

ción de los genes que codifican enzimas que intervienen en la ruta biosintética de la dopamina: tirosina hidroxilasa, AADC y GTP ciclohidrolasa y factores neurotróficos como el GDNF, que promueve la supervivencia y mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas. La terapia génica ex vivo permite el control del proceso de transferencia génica antes del proceso de implantación celular; sin embargo, uno de los problemas fundamentales de este procedimiento está dado por el rechazo inmunológico, por lo que se recomienda el uso de fuentes autólogas. Conclusiones. La terapia génica ex vivo presenta ventajas considerables en relación a la terapia in vivo, pues permite mantener el control de la transferencia génica antes del proceso de implantación celular; se recomienda buscar fuentes celulares de origen neural o células madres pluripotentes a las cuales se les puede inducir la diferenciación hacia el tipo celular deseado y, de esta manera, lograr la integración estructural y funcional de las células implantadas al sistema nervioso central. Sin embargo, se hace necesario el desarrollo de vectores de nueva generación que permitan solucionar los problemas de bioseguridad implícitos al utilizar la terapia génica. [REV NEUROL 2003; 36: 1073-7]

Palabras clave. AACC. Enfermedad de Parkinson. GDNF. GTP ciclohidrolasa I. Terapia génica. TH. Vectores virales.

codificam enzimas que intervêm no itinerário biossintético da dopamina: tirocina hidroxilase, AADC e GTP ciclohidrolase e factores neurotróficos como o GDNF, que promove a sobrevivência e manutenção dos neurónios dopaminérgicos. A terapia génica ex vivo permite o controlo do processo de transferência génica antes do processo de implantação celular; contudo, um dos problemas fundamentais deste procedimento consiste na rejeição imunológica, pelo que recomenda-se o uso de fontes autólogas. Conclusões. A terapia génica ex vivo apresenta vantagens consideráveis em relação à terapia in vivo, pois permite manter o controlo da transferência génica antes do processo de implantação celular; recomenda-se procurar fontes celulares de origem neural ou células-mãe pluripotentes nas quais se pode induzir a diferenciação até ao tipo celular desejado e, desta forma, obter a integração estrutural e funcional das células implantadas no sistema nervoso central. Contudo, torna-se necessário desenvolver vectores de nova geração, os quais permitam solucionar os problemas de biosegurança implícitos na utilização da terapia génica. [REV NEUROL 2003; 36: 1073-7]

Palavras chave. AADC. Doença de Parkinson. GDNF. GTP ciclohidrolase I. Terapia génica. TH. Vectores virais.

Neurobiología de la dislexia del desarrollo: una revisión

A. Lozano, M. Ramírez, F. Ostrosky-Solís

THE NEUROBIOLOGY OF DEVELOPMENTAL DYSLEXIA: A SURVEY

Summary. *One of the most common disorders affecting the ability to read is developmental dyslexia, which, unlike the alexia related to a loss of the capacity to read associated with brain damage, refers to a specific disorder in the acquisition of reading skills and becomes apparent in reiterated persistent difficulties in learning to read. A number of studies have attempted to detect structural and functional abnormalities that might be the origin of problems in learning to read. The use of functional neuroimaging techniques such as positron emission tomography (PET), spectroscopic magnetic resonance imaging (SMRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) enables us to measure changes in the metabolic activity associated with alterations in the neuronal networks involved in the reading process. In this review, different studies are analysed in an attempt to identify alterations in the cortico-subcortical regions which could be the origin of the developmental dyslexia. Results show that in dyslexics there is a temporoparietoccipital disconnection, and a disconnection with the left frontal cortex as regards the demands for fast auditory processing, as well as abnormalities in the connections between the temporoparietal cortex and the cerebellum with other regions of the brain. Such findings suggest that the altered areas of the brain do not only show a characteristic pattern of hypoactivation, but also that these alterations could be the cause of this malady. We highlight the importance of these findings in the diagnosis and rehabilitation of this population. [REV NEUROL 2003; 36: 1077-82]*

Key words. *Developmental dyslexia. Diagnosis. Neurobiology. Neuroimaging. Phonological processing. Rehabilitation.*

INTRODUCCIÓN

El lenguaje, tanto oral como escrito, es el resultado del trabajo conjunto de varias redes neuronales. En este proceso participan estructuras corticales, estructuras subcorticales y sus conexiones. Por tanto, las alteraciones que se observan en el lenguaje varían de acuerdo a la estructura dañada.

La lectura es la adquisición de información a través de la palabra escrita. El término decodificación se refiere al proceso de convertir la información escrita a lenguaje con significado. Esto se logra a través de una o varias estrategias: reconocimiento global, estructural y contextual, y síntesis y análisis fonológico. Es importante mencionar que las estrategias para la decodificación de palabras son diferentes de las necesarias para la comprensión de grupos de palabras [1].

