

Alteraciones magnetoencefalográficas perisilvianas en pacientes con trastornos del espectro autista

Montserrat Palau-Baduell, Berta Salvadó-Salvadó, M. Ángeles Idiazábal-Alecha, Albert Fernández-Teruel, Tomás Ortiz

Introducción. Las áreas perisilvianas se sitúan alrededor de la cisura de Silvio y están constituidas por regiones cerebrales frontales, temporales y parietales. Estas regiones están conectadas formando redes neurales especializadas y desempeñan una función elemental en el desarrollo de las habilidades lingüísticas y de la cognición social. Estas áreas son un posible sustrato neural de las alteraciones cognitivas y conductuales en los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA).

Objetivo. Localizar y cuantificar las fuentes de actividad epileptiforme mediante magnetoencefalografía en áreas frontales perisilvianas en niños con TEA primario.

Pacientes y métodos. Se estudió a 68 niños con TEA idiopático mediante magnetoencefalografía. Se clasificaron en dos grupos: uno de 41 niños con trastorno autista y un grupo combinado de 27 niños con síndrome de Asperger y niños con trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Se localizaron y se cuantificaron las fuentes de actividad epileptiforme magnetoencefalográfica detectadas en las áreas frontales perisilvianas.

Resultados. La actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal fue significativamente mayor en el grupo de niños con trastorno autista.

Conclusiones. La localización y cantidad de actividad epileptiforme en áreas frontales perisilvianas difirieron significativamente entre los niños con trastorno autista y aquellos con síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

Palabras clave. Actividad epileptiforme. Áreas perisilvianas. Cognición social. Lenguaje. Magnetoencefalografía. Trastornos del espectro autista.

Introducción

El diagnóstico actual de los trastornos del espectro autista (TEA) es clínico y se fundamenta en las características conductuales y evolutivas observadas en los pacientes. Un posible sustrato biológico de la sintomatología de los pacientes con TEA, susceptible de análisis neurofisiológico mediante magnetoencefalografía (MEG), son las áreas perisilvianas [1], que se asientan en torno a la cisura de Silvio [2]. Las integran regiones cerebrales frontales, temporales y parietales, y están conectadas estableciendo redes neurales especializadas que poseen una función primordial en el desarrollo del lenguaje [3,4].

Las áreas perisilvianas relacionadas con las competencias lingüísticas engloban regiones posteriores (circunvolución de Heschl y circunvolución temporal superior) y regiones frontales (*pars triangularis* y *pars opercularis*). *Pars triangularis* y *pars opercularis* constituyen el área de Broca. El lóbulo parietal inferior (circunvolución supramarginal) tiene una función primordial en la percepción de los movimientos y en las habilidades motoras adquiridas relacionadas con el desarrollo del lenguaje,

la comprensión del habla y los gestos comunicativos [5,6].

Aunque las áreas perisilvianas han sido poco estudiadas en los pacientes con TEA, estudios neuropatológicos, de neuroimagen y neurofisiológicos de los distintos lóbulos cerebrales aportan datos de alteraciones perisilvianas, estructurales y funcionales, implicadas en la clínica de los pacientes con TEA [7,8]. Se ha observado una alta frecuencia de actividad epileptiforme (6-83%) en el electroencefalograma de pacientes con TEA [9], que se localiza predominantemente en regiones frontales y temporales [10,11]. Dicha actividad epileptiforme aparece con y sin epilepsia, y podría considerarse un indicio de disfunción cerebral, lo que plantea importantes interrogantes acerca de si puede valorarse como un biomarcador de disfunción cortical en los pacientes con TEA, y si dicha actividad presenta un vínculo causal con las alteraciones cognitivas, conductuales y del lenguaje de dichos pacientes [12-14].

La MEG permite la localización y el análisis más minucioso de la actividad epileptiforme debido a su mayor resolución espacial con respecto al electroencefalograma y su capacidad de registro de la acti-

Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Integral, COADI; Barcelona (M. Palau-Baduell, B. Salvadó-Salvadó). Instituto Neurocognitivo INCI; Barcelona (M. Palau-Baduell, M.A. Idiazábal-Alecha). Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal; Institut de Neurociències; Facultat de Medicina; Universitat Autònoma de Barcelona (A. Fernández-Teruel). Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica; Facultad de Medicina; Universidad Complutense de Madrid; Madrid, España (T. Ortiz).

