (%)			
Hombres	1059 (47.9)	432 (48.3)	621 (47.6)
hembras	1152 (52.1)	462 (51.7)	684 (52.4)
Pruebas moleculares genéticas realizadas, n (%)	1011 (45.7)	468 (52.3)	543 (41.6)
Pruebas genéticas, n (%)			
No se identificó ninguna mutación	148 (14.6)	69 (14.7)	79 (14.5)
Mutación TSC1	191 (18.9)	94 (20.1)	97 (17.9)
Mutación TSC2	649 (64.2)	301 (64.3)	348 (64.1)
Mutación TSC1 y TSC2	5 (0,5)	0	5 (0,9)
Datos no disponibles	18 (1,8)	4 (0,8)	14 (2,6)
Variación de mutación tipob , n (%)			
Sólo mutación patógena	663 (65.6)	331 (70.7)	332 (61.1)
Única variante de significado desconocido	43 (4.3)	18 (3.8)	25 (4.6)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TSC hasta la prueba molecular, meses, media (DE)	81.8 (116.58)	84 (99.84)	79.8 (129.78)
Participantes con diagnóstico prenatal, n (%)	154 (7.0)	64 (7.2)	90 (6.9)
Participantes con padre biológico diagnosticado con CET, n (%)			
Madre	184 (19.5)	95 (18.3)	98 (21.4)
Padre	130 (15.7)	63 (14.9)	67 (16.6)

CI, cociente intelectual; DE, desviación estándar; CET, complejo de esclerosis tuberosa. aDatos disponibles para 2054 participantes en la cohorte general. bEl recuento (n) también incluye a 23 participantes. que tenían ambos tipos de mutación.

Manifestaciones de TAND en niños y adultos

Estratificado por Capacidad Intelectual (AI)

Una vez controlados los niveles de IA, los adultos mostraron niveles significativamente más altos. tasas de la mayoría de las dificultades de comportamiento en comparación con los niños ($P < 0,05$), incluyendo agresión grave, autolesión, ansiedad, cambios de humor, alucinaciones, obsesión y psicosis. Niños mostraron tasas significativamente más altas sólo de hiperactividad ($P < 0,05$, Figura 1A). No se observaron diferencias entre los niños y adultos sobre dificultades para dormir ($P = 0,99$), impulsividad ($P = 0,08$) o agresión severa ($P = 0,10$). A nivel psiquiátrico, la tasa de El TEA ($P = 0,10$) no mostró diferencias significativas entre los niños. y adultos (Figura 1B). Por el contrario, se observó TDAH ($P < 0,05$). en tasas más altas en los niños, mientras que los trastornos de ansiedad y depresión Se observaron trastornos psiquiátricos y otros trastornos psiquiátricos en mayor proporción tasas en adultos. No se observaron diferencias significativas en las tasas de dificultades académicas (Figura 1C) o déficits neuropsicológicos (Figura 1D) entre niños y adultos en grupos estratificados por CI (Tabla Suplementaria 1).

Manifestaciones de TAND en hombres y mujeres

Estratificado por Capacidad Intelectual (AI)

Dos manifestaciones conductuales (impulsividad e hiperactividad) Se observaron en tasas significativamente más altas en hombres que en mujeres. Mientras que las tasas de ansiedad fueron más altas en las mujeres (Figura 2A, Tabla suplementaria 2). No se observaron otras manifestaciones conductuales. fueron estadísticamente significativamente diferentes entre hombres y Mujeres que una vez fueron controladas por IA. A nivel psiquiátrico, TEA y el TDAH se observaron en tasas significativamente más altas en los hombres que en los hombres.

mujeres, pero también trastornos depresivos, de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. no fueron significativamente diferentes (Figura 2B). No hubo diferencias observado entre hombres y mujeres en dificultades académicas (Figura 2C) o déficits neuropsicológicos (Figura 2D).

Manifestaciones de TAND en TSC1 vs. TSC2

Estratificado por Capacidad Intelectual (AI)

Después de controlar los niveles de IA, solo uno de todos los TAND Se observaron manifestaciones (autolesiones) de forma significativa. tasas más altas en pacientes con mutaciones TSC2 frente a aquellos con Mutaciones en TSC1. No se encontraron asociaciones entre genotipo y TAND. observado en cualquier otra manifestación conductual (Figura 3A, Tabla suplementaria 3), trastornos psiquiátricos (Figura 3B), dificultades académicas (Figura 3C) o déficits neuropsicológicos (Figura 3D). En particular, la asociación previamente reportada entre las mutaciones TSC2 y el TEA no fue estadísticamente significativa significativo ($P = 0,09$).

DISCUSIÓN

En este estudio nos propusimos examinar las manifestaciones de TAND en relación con la edad, el sexo y el genotipo en una estratificación IA Muestra de individuos de 31 países. La cohorte a gran escala nos permitió realizar análisis que antes no eran posibles. En la cohorte general de 894 participantes que tenían un coeficiente intelectual formal evaluaciones, IA se asoció significativamente con la mayoría de manifestaciones conductuales, además de la impulsividad, la hiperactividad, cambios de humor, alucinaciones y psicosis. En un patrón similar

TABLA 2 | Manifestaciones de TAND en todos los participantes con datos de CI disponibles estratificados por niveles de capacidad intelectual (noID [CI>70], MID [CI 50-70] y M-PID [CI<50]).