La lectura, como proceso, requiere tanto de sistemas sensoriales y motores básicos como de componentes ortográficos, fonológicos y semánticos, los cuales interactúan conjuntamente para extraer el significado a partir de la escritura; es decir, la lectura requiere un procesamiento visual de la palabra escrita (decodificación), seguido de una comprensión de que estos símbolos pueden fragmentarse en sus elementos fonológicos subyacentes, y a partir de éstos se ha de extraer el significado [2].

Recibido: 28.01.03. Recibido en versión revisada: 04.03.03. Aceptado: 17.03.03.
Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Psicología. Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología.

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky-Solís. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Psicología. Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología. Edificio D, 2.º piso, cubículo 11. Av. Universidad 3004. Col. Copilco-Universidad. Del Coyoacan. 04510 México DF. E-mail: feggy@servidor.unam.mx

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

Se han descrito cuatro síndromes relacionados con las alteraciones en la lectura, los cuales surgen como consecuencia de daño en el hemisferio dominante o en el *splenium* del cuerpo calloso [3]. Así, por ejemplo, la alexia sin agrafía, o alexia verbal, se asocia con la región occipital medial izquierda; se caracteriza por la incapacidad de comprender información escrita y la conservación de la capacidad de escritura. La alexia con agrafía, o alexia literal, se asocia con una lesión occipital junto con una lesión temporal o parietal, y se caracteriza por un déficit en la lectura y la escritura, así como con problemas en la orientación derecha-izquierda, agnosia táctil y anomia leve. La alexia frontal, o sintáctica, se asocia con la región premotora inferior izquierda; se caracteriza por la incapacidad de comprender la estructura sintáctica del lenguaje o de seguir la secuencia de palabras en una oración. La dislexia profunda, o paralexia semántica, la cual es consecuencia de un daño masivo en las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo, se caracteriza por la tendencia a sustituir palabras por otras con un significado parecido.

Uno de los trastornos más comunes de la lectura es la dislexia del desarrollo, que, a diferencia de la alexia, que está relacionada con una pérdida de la capacidad de leer asociada a un daño cerebral, se trata de un trastorno específico en la adquisición de la lectura y se manifiesta en dificultades reiteradas y persistentes para aprender a leer. Se caracteriza por un rendimiento inferior al esperado para la edad mental, el nivel socioeconómico y el grado escolar, y puede afectar a los procesos de decodificación o a los de comprensión lectora [4]. Se ha descrito que este trastorno afecta del 5 al 17% de la población [5].

Según diversos autores [6-8], la dislexia del desarrollo se caracteriza por un déficit en el procesamiento fonológico, es decir, por la incapacidad de relacionar un sonido con su grafema correspondiente. Este déficit persiste hasta la edad adulta [6, 7]. La mayoría de los estudios recientes sobre dislexia del desarrollo se han enfocado en este aspecto lingüístico, aunque también se reconoce que existe heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de este trastorno, ya que, además del déficit en el procesamiento fonológico se han identificado otros déficit en el procesamiento visual [9] y en el procesamiento temporal de estímulos auditivos [10, 11].

En esta revisión se hace énfasis en los estudios enfocados a identificar alteraciones estructurales y funcionales en las regiones corticosubcorticales, que podrían originar a la dislexia del desarrollo. Estos hallazgos son relevantes, ya que tanto el manejo de los pacientes como la implementación de programas de rehabilitación dependen de la comprensión de los mecanismos básicos y las estructuras que están involucradas en el proceso de lectura.

ESTUDIOS NEUROANATÓMICOS

La primera descripción de la anatomía patológica del cerebro de un niño disléxico, fallecido como consecuencia de una hemorragia cerebral por malformación vascular, fue realizada por Drake en 1968. Las malformaciones se encontraban, principalmente, en el giro cortical de la región parietal inferior izquierda, e incluían principalmente ectopias en las capas externas [12].

Posteriormente, diversos estudios intentaron detectar anomalías estructurales y funcionales que pudieran ser el origen de los problemas en la adquisición de la lectura. Por ejemplo, Galaburda et al examinaron los cerebros de cinco sujetos disléxicos entre 12 y 30 años de edad [13, 14]. Los resultados de esta línea de investigación muestran que los cerebros de adultos disléxicos se caracterizan por una simetría del plano temporal y alteraciones corticales y subcorticales [15].

Los autores señalan que la simetría en el plano temporal que se observó en el cerebro de los sujetos disléxicos se debe principalmente a la existencia de un mayor número de neuronas en el hemisferio derecho. El plano temporal contiene varias regiones de la corteza que están relacionadas con la audición y el lenguaje, y se ha descrito que, en aproximadamente el 65% de la población el plano temporal izquierdo es mayor que el derecho; en el 10%, el plano derecho es mayor que el izquierdo, y en un 20% se presenta simetría [16]. Recientemente [17], se ha comunicado que la corteza visual primaria presenta alteraciones en los sujetos disléxicos. Al igual que en el plano temporal, los sujetos controles presentan una asimetría a favor del lado izquierdo de la corteza visual primaria, mientras que en los disléxicos no se observa tal característica; los autores lo atribuyen, principalmente, a una disminución en el tamaño de las neuronas.