Correspondencia:

Dra. Montserrat Palau Baduell. Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Integral (COADI). Rda. Universitat, 17, pral. 3.ª. E-08007 Barcelona.

E-mail:

mpalaubaduell@gmail.com

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

24.01.18.

Cómo citar este artículo:

Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Idiazábal-Alecha MA, Fernández-Teruel A, Ortiz T. Alteraciones magnetoencefalográficas perisilvianas en pacientes con trastornos del espectro autista. Rev Neurol 2018; 66 (Supl 1): S45-9.

© 2018 Revista de Neurología

Tabla. Número y porcentaje de pacientes de cada grupo con actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal, así como media, desviación estándar (DE) y error estándar de la media (EEM) de los dipolos por minuto obtenidos en la región perisilviana frontal en el total de pacientes de la muestra y en los pacientes que presentaron actividad epileptiforme magnetoencefalográfica (MEG) en cualquier área cerebral.

		TA (n = 41)	SA + TGD-NE (n = 27)	
Muestra total (n = 68)	Presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal	11 (26,8%)	2 (7,4%)	$\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036^a$
	Media	0,27	0,07	
	Dipolos/min en la región perisilviana frontal	DE $\pm 0,45$	$\pm 0,27$	$t_{(66)} = 2,02$; $p = 0,047^b$
	EEM	$\pm 0,07$	$\pm 0,05$	
		TA (n = 28)	SA + TGD-NE (n = 20)	
Pacientes con actividad epileptiforme MEG (n = 48)	Presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal	11 (39,3%)	2 (10,0%)	$\chi^2 = 5,55$; $p = 0,018^a$
	Media	0,39	0,10	
	Dipolos/min en la región perisilviana frontal	DE $\pm 0,50$	$\pm 0,31$	$t_{(46)} = 2,33$; $p = 0,024^b$
	EEM	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	

SA: síndrome de Asperger; TA: trastorno autista; TGD-NE: trastorno generalizado del desarrollo no especificado. ^a Prueba de chi al cuadrado significativa (prueba exacta de Fisher; $p < 0,05$). ^b Prueba *t* de Student para grupos independientes significativa entre ambos grupos de pacientes.

vidad eléctrica primaria a través de la captación de campos magnéticos [15,16].

El presente trabajo muestra la actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal (circunvolución frontal inferior y circunvolución precentral) en pacientes pediátricos con TEA primario, comparando dicha actividad entre diferentes categorías diagnósticas de TEA.

Pacientes y métodos

Muestra

La muestra consistió en 68 pacientes con TEA (56 varones y 12 niñas; edad: 2-17 años), divididos en dos grupos: trastorno autista ($n = 41$; 33 varones y 8 niñas) frente a un grupo combinado ($n = 27$; 23 varones y 4 niñas) de síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE). La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico de tipo consecutivo. Los padres de los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de realizar el estudio.

Procedimiento

Diagnóstico y valoración neuropsicológica del neurodesarrollo

Se elaboró una historia clínica y se practicó una exploración neurológica. Para el diagnóstico clínico se comprobaron los criterios del DSM-IV-TR [17] y la ICD-10 [18] vigentes en el momento del estudio. Además, neuropsicólogos especializados en neurodesarrollo evaluaron a los pacientes mediante un protocolo específico para los TEA con instrumentos estandarizados que incluyó el ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) [19] y el ADOS-G (*Autism Diagnostic Observation Schedule-Generice*) [20].

Resonancia magnética cerebral 3D

Previamente al estudio MEG, se realizó a los pacientes una resonancia magnética tridimensional del cerebro con un sistema de 1,9 T (Prestige 2T, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) empleando una bobina de cabeza. Se utilizó la secuencia *spoiled gradient-echo* con adquisición tridimensional sagital. Las imágenes adquiridas se almacenaron en un disco compacto para, posteriormente, realizar la fusión con la MEG.