Manifestación TAND	Todos los participantes con Datos de CI disponibles (N = 894) n (%)	Nivel de capacidad intelectual			Valor p
		NoID (n = 395) MID (n = 251) M-PID (n = 248)			
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nivel de comportamiento					
Dificultades para dormir	172 (40,3)	46 (31,9)	45 (34,9)	81 (52,6)	0.0004
Agresión severa	100 (23,3)	22 (15,6)	37 (27,2)	41 (26,8)	0.03
autolesión	63 (14.7)	8 (5.7)	14 (10.6)	41 (26.1)	<0,0001
Impulsividad	201 (47.2)	57 (40.7)	70 (53.0)	74 (48.1)	0.12
Hiperactividad	191 (44,4)	55 (39,0)	65 (48,5)	71 (45,8)	0,26
Estado de ánimo deprimido	76 (18,3)	37 (26,1)	27 (21,3)	12 (8,2)	0.0003
Ansiedad	146 (34.9)	56 (40.0)	54 (40.3)	36 (25.0)	0.009
cambios de humor	134 (32.3)	36 (26.3)	50 (39.1)	48 (32.0)	0.08
Obsesiones	71 (17.1)	10 (7.2)	26 (20.0)	35 (24.1)	0.0004
Alucinaciones	18 (4.3)	5 (3.5)	9 (7.0)	4 (2.8)	0,20
Psicosis	25 (6.0)	3 (2.1)	11 (8.3)	11 (7.6)	0.06
Nivel psiquiátrico					
Trastorno del espectro autista (TEA)	165 (21.0)	14 (4.0)	31 (14.2)	120 (55.6)	<0,0001
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	167 (22.2)	56 (16.0)	55 (25.5)	56 (29.9)	0.0004
Trastorno depresivo	42 (5.7)	23 (6.7)	13 (6.3)	6 (3.2)	0,23
Trastorno de ansiedad	87 (11,7)	38 (11.0)	28 (13,5)	21 (11.1)	0.65
Otros trastornos psiquiátricos	61 (8,2)	17 (4.9)	20 (9,6)	24 (12.6)	0.005
Nivel académico					
Participantes con dificultades académicas/escolares	450 (68.0)	143 (47.2)	156 (82.5)	151 (88.8)	<0,0001
Participantes evaluados por dificultades	290 (76.9)	96 (75.0)	103 (79.8)	91 (75.8)	0.62
Nivel neuropsicológico					
Participantes evaluados en cuanto a habilidades neuropsicológicas	408 (58.1)	183 (56.5)	123 (60.9)	102 (58.0)	0.61
Participantes con cualquier déficit (Rendimiento < percentil 5)	250 (69.6)	69 (41.3)	92 (90.2)	89 (98.9)	<0,0001

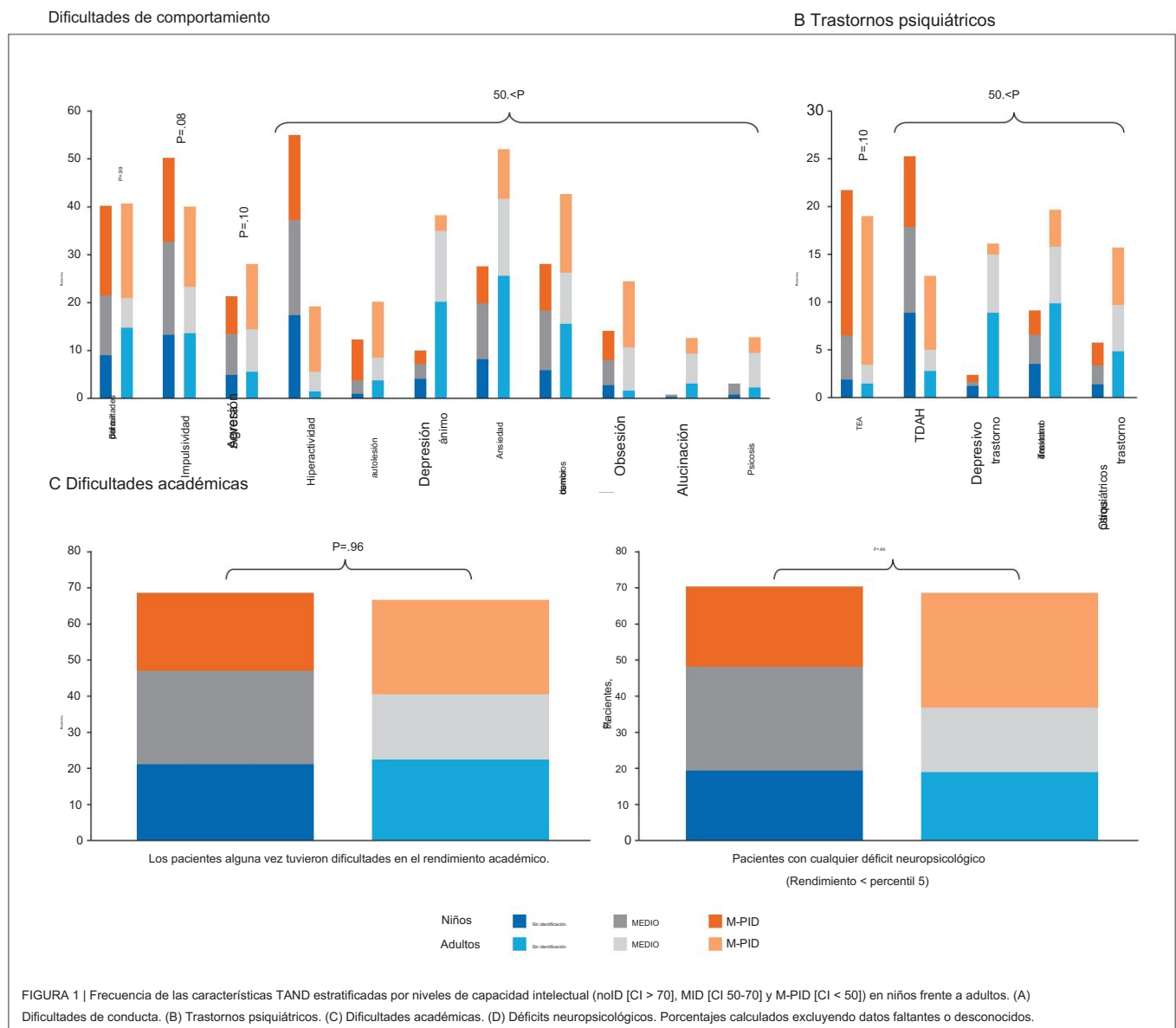
Los valores se expresan como número (%). Los porcentajes se calculan excluyendo datos faltantes o desconocidos.
CI, cociente intelectual; noID, sin discapacidad intelectual; MID, discapacidad intelectual leve; M-PID, discapacidad intelectual de moderada a profunda; TAND, asociado al complejo de esclerosis tuberosa.
trastornos neuropsiquiátricos.
Valor P calculado a partir de chi-cuadrado para probar la asociación entre categorías de discapacidad intelectual (NoID, MID y M-PID) y la presencia de la respectiva manifestación de TAND.