Las alteraciones corticales del desarrollo que se han encontrado en estudios neuropatológicos son ectopias, displasias y placas fibromielínicas. Las ectopias son conjuntos de neuronas que se localizan en regiones de las que tendrían que haber migrado durante el desarrollo fetal. Las displasias son neuronas mal ubicadas en la capa más superficial de la corteza. Las placas fibromielínicas son el resultado de alteraciones que ocurren en la microcirculación durante el último trimestre del desarrollo fetal o durante los dos primeros años de vida. Estas anomalías se presentan bilateralmente y predominan en el hemisferio izquierdo, en la región frontal y alrededor de la fisura silviana [14].

En una revisión que hizo Lambe [18] de los estudios de Galaburda, describe que estas anomalías se distribuyen de manera diferente en hombres y en mujeres. En los hombres, las ectopias se encuentran principalmente en la capa molecular del hemisferio izquierdo en la región perisilviana, el lóbulo temporal y la corteza frontal inferior, mientras que en las mujeres las ectopias se distribuyen de manera bilateral, y la alteración más característica son las placas fibromielínicas en la corteza orbitofrontal.

Los estudios *postmortem* también han revelado diferencias entre sujetos disléxicos y controles en el núcleo geniculado lateral y medial izquierdo. En comparación con los sujetos normales (edad $34,8 \pm 13,3$ años), los disléxicos (edad $49,9 \pm 9,3$ años) presentaron una disminución en el tamaño de estos núcleos debido a la presencia de un número mayor de neuronas pequeñas en estas estructuras [19, 20]. Estos hallazgos han dado lugar a la hipótesis de que estas alteraciones son las responsables de los déficit observados en el procesamiento visual y auditivo en algunos sujetos disléxicos [21, 11].

Otro estudio hecho con resonancia magnética (RM) obtuvo resultados parecidos a los de Galaburda. Se halló que el 70% de los sujetos disléxicos que se estudiaron tenían una simetría del plano temporal; además, los sujetos presentaban deficiencias fonológicas ante una prueba de lectura de pseudopalabras [22].

Los resultados de estos estudios muestran que las anomalías que se encontraron, tanto en la corteza como en las estructuras subcorticales, y la simetría del plano temporal y la corteza visual, podrían tener un efecto en el funcionamiento de las áreas cerebrales que intervienen en las actividades cognitivas y perceptivas que se requieren para la lectura y que dan origen a la dislexia del desarrollo.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN LA DISLEXIA DEL DESARROLLO

En la actualidad, el empleo de técnicas de neuroimagen funcional, como son la tomografía por emisión de positrones (PET), la

resonancia magnética espectroscópica (RMe) y la resonancia magnética funcional (RMf) permiten medir cambios en la actividad metabólica que reflejan una actividad cerebral más ampliamente distribuida, en oposición a las mediciones anatómicas más localizadas que se realizan en los estudios neuropatológicos y neurorradiológicos. En los trastornos en procesos cognitivos, como la lectura, la neuroimagen es muy empleada, pues indica cuáles podrían ser las alteraciones en una red neuronal relacionada con el proceso que se estudia.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La mayoría de los estudios realizados con PET se han enfocado en las alteraciones del lenguaje que son características de la dislexia del desarrollo, como el procesamiento fonológico y la decodificación de palabras [8].

En uno de los primeros estudios que utilizaron la PET, Rumsey et al [23] estudiaron a 14 hombres diestros de 20 a 41 años, con diagnóstico de dislexia del desarrollo aguda, pareados con 14 sujetos controles de acuerdo a la edad, la lateralidad, el nivel de escolaridad y el nivel socioeconómico. Se registró la actividad cerebral, tanto en condiciones de reposo como durante una tarea de detección auditiva de rimas. Encontraron que, aun durante la condición de reposo, la activación era diferente en ambos grupos. Los sujetos disléxicos presentaron una menor activación en la región perisilviana derecha, y una sobreactivación en la corteza medial frontal. Durante la tarea de detección, se observó que los disléxicos tenían una menor activación de la corteza temporoparietal izquierda y una mayor activación frontal en comparación con los controles.

Posteriormente, Paulesu et al [24] describieron alteraciones en el procesamiento fonológico en sujetos disléxicos. Ante la presentación visual de una letra, los sujetos debían decir si ésta rimaba con la letra B. Los sujetos controles mostraron activación en el giro frontal inferior izquierdo y en el giro temporal posterior superior izquierdo, mientras que los disléxicos presentaron actividad en la corteza frontal izquierda pero no en la región temporoparietal izquierda.