Magnetoencefalografía

Para el registro MEG se utilizó un magnetómetro de cabeza completa de 148 canales Magnes 2500 WH (4D NeuroImaging Technologies, San Diego, CA) en el interior de una habitación aislada del campo magnético exterior. Simultáneamente al registro de la actividad magnética cerebral se obtuvo el registro electroencefalográfico. Para calcular la localización espacial de las corrientes neuronales responsables del origen de la actividad epileptiforme se utilizó un modelo simple de dipolo equivalente de corriente. Se escogió el dipolo de mayor correlación para representar cada elemento de actividad patológica. Los resultados de la MEG se expresaron en dipolos por minuto. La expresión 'dipolos por minuto' hace referencia a la cantidad de dipolos correspondientes a la actividad epileptiforme interictal en cada registro y es una manera de cuantificar la persistencia de esta actividad. Los resultados obtenidos del análisis de la señal MEG se fusionaron con las imágenes de resonancia magnética de los pacientes, conformando lo que se denomina visualización de fuentes magnéticas –*magnetic source imaging* (MSI)– [21].

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS v. 17.0. Se utilizó la prueba de chi al

cuadrado (variable cualitativa) y la prueba *t* de Student para grupos independientes (variable dipolos/min).

Resultados

En la muestra total ($n = 68$), el grupo de trastorno autista mostró mayor incidencia de 'presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal' ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036$) y mayor número de 'dipolos/min en la región perisilviana frontal' ($t_{(66)} = 2,02$; $p = 0,047$; corregida por diferencia de varianzas, $t_{(65,5)} = 2,24$; $p = 0,029$) que el grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y TGD-NE (Tabla y Figura).

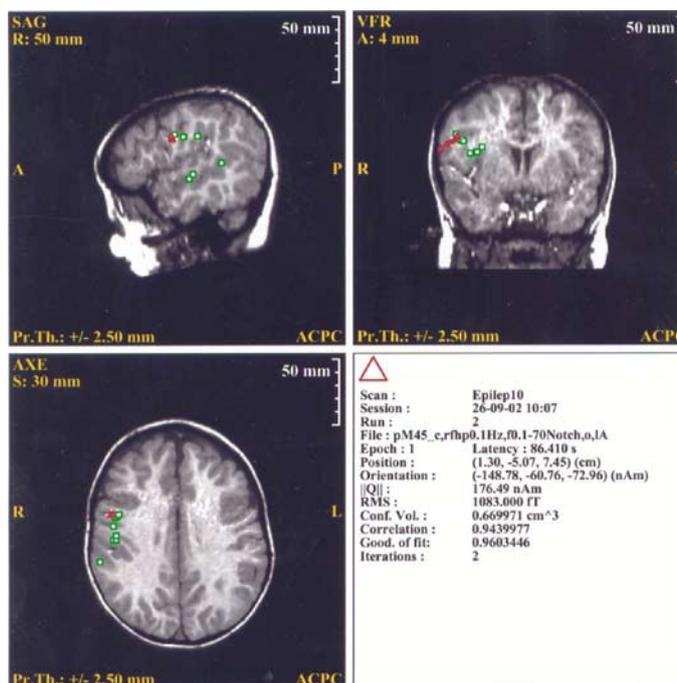
De igual manera, al analizar la submuestra de pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG ($n = 48$), el grupo de trastorno autista mostró mayor incidencia de 'presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal' ($\chi^2 = 5,55$; $p = 0,018$) y mayor número de 'dipolos/min en la región perisilviana frontal' ($t_{(46)} = 2,33$; $p = 0,024$; corregida por diferencia de varianzas, $t_{(45,2)} = 2,51$; $p = 0,016$) que el grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y TGD-NE (Tabla y Figura).

Discusión

La presencia de actividad epileptiforme cerebral en los niños con TEA está escasamente estudiada mediante MEG. En este sentido, Lewine et al [15] analizaron la actividad epileptiforme durante el sueño en 50 niños con TEA regresivo y seis niños con síndrome de Landau-Kleffner. De la misma forma, Muñoz-Yunta et al [16] examinaron la actividad epileptiforme en 36 niños con TEA idiopático. Los hallazgos obtenidos por ambos grupos convergen en localizar mayoritariamente actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas y la vinculan con los déficits lingüísticos en los pacientes con TEA.