A nivel psiquiátrico, la IA se asoció con TEA, TDAH y otros trastornos psiquiátricos, pero no con trastornos depresivos o Trastornos de ansiedad. Dificultades académicas y neuropsicológicas. Los déficits mostraron una clara asociación con los niveles de IA.

En cuanto a las diferencias entre niños y adultos, Predijeron que todas las manifestaciones de TAND relacionadas con la edad previamente observado (2) se mantendría en grupos estratificados. En el En estudios anteriores, la hiperactividad, la impulsividad y el TDAH eran más comunes. Es más común en los niños, mientras que la ansiedad, los cambios de humor y la depresión... Estado de ánimo, psicosis, alucinaciones, trastorno depresivo y ansiedad trastorno eran más prominentes en los adultos. Después de controlar IA, solo se observó hiperactividad a una tasa significativamente mayor en los niños, mientras que la mayoría de las demás manifestaciones conductuales se presentaron tasas más altas en adultos. Estas observaciones desafían las observaciones previas. datos que sugirieron una mejora o reducción en el comportamiento dificultades en las personas con CET a lo largo del tiempo. De acuerdo con patrones generales de población, incluso después de la estratificación IA, Se observó TDAH en tasas más altas en niños y depresión. y trastornos de ansiedad con tasas más altas en adultos. Ningún académico

Dificultades o déficits neuropsicológicos mostrados según la edad patrones después de la estratificación. Conscientes de que estos hallazgos se basan en datos transversales en lugar de longitudinales, nuestros Los resultados sugieren la necesidad de un examen longitudinal cuidadoso de Cambio de comportamiento y aparición de psicopatología a lo largo del tiempo en TSC.

Predijimos que, basándonos en investigaciones previas de TSC (6, 26), no Se observarían diferencias de sexo. Contrariamente a la hipótesis, impulsividad, hiperactividad, ansiedad y obsesiones, así como TEA y el TDAH fueron significativamente más comunes en los hombres. Estos Por lo tanto, las observaciones son la primera evidencia clara de una preponderancia relacionada con el sexo del TEA, el TDAH y los trastornos conductuales relacionados. manifestaciones en la CET. Se observaron síntomas de ansiedad en tasas más altas en mujeres, pero, curiosamente, no se encontraron diferencias de sexo. observado en las tasas de trastornos de ansiedad. Los hallazgos sugieren que, Al menos para algunas psicopatologías en la esclerosis tuberosa, el sexo puede jugar un papel importante. papel contributivo. Por lo tanto, las investigaciones futuras deberían considerar la Papel potencial del sexo junto con la genética y otros factores ambientales Factores que influyen en la psicopatología del CET. Nuestros resultados



Sin duda, esto resalta la necesidad de controlar el sexo en cualquier estudio comparativo que involucre a individuos con CET.