Otros estudios han utilizado tareas más complejas, por ejemplo Rumsey et al [25] utilizaron tareas de decisión lexical y pronunciación de pseudopalabras para explorar el procesamiento ortográfico y fonológico de palabras que se presentaron visualmente. Se estudiaron 17 sujetos disléxicos con una media de edad de 27 ± 8 años, pareados con sujetos controles por edad, lateralidad y CI. Los disléxicos presentaron una menor activación de las regiones temporales y parietales de ambos hemisferios durante la tarea de pronunciación fonológica y ortográfica. La región frontal inferior izquierda se activa de igual manera en ambos grupos durante la tarea de decisión fonológica y ortográfica. Ante la lectura explícita e implícita de palabras y pseudopalabras, se ha descrito que los sujetos con dislexia del desarrollo presentan una menor actividad en la corteza temporoparietal izquierda, especialmente en la región temporal inferior posterior izquierda [26].

A pesar de las diferencias en las tareas experimentales que se han utilizado, que van desde la discriminación de sílabas y detección de rimas hasta tareas que requieren un procesamiento fonológico u ortográfico de palabras, los estudios realizados con PET muestran un patrón característico en el funcionamiento cerebral de los sujetos con dislexia del desarrollo: activación normal de las regiones frontales y subactivación de las regiones temporoparietales [23-27]. Se ha postulado que este patrón de procesamiento podría reflejar una desconexión entre las áreas anteriores y posteriores [24]. En un estudio con PET, se mostró que la activación

del giro angular izquierdo no se correlacionaba con la actividad de la corteza extraestriada occipital y el lóbulo temporal durante la lectura de palabras en los individuos disléxicos. Los autores sugieren que esta desconexión del giro angular de otras regiones cerebrales es similar a la que se observa en sujetos con alexia [28]. Otros resultados que parecen apoyar esta hipótesis muestran que en los individuos con dislexia del desarrollo existen alteraciones tanto en la materia blanca como en el número de neuronas de la región temporoparietal [29].

También se ha descrito que, aun en situaciones de reposo, los sujetos disléxicos presentan una menor activación que los sujetos controles en regiones como el giro angular y supramarginal izquierdo, mientras que en la región medial frontal se observa una sobreactivación [23,31].

Estudios con resonancia magnética funcional (RMf)

Los estudios de neuroimagen del procesamiento fonológico realizados en adultos disléxicos mediante RMf han encontrado diferencias en los patrones de activación entre los disléxicos y los lectores normales.

Un estudio que se realizó para saber cuáles eran los neurotransmisores que estaban alteradas en los sujetos disléxicos fue el de Rae et al [30]. Para tal fin, utilizaron la RMe en 14 hombres adultos disléxicos entre 20 y 41 años de edad, pareados con 15 lectores normales. Los marcadores que usaron fueron: colina (marcador de la densidad celular), creatina (marcador energético celular) y N-acetilaspártato (marcador de la densidad neuronal). Los resultados muestran diferencias bioquímicas (menor cantidad) entre los disléxicos y los controles en el lóbulo temporoparietal izquierdo (colina y N-acetilaspártato) y en el cerebelo derecho (colina y N-acetilaspártato). Sugirieron que estas anomalías reflejan alteraciones del desarrollo de las células o las conexiones intercelulares o ambas en el lóbulo temporoparietal y en el cerebelo, ya que en este último se encontró una diferencia bioquímica asimétrica. Estos hallazgos proporcionan una evidencia directa de la participación del cerebelo en la disfunción en los disléxicos.

Por su parte, Shaywitz et al [5], buscaron determinar qué tipo de procesamiento era el afectado. Realizaron un estudio mediante RMf a 29 adultos disléxicos (14 hombres y 15 mujeres, de 16-54 años de edad) y a 32 lectores sin alteraciones (16 hombres y 16 mujeres, de 18-63 años de edad) pareados por edad, sexo, escolaridad, lateralidad, nivel socioeconómico y CI. Las tareas que realizaron los sujetos fueron las siguientes: 1) Juicio de orientación de líneas (¿son $\backslash\backslash$ y $\backslash\backslash$ iguales?); 2) Juicio de letra (¿son bbBd y bbBd iguales?); 3) Rima de letras (¿las letras T y V riman?); 4) Rima de pseudopalabras; 5) Categorías semánticas (arroz y maíz, ¿pertencen a la misma categoría?). Los investigadores encontraron diferencias en los patrones de activación entre los disléxicos y los lectores normales.

Las regiones cerebrales que resultaron diferentes fueron el giro superior temporal (área de Wernicke), el área 39 de Brodmann (giro angular) y el área 17 de Brodmann (corteza estriada). Estas diferencias se presentaron ante las tareas de juicio de letra, rima de letras y en la rima de pseudopalabras, al igual que en tareas que requerían la conversión de lo ortográfico a lo fonológico, donde los disléxicos presentaron una menor activación de las áreas. De igual manera, se encontró una mayor activación en los disléxicos en el giro frontal inferior. Los hallazgos de Shaywitz et al apoyan la hipótesis de una alteración en el procesamiento fonológico y la existencia de áreas estrechamente relacionadas con la dislexia del desarrollo.