El presente estudio muestra que los niños con trastorno autista presentan más actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal (incluye el área de Broca y el sistema de neuronas espejo), lo que corrobora electrofisiológicamente que existe una funcionalidad alterada en dicha zona [11]. En este proceso patofisiológico podría estar implicada tanto la propia región perisilviana frontal como las redes de conexiones neurales entre ésta y otras áreas cerebrales. Este hallazgo demuestra que la función de la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral adyacentes a la cisura de Silvio son

Figura. Representación de los dipolos asociados (triángulos rojos y cuadrados verdes) a la detección de actividad epileptiforme en un paciente con trastorno autista. Dipolos localizados en las áreas perisilvianas.



cruciales en el trastorno autista. En efecto, la región perisilviana frontal está implicada en diversas funciones alteradas en el trastorno autista, como la función lingüística y la cognición social, entre otras. Además, estos resultados coinciden con los criterios diagnósticos según los cuales los pacientes con trastorno autista muestran alteraciones cualitativas de la comunicación y el lenguaje, mientras que los pacientes con síndrome de Asperger se califican por la ausencia de retraso significativo del lenguaje [17,18].

La disfuncionalidad electrofisiológica está condicionada por la existencia de actividad epileptiforme en estas áreas, es decir, por la aparición de descargas epilépticas a consecuencia de una alteración de la excitabilidad neuronal. Estos datos son consistentes con la teoría sobre una neurotransmisión inhibitoria alterada en los pacientes con TEA. El desequilibrio entre los niveles de inhibición y excitación se propone para explicar los diversos fenotipos conductuales y neurofisiológicos en los pacientes con TEA [22]. Así, se ha sugerido que las alteraciones morfológicas de las minicolumnas corticales y su consecuente reducción de función inhibitoria gárgica pueden estar implicadas en síntomas de los

pacientes con TEA, como la alta prevalencia de epilepsia y la hipersensibilidad auditiva y táctil [23]. En esta línea, Rojas et al [24] identificaron una escasa concentración de ácido γ -aminobutírico (GABA) en la corteza auditiva perisilviana del hemisferio izquierdo en niños con TEA y en hermanos no afectados de niños con TEA, lo que apoya la presencia de una alteración en la neurotransmisión inhibitoria en los TEA y la posibilidad de que la reducción de la concentración de GABA pueda ser un biomarcador heredable. Otras investigaciones indican niveles proteicos disminuidos de las subunidades de receptores GABA en la corteza frontal [25] y mutaciones en genes implicados en la expresión del GABA y del glutamato, lo que apoya la idea de que los pacientes con TEA presentan una alteración en el equilibrio excitatorio/inhibitorio de la actividad neural frontal.

Existen pocas investigaciones que comparen directamente pacientes con trastorno autista y pacientes con síndrome de Asperger desde el punto de vista neuroanatómico [26-30], y todas revelan desemejanzas en áreas cerebrales concretas (sobre todo vinculadas a la función lingüística) entre pacientes con trastorno autista y pacientes con síndrome de Asperger, aunque los patrones obtenidos son heterogéneos e inconsistentes. De ahí la propuesta de que los niños con trastorno autista y los niños con síndrome de Asperger no comparten un mismo sustrato neurobiológico [28], de que el proceso de adquisición del lenguaje actuaría como un marcador que posibilitaría distinguir fenotipos cerebrales heterogéneos dentro del TEA, y de la existencia de distintas trayectorias de neurodesarrollo entre los jóvenes con trastorno autista y aquellos con síndrome de Asperger en función de la historia del desarrollo del lenguaje [26].

En conclusión, la región perisilviana frontal exhibe mayor actividad epileptiforme en los niños con trastorno autista que en los del grupo combinado de síndrome de Asperger y TGD-NE. Esta afectación neurofisiológica sugiere una disfuncionalidad de dicha región en los niños con trastorno autista, que obstaculizaría el desarrollo y la consolidación de la función lingüística y de la cognición social.