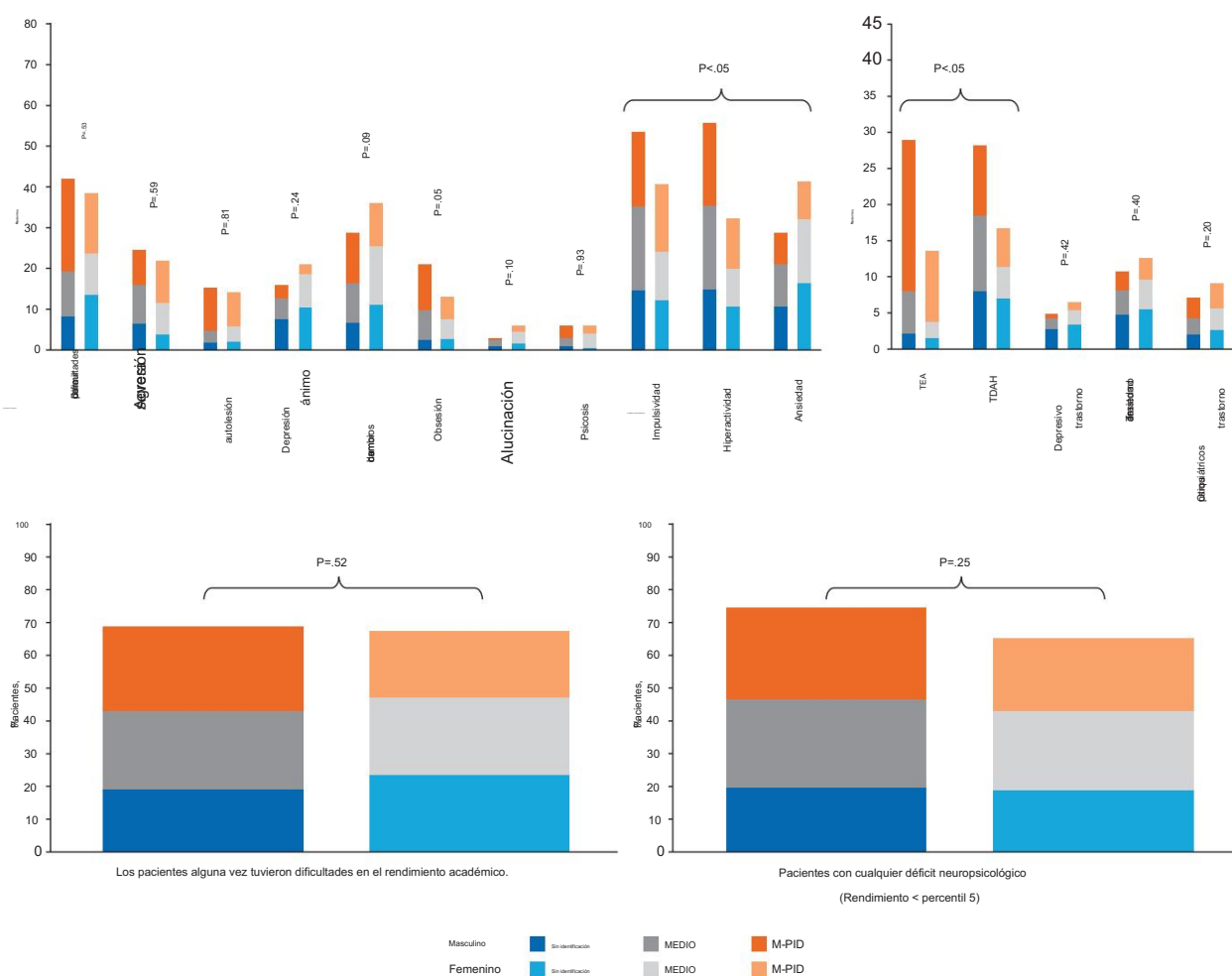
Dados los informes previos de una asociación entre TSC2 y manifestaciones más graves de TSC, predijimos el mismo patrón para TAND. Observamos una clara correlación entre los niveles de IA y el genotipo, siendo más probable que TSC2 se asocie con DI.

Sin embargo, tras controlar los niveles de IA, solo una de las correlaciones genotipo-TAND fue estadísticamente significativa (autolesión, $p = 0,0496$). Procuramos no sobreinterpretar lo que podría haber sido un hallazgo espurio. Cabe destacar que la asociación previamente sugerida entre las mutaciones de TSC2 y el TEA no se replicó en nuestros datos. Estos resultados respaldan la evidencia previa de la fuerte asociación entre los niveles de capacidad intelectual y las psicopatologías en la población general (28, 29) y proporcionan la primera evidencia clara de la asociación entre la IA y todos los niveles de TAND investigados aquí. Sin embargo, nuestros hallazgos no sugirieron una asociación específica entre TSC1 o TSC2 y TAND una vez controlados los niveles de IA. Nuestros hallazgos

Por lo tanto, subrayamos la importancia de controlar los niveles de IA en cualquier estudio futuro que desee comparar o contrastar TAND en individuos con mutaciones TSC1 y TSC2.

En general, nuestros hallazgos subrayan el papel fundamental de la IA como marcador de riesgo para las manifestaciones de TAND, ilustran las diferencias en los perfiles de TAND entre niños y adultos, además de la IA, y, por primera vez, identifican el sexo masculino como un marcador de riesgo adicional para TAND. En conjunto, estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar siempre la capacidad intelectual, la edad y el sexo en cualquier investigación relacionada con TAND.

Implicaciones para la práctica clínica: Los hallazgos aquí presentados respaldan la importancia de una evaluación de la capacidad intelectual de todas las personas con CET. Si bien informamos de la cohorte más grande con evaluaciones formales de CI hasta la fecha ($n = 894$), esta representó solo el 40,4 % de la cohorte TOSCA general. Por lo tanto, incluso en centros especializados en CET, el CI no se evaluó de forma rutinaria. En cuanto a la edad relacionada...



Cambios, la hiperactividad mostró tasas más bajas en adultos, pero la mayoría mostró tasas más altas en adultos estratificados por IA. Será importante no interpretar esto como un "empeoramiento" de los comportamientos en adultos con CET, dado que nuestro conjunto de datos fue transversal. Los estudios longitudinales serán importantes para examinar este aspecto, pero, para la práctica clínica, los resultados sugieren que no todas las manifestaciones conductuales pueden mejorar siempre. El claro aumento de los síntomas y trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en la edad adulta enfatiza la naturaleza dinámica de la TAND y subraya la importancia del cribado anual de TAND mediante herramientas como la Lista de Verificación de TAND, como se recomienda en las Directrices de Consenso Internacional (8, 30). Las diferencias de sexo observadas con tasas más altas de TEA y TDAH en hombres con CET concuerdan con las observaciones de la población general y plantean interesantes preguntas científicas. Desde una perspectiva clínica, aunque se observaron algunas diferencias de sexo, también es evidente que todos los hombres y mujeres deberían