Sin embargo, cuando se examinan los adultos, es difícil determinar si la desconexión en la red neuronal refleja una compensación del déficit o es un proceso propio y fundamental en la dislexia del desarrollo (causal).

Para corroborar lo anterior, Temple [32] comparó los estudios que se realizaron en los adultos con dos estudios de neuroimagen, uno empleando RMf [33] y el otro empleando un magnetoencefalograma (MEG) [34], realizados en niños disléxicos, todos durante tareas de procesamiento fonológico. Los estudios anteriores demuestran que existe una activación significativa del lóbulo frontal izquierdo, sin que sea significativa en el temporoparietal izquierdo, respuesta similar a la que se halló en los adultos. Lo que sugiere Temple es que la activación similar, tanto en niños como adultos, de las áreas anteriores no se debe a una compensación del trastorno, sino que podría tratarse de una disfunción fundamental, por lo que, tal vez, serían alteraciones causales de la dislexia del desarrollo.

A partir de las investigaciones que se habían realizado hasta el momento, surgió una duda en los investigadores, que consistía en si las respuestas anormales de los sujetos disléxicos se debían a factores genéticos o a factores de plasticidad, y si eran susceptibles de entrenarse. Para resolver esta incógnita, Temple et al [33] sometieron a un programa de entrenamiento a tres sujetos disléxicos. El programa no incluyó ninguna tarea del tipo que se emplearon en la obtención del RMf previo al entrenamiento. Al comparar los sujetos antes y después del entrenamiento se observó un incremento en la actividad de la corteza prefrontal izquierda, además de una considerable mejora en el procesamiento de los estímulos auditivos y en las pruebas de comprensión del lenguaje. Sin embargo, no se encontraron cambios en la activación de las zonas temporoparietales izquierdas.

Neuroimagen y electrofisiología del procesamiento visual y auditivo en la dislexia del desarrollo

En las primeras descripciones de la dislexia del desarrollo se consideraba que la inversión de letras era el síntoma característico de este trastorno; se sugirió que la causa era una alteración del sistema visual.

Se ha propuesto que en la hipótesis de la alteración del sistema visual, lo que se encuentra dañado es el sistema magnocelular; se relaciona principalmente con un déficit en la percepción del movimiento visual, y causa una pobre coherencia del movimiento visual y una pobre discriminación de la velocidad en la lectura. También se ha postulado que el fallo se produce cuando la vía magnocelular trata de inhibir a la vía parvocelular, durante las sacadas, lo cual origina el solapamiento de imágenes visuales sucesivas, aunque también se dice que el sistema parvocelular no se encuentra afectado y que es éste el que inhibe al sistema magnocelular; pero, recientemente, se ha postulado que el problema no se encuentra en la percepción del movimiento, sino en la percepción integral de los estímulos [35]. No obstante, hacen falta aún más pruebas que sustenten esta hipótesis.

Algunos investigadores han realizado estudios empleando estímulos no lingüísticos; por ejemplo, Temple et al [36] realizaron un estudio con adultos disléxicos y lectores sin alteraciones mediante RMf. A los sujetos se les presentaron estímulos acústicos no lingüísticos tanto rápidos como lentos, los cuales semejaban los cambios característicos de consonante-vocal-consonante, y no correspondían a ningún estímulo hablado. Se observó que en los sujetos normales se presentaba una mayor activación de la región prefrontal izquierda ante los sonidos rápidos, pero en los sujetos disléxicos no se presentó ninguna diferencia ante los dos

tipos de estímulos. Lo mismo sucedió en el cerebelo derecho: los sujetos normales presentaron una mayor actividad ante los estímulos rápidos y los disléxicos ante los sonidos lentos.

Diversos estudios han descrito diferencias entre los disléxicos y los sujetos normales utilizando potenciales relacionados a eventos (PRE). Los resultados muestran que los disléxicos presentan diferencias en la organización cerebral en comparación con los sujetos normales, lo cual se manifiesta en respuestas electrocorticales diferentes ante el procesamiento de estímulos verbales y no verbales y ante la lectura de palabras en contexto [1,37,38].

Una actividad importante relacionada con el lenguaje y que se ha investigado muy poco es la motora, estrechamente vinculada con el cerebelo. Nicolson et al [39,40] hallaron que durante una condición de reposo y ante la realización y el aprendizaje de una secuencia motora, empleando RMf, los disléxicos presentan una menor activación del cerebelo, en especial en el lado ipsilateral y en el vermis. Además, a diferencia de los sujetos controles, los disléxicos presentaron una mayor activación de las áreas frontales durante el aprendizaje de la secuencia motora, con una alteración significativa en el 80% de los casos. Debido a que el cerebelo participa no sólo en la automatización y aprendizaje de habilidades, sino también en tareas relacionadas con el lenguaje [39], los autores sugieren que las alteraciones en la activación del cerebelo podrían repercutir en la automatización de una habilidad como la lectura.