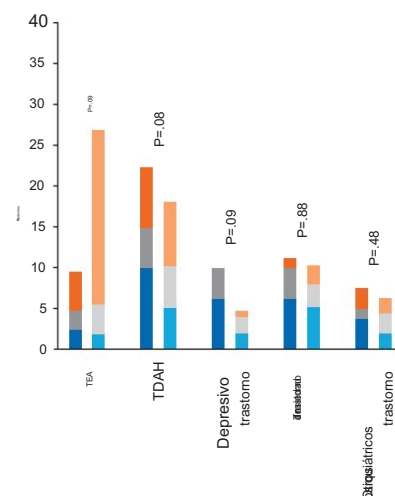
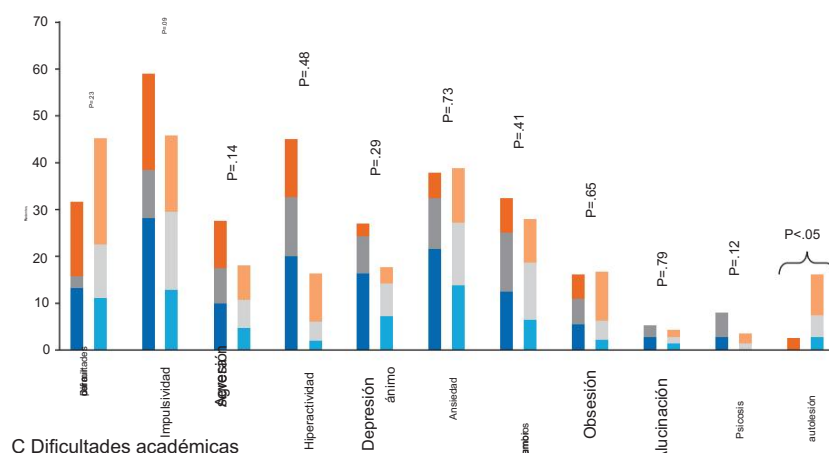
ser monitoreados para todas las manifestaciones de TAND. En una clínica La ausencia de correlaciones genotipo-TAND sugiere que, además de la mayor probabilidad de DI asociada con TSC2, los médicos no deben sugerir a las familias que esperen perfiles de TAND significativamente diferentes en un individuo con TSC1 que en uno con TSC2. Por lo tanto, todas las personas con TSC deben ser evaluadas y monitoreadas para detectar todas las manifestaciones de TAND a lo largo de su vida.

Limitaciones.

Reconocemos las limitaciones inherentes a un estudio internacional, no intervencionista/observacional a gran escala. Estas incluyen el hecho de que los participantes fueron reclutados en centros expertos en CET de todo el mundo, la evaluación en varios idiomas y el hecho de que las evaluaciones se realizaron con base en la práctica clínica estándar de cada centro, en lugar de un conjunto predefinido de instrumentos de evaluación. Sin embargo, estas

Dificultades de comportamiento

B Trastornos psiquiátricos



C Dificultades académicas

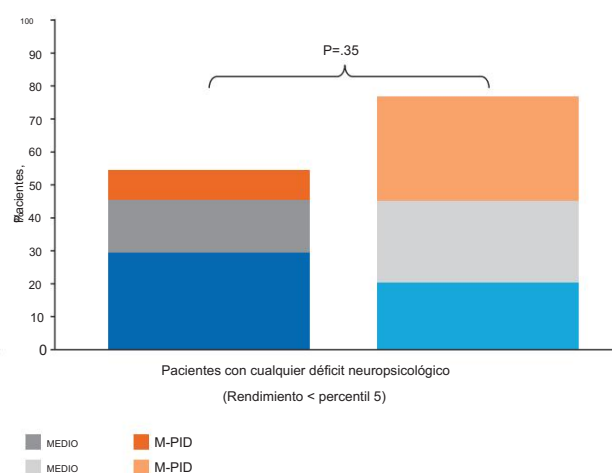
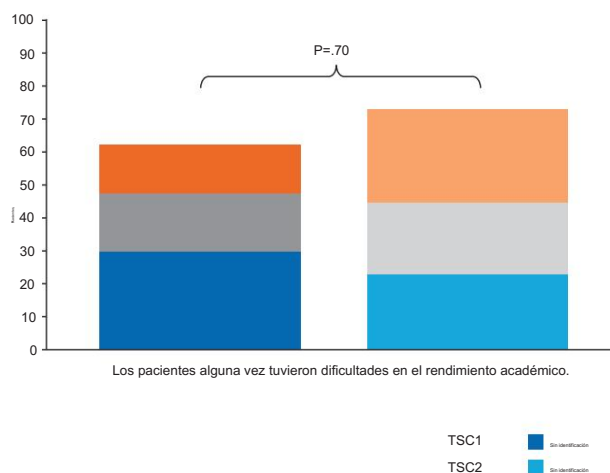


FIGURA 3 | Frecuencia de las características TAND estratificadas por niveles de capacidad intelectual (noID [CI > 70], MID [CI 50-70] y M-PID [CI < 50]) en TSC1 frente a TSC2. (A) Dificultades conductuales. (B) Trastornos psiquiátricos. (C) Dificultades académicas. (D) Déficits neuropsicológicos. Porcentajes calculados excluyendo datos faltantes o desconocidos.

Las limitaciones se compensan, al menos en parte, con la naturaleza a gran escala y "del mundo real" de la cohorte en múltiples centros y países.

Reconocemos la alta proporción de datos no informados (faltantes) por sitio, incluida la evaluación de IA en solo el 40,4% de la cohorte.

Este hallazgo pone de relieve que, incluso en centros especializados en TSC, las manifestaciones de TAND a menudo no se examinan y, por lo tanto, no se tratan.

También reconocemos que aquí nos centramos en la asociación entre la capacidad intelectual, la edad, el sexo y el genotipo y que no incluimos las posibles contribuciones de los marcadores de riesgo físico (por ejemplo, convulsiones, SEGA u otras manifestaciones de TSC) en nuestro modelo de asociaciones.

CONCLUSIÓN

El estudio TOSCA confirmó la asociación entre los niveles de Manifestaciones de IA y TAND, lo que sugiere que la IA es un marcador de riesgo para la mayoría de las manifestaciones de TAND y proporcionó la primera evidencia de una preponderancia masculina de TEA y TDAH en individuos

TSC. El estudio también confirmó la asociación entre TSC2 y AI, pero refutó la asociación previamente reportada de TSC2 con TEA y la mayoría de las demás manifestaciones de TAND una vez controladas.

Para IA. En general, el estudio refuerza la alta frecuencia de manifestaciones de TAND en todos los individuos con CET, independientemente de su edad, sexo y genotipo, y fortalece la evidencia para el cribado regular, la evaluación integral y la intervención para la gama dinámica y variable de manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con la CET.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Novartis apoya la publicación de análisis científicamente rigurosos relevantes para la atención al paciente, independientemente de si el resultado es positivo o negativo. Los investigadores externos cualificados pueden solicitar acceso a datos anonimizados de pacientes, respetando el consentimiento informado del paciente y contactando a los autores patrocinadores del estudio.

Se puede acceder al protocolo a través del portal EnCePP <http://www.encepp.eu/> (número de registro PAS de la UE: EUPAS3247).

DECLARACIÓN DE ÉTICA

El estudio se diseñó y llevó a cabo de conformidad con los principios de Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki y todas las normativas locales. El Comité de Ética o el Comité de Revisión Institucional de cada centro participante aprobaron todos los documentos relacionados con TOSCA. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

Se obtuvo de todos los participantes, padres o tutores antes de la inscripción.

Lista de Comités de Ética

El protocolo del estudio y todas las modificaciones fueron revisados y aprobados (si corresponde) por un comité de ética independiente. Comité/Junta de Revisión Institucional de cada centro:

Comité Central de Ética de la Organización Nacional de Hospitales; Gazi Comité de Ética de Investigación Clínica Universitaria; Independiente Comité Multidisciplinario de Revisión Ética de Estudios Clínicos Ensayos; Hospital Universitario de Medicina de Pekín; Comisión Ética Médica UZ Bruselas; CNIL (Comisión Nacional de Informática y Libertades), CCTIRS (Comité Consultivo sobre el Tratamiento de la Información en Investigación Sanitaria); Comité de Ética de la Investigación Clínica del País Vasco (CEIC-E); Consejo 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); Comisión de Ética allí Universidad Médica de Graz; Gales del Norte REC – Oeste; Junta Regional de Ética de Gotemburgo; REK – Comités Regionales de Ética de la Investigación Médica y Sanitaria; Komisja Bioética en el Instituto del Centro Memorial de Salud Infantil; Comité de Ética de la Universidad Ludwig Maximilian Múnich; Hospital Universitario de Hokkaido Investigación clínica independiente Comité de Ética Institucional; Medical Juntendo Comité de Ética Institucional de la Universidad; Centro Nacional de Salud de Chile y Desarrollo del IRB; Universidad de Osaka Hospital del IRB; Comité de Ética del Instituto de Moscú Pediatría y Cirugía Pediátrica; Universidad de Pekín Primera Hospital; Hospital Cerebral Sanbo Universidad Médica Capital; Hospital Infantil de Tianjin; Hospital Infantil de Fudan Universidad; Universidad Fudan del Hospital Zhongshan; Fudán Centro Oncológico de la Universidad de Shanghái; El segundo afiliado Hospital de la Universidad Médica de Guangzhou; el primer afiliado Hospital, Universidad Sun Yan-sen; El primer hospital afiliado de Universidad Médica de Guangzhou; Hospital Infantil de Shenzhen; Hospital de China Occidental, Universidad de Sichuan; Hospital Xijing; Hospital Infantil de la Universidad Médica de Chongqing; Wuhan Hospital Infantil; El segundo hospital afiliado de Xi'an Universidad de Jiaotong; Hospital Cerebral 999 de Guangdong; Seúl Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Nacional; Ética de la investigación del Hospital Universitario Nacional de Taiwán (NTUH) Comité (REC); Junta de Revisión Institucional de Taichung Hospital General de Veteranos; Junta de Revisión Institucional de Chung Hospital Universitario Médico de Shan; Junta de Revisión Institucional,

Hospital Tungs' Taichung MetroHarbor; Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Nacional Cheng Kung; Comité de Ética en Investigación Humana de Metro South; Comité de Ética en Investigación Humana de la Red de Hospitales Infantiles de Sídney; Comité de Ética en Investigación Humana del Hospital St Vincents; Comité de Ética en Investigación Humana del Hospital Real de Melbourne; Junta de Revisión Institucional Siriraj; Junta de Revisión Institucional, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital Memorial 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, Facultad de Medicina Phramongkutklao; 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 Humana, 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 de Niños Pendeli; Hospital Universitario General de Atenas "G.