ESTUDIOS TRANSCULTURALES

Otros investigadores han resaltado la importancia de averiguar si existen diferencias entre los sujetos disléxicos en diferentes lenguas. Paulesu et al [42] contrastaron los disléxicos y los sujetos controles en la ortografía de los idiomas inglés, francés e italiano. Los sujetos se seleccionaron de acuerdo a la puntuación que se obtuvo en un cuestionario de ortografía, que se aplicó a 1.200 estudiantes universitarios; de ellos, quienes obtuvieran menos del 10% eran elegidos y se les aplicaban una serie de exámenes de conciencia fonológica, lectura de palabras y pseudopalabras. En total, quedaron seis sujetos por grupo (control y experimental) y existían dos grupos por cada idioma. La tarea de los sujetos consistía en leer palabras tanto explícita como automáticamente.

Encontraron que los disléxicos italianos utilizan una ortografía superficial que facilita la lectura, y, portanto, obtuvieron mayor puntuación en las tareas de lectura que los ingleses y franceses. Sin embargo, los disléxicos de los tres países presentaron un menor desempeño que los sujetos controles en las tareas de lectura y en las fonológicas. Los datos que arrojó el PET mostraron la misma hipoactividad en el hemisferio izquierdo en los disléxicos de los tres países, con un pico máximo de hipoactividad en el giro temporal medial y picos adicionales en el giro temporal superior e inferior y en el giro occipital medial.

La conclusión a la que llegan los investigadores es que existen bases neurocognitivas universales para la dislexia del desarrollo, y que las diferencias en la ejecución de la lectura entre las diferentes lenguas se deben a la utilización de diferentes estructuras ortográficas, no a la dislexia del desarrollo en sí.

En resumen, los estudios de neuroimagen han encontrado diferencias en los patrones de activación entre sujetos con dislexia del desarrollo y lectores normales, y han descrito una reducción o ausencia de actividad en la corteza temporoparietal izquierda, en el giro superior temporal izquierdo (área de Wernicke), en el área 39 de Brodmann (giro angular) y en el área 17 de Brodmann (cor-

teza estriada) [5,32]. Asimismo, se ha encontrado una menor cantidad de sustancia gris en la corteza parietooccipital derecha, el núcleo caudado y el tálamo [43], y alteraciones del desarrollo celular, desconexiones intercelulares o ambas, en el lóbulo temporoparietal y en el cerebelo [30]. De igual manera, se encontró una mayor activación en los disléxicos en el giro frontal inferior [5].

Los hallazgos de estos estudios apoyan la hipótesis de una alteración en el procesamiento fonológico y la existencia de áreas estrechamente relacionadas con la dislexia del desarrollo.

CONCLUSIONES

Tanto los estudios neuroanatómicos como los de neuroimagen han permitido encontrar las áreas que están alteradas y que subyacen a la dislexia del desarrollo. Independientemente de la metodología que se ha empleado en los estudios, las áreas que se han visto relacionadas con el trastorno de la dislexia del desarrollo resultan ser las mismas, y sugieren la existencia de cierto número de desconexiones anatómicas y funcionales en el cerebro de los disléxicos.

Se ha demostrado que en los disléxicos hay una desconexión temporoparietooccipital, y una desconexión con la corteza fron-

tal izquierda, relativa a las demandas de procesamiento auditivo rápido. Asimismo, se encontraron anomalías en la sustancia gris y en las conexiones entre la corteza temporoparietal y el cerebelo con otras regiones cerebrales. Dichos hallazgos resultaron determinantes para establecer que las áreas cerebrales que se vieron alteradas no sólo muestran un patrón característico de activación, sino que se puede tratar de áreas causales de la dislexia del desarrollo.

A pesar de que existen muchos estudios que evalúan independientemente la hipótesis fonológica y de procesamiento auditivo y visual, hay muy pocos estudios que muestren la interacción de estos procesos en un mismo sujeto. Por ejemplo, Edwards [44] describe que no existen diferencias entre sujetos normales y disléxicos en el procesamiento visual. Las alteraciones en el procesamiento fonológico (lectura de pseudopalabras y manipulación de fonemas) y auditivo (identificación y secuenciación de tonos) fueron las principales características del grupo con dislexia del desarrollo. Los estudios de este tipo permitirían identificar cuál es la relación entre estos tres tipos de procesamiento y las manifestaciones clínicas que se observan en la dislexia del desarrollo, y esto a su vez permitirá comprender mejor a esta población y desarrollar técnicas de diagnóstico y de rehabilitación más eficientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ostrosky-Solis F, Canseco E, Meneses S, Próspero O, Zarazobo D, Ardila A. Neuroelectric correlates of a neuropsychological model of word decoding and semantic processing in normal children. *Int J Neurosci* 1987; 34: 97-113.
- Tuchman RF. Correlatos neuroanatómicos, neurorradiológicos e imagenológicos de resonancia magnética funcional con la dislexia del desarrollo. *Rev Neurol* 1999; 29: 322-6.
- Benson DF, Ardila A. *Aphasia: a clinical perspective*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 441.
- Bravo L. Lenguaje y dislexia del desarrollo. Enfoque cognitivo del lector. 3 ed. México: Alfaomega; 1999.
- Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2636-41.
- Pennington BF, Van Orden GC, Smith SD, Green P, Haith A. Phonological processing skills and deficits in adult dyslexics. *Child Dev* 1990; 61: 1753-78.
- Pennington BF. Toward an integrated understanding of dyslexia: genetic, neurological and cognitive mechanisms. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 629-654.
- Shaywitz SE. Current concepts: Dyslexia. *N Engl J Med* 1998; 338: 307-12.
- Eden G, Van Meter J, Rumsey J, Maisog J, Woods R, Zeffiro T. Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* 1996; 382: 66-9.
- Kujala T, Myllyviita K, Tervaniemi M, Alho K, Kallio J, Näätänen R. Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain activity measurements. *Psychophysiology* 2000; 37: 262-6.
- Tallal P, Temple E, Poldrack RA, Deutsch GK, Salidis J, Merzenich MM, et al. Disruption in neural processing of rapid acoustic stimuli in dyslexic children: an fMRI study of developmental dyslexia. *Abstr Soc Neurosci* 2001; 27: 1396.
- Etchepareborda MC, Habib M. Bases neurobiológicas de la conciencia fonológica: su compromiso en la dislexia del desarrollo. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 5-23.
- Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol* 1979; 6: 94-100.
- Galaburda AM, Sherman G, Rosen G, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985; 18: 222-33.
- Galaburda AM. Neuroanatomic basis of developmental dyslexia. *Neurology* 1993; 11: 161-73.
- Galaburda AM, Corsiglia J, Rosen G, Sherman G. Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia* 1987; 25: 853-68.
- Jenner A, Rosen G, Galaburda AM. Neuronal asymmetries in primary visual cortex of dyslexic and nondyslexic brains. *Ann Neurol* 1999; 46: 189-96.
- Lambe, E. Dyslexia, gender and brain imaging. *Neuropsychologia* 1999; 37: 521-36.
- Galaburda AM, Menard M, Rosen G. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8010-3.
- Livingstone MS, Rosen G, Drislane F, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 88: 7943-7.
- Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia* 2001; 7: 12-36.
- Larsen JP, Høien T, Lundberg I, Odegaard H. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang* 1990; 39: 289-30.
- Rumsey J, Andreason P, Zametkin A, Aquino T, King AC. Failure to activate the left temporoparietal cortex in dyslexia. An oxygen 15 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1992; 49: 527-34.
- Paulesu E, Frith U, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak R, et al. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain* 1996; 119: 143-57.
- Rumsey J, Nace K, Donohue B, Wise D, Maisog J, Andreason P. A positron emission tomographic study of impaired word recognition and phonological processing in dyslexic men. *Arch Neurol* 1997; 54: 562-73.
- Brunswick N, McCroy P, Price C, Frith CD, Frith U. Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: a search for Wernicke's Wortschatz? *Brain* 1999; 122: 1901-17.
- Pugh K, Mencl W, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Fulbright R, Constable R, et al. The angular gyrus in developmental dyslexia: task-specific differences in functional connectivity with posterior cortex. *Psychol Sci* 2000; 11: 51-6.
- Horwitz B, Rumsey J, Donohue B. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8939-44.
- Klinberg T, Hedeus M, Temple E, Saltz T, Gabrieli J, Moseley M, et al. Microstructure of temporoparietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000; 25: 493-500.
- Rae C, Lee MA, Dixon RM, Blamire AM, Thompson CH, Styles P. Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1998; 351: 1849-52.
- Rumsey JM, Zametkin AJ, Andreason P, Hanahan AP, Hamburger SD, Aquino T, et al. Normal activation of frontotemporal language cortex in dyslexia, as measured with oxygen 15 positron emission tomography. *Arch Neurol* 1994; 51: 27-38.