Comité de Ética de Gennimatas; Comité de Ética del Hospital General Evangelismo; Comité de Ética del Hospital General Universitario de Tesalónica "AHEPA"; Comité de Ética del Hospital General Universitario de Ionnina; METC UMC Utrecht; se dirigió General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris; 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, Servicios de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios; Comité Ético Investigación 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 Ciencias de la Salud (IACS); Comité Ético Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias; Comité Ético Investigación Clínica Hospital 12 de Octubre; Comité Ético 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 Hortega de Valladolid; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospitalar do Porto, EPE; Comissão de Ética para a Saúde (CES), Centro Hospitalar 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 Hospitalar do Algarve, EPE (Unidade de Faro); LUHS Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee; Paula Stradin_a kliniskas universitates slimnicas, Attistibas biednbas Kliniskas izpetes Etikas komiteja, Ethics Committee for Clinical Research; Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko; Comitato Etico Indipendente Presso La Fondazione Ptv Policlinico Tor

- - - - -
- -

Vergata, Roma; Comité de Ética de la Región de Calabria, Sección Central, del Hospital Universitario Mater Domini de Catanzaro; Comité de Ética del Hospital Universitario de Cagliari; Comité de Ética Cardarelli-Santobono, del Hospital Universitario Cardarelli; Comité de Ética para Ensayos Clínicos de las Provincias de Verona y Rovigo, del Hospital Universitario de Verona; Comité de Ética de la Universidad de Brno; Comité de Ética de la Universidad de Bratislava; Comité de Ética de la Universidad de Kosice; Comité de Ética de la Región de Bratislava; Comité Nacional de Bioética y Medicina y Dispositivos Médicos; Comité de Ética de Milán, Área 1, en la ASST FBF Sacco – POL Sacco; Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío; Comité Ético de Investigación Clínica Fundación Sant Joan de Déu Generalitat de Catalunya, Departamento de Salud; Comité Ético de Investigación Clínica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública Junta de Castilla León; Dirección General de Asistencia Sanitaria, Consejería de Sanidad Gobierno del Principado de Asturias; Dirección General de Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéutica e Investigación, Consejería de Sanidad y Política Social Región de Murcia; Comité de Ética del Instituto de Pediatría y Cirugía Pediátrica de Moscú; Paula Stradin, a kliniskas universitates slimniskas, Attistibas biedribas Kliniskas izpetes Etikas komiteja, Comité de Ética para la Investigación Clínica; El Primer Hospital Adscrito de la Cuarta Universidad Médica Militar; Universidad Fudan del Hospital Zhongshan.

- - - - -

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

PV, TC, VC, GB, CF, FO'C, JQ, YT y SY diseñaron el estudio, interpretaron los datos, redactaron el borrador, revisaron, revisaron y aprobaron el manuscrito. EB, MB, PC, MD, JF, MF, CH, SJ, JK, JL, AM, RN, VS, MS, RT, BZ y AJ diseñaron el estudio, reclutaron a los pacientes, brindaron atención clínica, interpretaron los datos, redactaron el borrador, revisaron, revisaron y aprobaron el manuscrito. LD'A: Diseño del estudio, gestión del ensayo, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. RM: Diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. SS: Diseño del estudio, estadístico del ensayo, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador, revisión, revisión final y aprobación del manuscrito. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión enviada.

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 Momentos, 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 Liao, Liemin Zhou, Jie Liu, Jianxiang Liao, 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 Likasitwattanukul, Charcrin Nabangchang, Lunliya Thampratankul Krisnachai Chomtho, Kamornwan Katanyuwong, Somjit Sriudomkajorn; Sudáfrica: Jo Wilmshurst; Israel: Reeval Segel, Tal Gilboa, Michal Tzadok, Aviva Fattal-Valevski; Grecia: Panagiotis Papatathanasopoulos, Antigone Syrigou Papavasiliou, Stylianos Giannakodimos, Stylianos Gatzonis, Evangelos Pavlou, Meropi Tzoufi; Países Bajos: AMH Vergeer; Bélgica: Marc Dhooghe, 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 Castelnau, 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; Italia Portugal: Inés 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 Mendonca; 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 Patarai; Reino Unido: Frances Elmslie, Clare Ann Johnston, Pamela Crawford; Dinamarca: Peter Uldall; Suecia: Paul Uvebrant, Olof Rask; Noruega: Marit Bjoernvold, Eylert Brodtkorb, Andreas Sloerdahl, Ragnar Solhoff, Martine Sofie Gilje Jaatun; Polonia: Marek Mander, Elzbieta Janina Radzikowska, Mariusz Wysocki; Alemania: Michael Fischereider, Gerhard Kurlermann, Bernd Wilken, Adelheid Wiemer-Kruel, Klemens Budde, Klaus Marquard, Markus Knuf, Andreas Hahn, Hans Hartmann, Andreas Merkenschlager, Regina Trollmann.

FONDOS

Este 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.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos a los pacientes y sus familias, a los investigadores y al personal de todos los centros participantes. Los autores agradecen a Pranitha Akula.

(Novartis Healthcare Pvt. Ltd.) y Manojkumar Patel (Novartis Healthcare Pvt. Ltd.) por brindar apoyo en la redacción médica, que fue financiado por Novartis Pharmaceutical Corporation de acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas de Publicación (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

REFERENCIAS

1. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* (2015) 14:733–45. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00069-1

2. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. *Orphanet J Rare Dis.* (2018) 13:157. doi: 10.1186/s13023-018-0901-8

3. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* (2018) 178:309–20. doi: 10.1002/ajmg.c.31637

4. Leclezio L, de Vries PJ. Avances en el tratamiento de la tuberculosis (2015) 28:113–Complejo de esclerosis. *Curr Opin Psychiatry.* 20. doi: 10.1097/ycp.000000000000136

5. Waltereit R, Feucht M, de Vries MC, Huemer J, Roessner V, de Vries PJ. Manifestaciones neuropsiquiátricas en el complejo de esclerosis tuberosa (CET): directrices diagnósticas, concepto TAND y terapia con inhibidores de mTOR. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* (2019) 47:139–53. doi: 10.1024/1422-4917/a000604

6. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de 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. doi: 10.1007/s00787-006-0570-3

7. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto de la lista de verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND). *Pediatr Neurol.* (2015) 52:16–24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.006 8. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol.* (2015) 52:25–35. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004 9. Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotipo y fenotipo psicológico en la esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* (2004) 41:203–7. doi: 10.1136/jmg.2003.012757