32. Temple E. Brain mechanism in normal and dyslexic readers. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 178-83.
33. Temple E, Poldrack RA, Salidis J, Deutsch GK, Tallal P, Merzenick MM, et al. Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: an fMRI study. *Neuroreport* 2001; 12: 299-307.
34. Simos PG, Breier JI, Fletcher JM, Bergman E, Papanicolaou AC. Cerebral mechanisms involved in word reading in dyslexic children: a magnetic source imaging approach. *Cereb Cortex* 2000; 10: 809-16.
35. Wriath BA, Bowen RW, Zecker SG. Nonlinguistic perceptual deficits associated with reading and language disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 482-6.
36. Temple E, Poldrack RA, Protopapas A, Nagarajan S, Salz T, Tallal P, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13907-12.
37. Ostrousky-Solís F, Canseco E, Meneses S, Próspero O, Zarazobo D, Ardila A. Neuroelectric correlates of a neuropsychological model of word decoding and semantic processing in reading disabled children. *Int J Neurosci* 1987; 35: 1-20.
38. Chayo-Dichi R, Ostrousky-Solís F, Meneses S, Harmony T, Guevara M. Event related potentials recorded in normal and dyslexic subjects when reading in and out of context. *Int J Neurosci* 1991; 61: 31-51.
39. Nicolson RI, Fawcett AJ, Berry EL, Jenkins IH, Dean P, Brooks DJ. Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet* 1999; 353: 1662-7.
40. Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P. Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 2001; 24: 508-11.
41. Akshoomoff NA, Courchesne E. A new role of the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 1992; 106: 731-8.
42. Paulses E, Démonet JF, Fazio F, McCrory E, Chanoine V, Brunswick N, et al. Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science* 2001; 291: 2165-7.
43. Brown WE, Eliez D, Menon V, Rumsey JM, White CD, Reiss AL. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology* 2001; 56: 781-3.
44. Edwards JD. The relationship of phonological, visual and temporal processing to reading disabilities. *Diss Abstr Int Sec B: Sciences & Engineering* 2000; 61: 3298.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DISLEXIA DEL DESARROLLO: UNA REVISIÓN

Resumen. Uno de los trastornos más comunes de la lectura es la dislexia del desarrollo, la cual, a diferencia de la alexia que está relacionada con una pérdida de la capacidad de leer, asociada a un daño cerebral, se refiere a un desorden específico en la adquisición de la lectura, y se manifiesta en dificultades reiteradas y persistentes para aprender a leer. Diversos estudios se han dirigido a detectar anomalías estructurales y funcionales que pudieran ser el origen de los problemas en la adquisición de la lectura. El empleo de técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética espectroscópica (RMe) y la resonancia magnética funcional (RMf) permiten medir cambios en la actividad metabólica, asociados a alteraciones en las redes neuronales que participan en el proceso de la lectura. En la presente revisión se analizan varios estudios para identificar alteraciones en las regiones corticocorticales que pudieran dar lugar a la dislexia del desarrollo. Los resultados muestran que en los disléxicos hay una desconexión temporoparietooccipital y una desconexión con la corteza frontal izquierda relativa a las demandas de procesamiento auditivo rápido, así como anomalías en las conexiones entre la corteza temporoparietal y el cerebelo con otras regiones cerebrales. Dichos hallazgos sugieren que las áreas cerebrales alteradas no sólo muestran un patrón característico de hipoactivación, sino que estas alteraciones podrían ser la causa de este padecimiento. Se señala la relevancia de estos hallazgos para el diagnóstico y la rehabilitación de esta población. [REV NEUROL 2003; 36: 1077-82]

Palabras clave. Diagnóstico. Dislexia del desarrollo. Neurobiología. Neuroimagen. Procesamiento fonológico. Rehabilitación.

NEUROBIOLOGIA DA DISLEXIA DO DESENVOLVIMENTO: UMA REVISÃO

Resumo. Uma das perturbações mais comuns da leitura é a dislexia do desenvolvimento, a qual, à diferença da dislexia relacionada com uma perda da capacidade de ler associada a uma lesão cerebral, refere-se a uma perturbação específica na aquisição da leitura e manifesta-se através de dificuldades reiteradas e persistentes no aprender a ler. Diversos estudos foram orientados no sentido de detectar anomalias estruturais e funcionais que pudessem estar na origem dos problemas na aquisição da leitura. A utilização de técnicas de neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de positrões (PET), a ressonância magnética espectroscópica (RMe) e a ressonância magnética funcional (RMf) proporcionaram a capacidade de medir alterações na actividade metabólica, associadas a alterações nas redes neuronais que participam no processo de leitura. Na presente revisão são analisados estudos para identificar alterações nas regiões córtico-subcorticais, as quais poderiam dar origem à dislexia do desenvolvimento. Os resultados mostram que nos disléxicos existe uma desconexão com o córtex frontal esquerdo relativo à exigência de processamento auditivo rápido, assim como anomalias nas conexões entre o córtex temporo-parietal e o cerebelo com outras regiões cerebrais. Esses achados sugerem que as áreas cerebrais alteradas não só mostram um padrão característico de hipo-activação, como também estas alterações poderiam ser uma causa deste. Assinala-se a relevância destes achados para o diagnóstico e a reabilitação desta população. [REV NEUROL 2003; 36: 1077-82]

Palavras chave. Diagnóstico. Dislexia do desenvolvimento. Neurobiologia. Neuroimagem. Processamento fonológico. Reabilitação.