10. Pulsifer MB, Winterkorn EB, Thiele EA. Perfil psicológico de adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* (2007) 10:402–6. doi: 10.1016/j.yebbeh.2007.02.004

11. Trickett J, Heald M, Oliver C, Richards C. Comparación de cohortes intersíndrome de la alteración del sueño en niños con síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Angelman, trastorno del espectro autista y complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurodev Disord.* (2018) 10:9. doi: 10.1186/s11689-018-9226-0 12. 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. doi: 10.1017/s0033291702007092 13. Kingswood JC, d’Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Conciencia de la Enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis.* (2017) 12:2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5

14. de Vries PJ. Aspectos psiquiátricos y cognitivos del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, editores. *Complejo de esclerosis tuberosa*. Weinheim: Wiley-Blackwell (2010). págs. 229–68.

15. Tye C, McEwen FS, Liang H, Underwood L, Woodhouse E, Barker ED, et al. Resultados cognitivos a largo plazo en la esclerosis tuberosa

MATERIAL COMPLEMENTARIO

El material complementario de este artículo se puede encontrar en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00603/full#supplementary-material>

Complejo. *Dev Med Child Neurol.* (2020) 62:322–9. doi: 10.1111/dmcn.14356

16. Nabhout R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del estudio TOSCA. *Epilepsia Open.* (2019) 4:73–84. doi: 10.1002/epi4.12286

17. de Vries PJ. Tratamientos dirigidos para trastornos cognitivos y del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neuroterapéutica.* (2010) 7:275–82. doi: 10.1016/j.nurt.2010.05.001 18. de Vries PJ, Howe CJ. Proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre cognición y neurodesarrollo. *Trends Mol Med.* (2007) 13:319–26. doi: 10.1016/j.molmed.2007.06.003

19. Emerson E, Hatton C, Baines S, Robertson J. La salud física de adultos británicos con discapacidad intelectual: estudio transversal. *Int J Equity Health.* (2016) 15:11. doi: 10.1186/s12939-016-0296-x

20. Solomon MB, Herman JP. Diferencias sexuales en la psicopatología: de gónadas, glándulas suprarrenales y enfermedades mentales. *Physiol Behav.* (2009) 97:250–8. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.02.033

21. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Diferencias de género en los trastornos de ansiedad: prevalencia, evolución de la enfermedad, comorbilidad y carga de la enfermedad. *J Psychiatr Res.* (2011) 45:1027–35. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.03.006

22. Willcutt EG. Revisión de la prevalencia del déficit de atención e hiperactividad según el DSM-IV. *Trastorno: meta-análisis* 9:490–9. doi: 10.1007/s13311-012-0135-8

23. Fombonne E. Epidemiología del trastorno autista y otros trastornos generalizados del desarrollo. *J Clin Psychiatry.* (2005) 66(Supl. 10): 3–8.

24. Arnett AB, Pennington BF, Willcutt EG, DeFries JC, Olson RK. Diferencias de género en la gravedad de los síntomas del TDAH. *J Child Psychol Psychiatry.* (2015) 56:632–9. doi: 10.1111/jcpp.12337

25. Clarke A, Cook P, Osborne JP. Los hallazgos de la tomografía computarizada craneal en la esclerosis tuberosa no se ven afectados por el sexo. *Dev Med Child Neurol.* (1996) 38:139–45. doi: 10.1111/j.1469-8749.1996.tb12085.x

26. Hunt A, Shepherd C. Un estudio de prevalencia del autismo en la esclerosis tuberosa. *J Autism Dev Disord.* (1993) 23:323–39. doi: 10.1007/bf01046223

27. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, 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. doi: 10.1186/s13023-014-0182-9

28. Matson JL, Shoemaker ME. Psicopatología y discapacidad intelectual. *Curr Opin Psychiatry.* (2011) 24:367–71. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283422424

29. Einfeld SL, Piccinin AM, Mackinnon A, Hofer SM, Taffe J, Gray KM, et al. Psicopatología en jóvenes con discapacidad intelectual. *JAMA.* (2006) 296:1981–9. doi: 10.1001/jama.296.16.1981

30. Krueger DA, Northrup H, en representación del Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* (2013) 49:255–65. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002

Conflicto de intereses: PV, EB, TC, VC, PC, GB, JK, JF, MF, CF, CH, SJ, RN, FO'C, JQ, MS, RT, MD, JL, AM, SY, MB, BZ y AJ 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 desarrollar material educativo de Boehringer Ingelheim y Roche. PV formó parte del grupo directivo de los estudios EXIST-1, 2 y 3 patrocinados por Novartis y fue codirector investigador en dos estudios iniciados por investigadores y cofinanciados por Novartis. RN recibió una subvención 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 STRATEGMED3/306306/4/2016. JK,

PC, CH, JL y JQ recibieron una beca de investigación de Novartis. RM y SS son empleados de Novartis. LD'A era empleado de Novartis al momento de la aprobación del concepto del manuscrito.

El autor restante declara que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Copyright © 2020 de Vries, Belousova, Benedik, Carter, Cottin, Curatolo, Dahlin, D'Amato, Beaure d'Augères, Ferreira, Feucht, Fladrowski, Hertzberg, Jozwiak, Lawson, Macaya, Marques, Nabbout, O'Callaghan, Qin, Sander, Sauter, Shah, Takahashi, Touraine, Youroukos, Zonnenberg, Kingswood y Jansen. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons (CC BY). Se permite su uso, distribución y reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor original y al titular de los derechos de autor, y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución ni reproducción que no cumpla con estos términos.