Bibliografía

- Palau-Baduell M. Análisis de las alteraciones magnetoencefalo-gráficas en pacientes con trastornos del espectro autista [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2017.
- Idowu OE, Soyemi S, Atobatele K. Morphometry, asymmetry and variations of the sylvian fissure and sulci bordering and within the pars triangularis and pars operculum: an autopsy study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: AC11-4.
- Budisavljevic S, Dell'Acqua F, Rijdsdijk FV, Kane F, Picchioni M, McGuire P, et al. Age-related differences and heritability of the perisylvian language networks. *J Neurosci* 2015; 35: 12625-34.
- Abrahams BS, Tentler D, Perederiy JV, Oldham MC, Coppola G, Geschwind DH. Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17849-54.
- Knaus TA, Silver AM, Lindgren KA, Hadjikhani N, Tager-Flusberg H. fMRI activation during a language task in adolescents with ASD. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 967-79.
- Knaus TA, Tager-Flusberg H, Mock J, Dauterive R, Foundas AL. Prefrontal and occipital asymmetry and volume in boys with autism spectrum disorder. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25: 186-94.
- Joseph RM, Fricker Z, Fenoglio A, Lindgren KA, Knaus TA, Tager-Flusberg H. Structural asymmetries of language-related gray and white matter and their relationship to language function in young children with ASD. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 60-72.
- Yang DY, Beam D, Pelphrey KA, Abdullahi S, Jou RJ. Cortical morphological markers in children with autism: a structural magnetic resonance imaging study of thickness, area, volume, and gyrification. *Mol Autism* 2016; 7: 11.
- Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scuduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010; 32: 783-9.
- Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010; 32: 791-8.
- Kawasaki Y, Shinomiya M, Takayanagi M, Niwa S. Paroxysmal EEG abnormalities and epilepsy in pervasive developmental disorders: follow-up study until adolescence and beyond. *Brain Dev* 2010; 32: 769-75.
- Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006; 47: 394-8.
- Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007; 29: 486-90.
- Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): 79-82.
- Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999; 104: 405-18.
- Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz L, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 626-34.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revised (DSM-IV-TR). Washington DC: APA; 2000.
- World Health Organization. International classification of diseases, tenth edition (ICD-10). Geneva: WHO; 1992.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 659-85.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 205-23.
- Amo C, Prieto-Montalvo J, Esteban-García A, Maestú F, Fernández-Lucas A, Santiuste-Díaz M, et al. Crisis frontales registradas mediante magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2005; 41: 91-4.
- Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 255-67.
- Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Brown GL, et al. Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2016; 10: 192.

24. Rojas DC, Singel D, Steinmetz S, Hepburn S, Brown MS. Decreased left perisylvian GABA concentration in children with autism and unaffected siblings. *Neuroimage* 2014; 86: 28-34.
25. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD. GABA(A) receptor downregulation in brains of subjects with autism. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 223-30.
26. Lotspeich LJ, Kwon H, Schumann CM, Fryer SL, Goodlin-Jones BL, Buonocore MH, et al. Investigation of neuro-anatomical differences between autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 291-8.
27. Kwon H, Ow AW, Pedatella KE, Lotspeich LJ, Reiss AL. Voxel-based morphometry elucidates structural neuroanatomy of high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 760-4.
28. McAlonan GM, Suckling J, Wong N, Cheung V, Lienenkaemper N, Cheung C, et al. Distinct patterns of grey matter abnormality in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 1287-95.
29. McAlonan GM, Cheung C, Cheung V, Wong N, Suckling J, Chua SE. Differential effects on white-matter systems in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *Psychol Med* 2009; 39: 1885-93.
30. Toal F, Daly EM, Page L, Deeley Q, Hallahan B, Bloemen O, et al. Clinical and anatomical heterogeneity in autistic spectrum disorder: a structural MRI study. *Psychol Med* 2010; 40: 1171-81.

Perisylvian magnetoencephalographic impairments in patients with autism spectrum disorders

Introduction. The perisylvian areas, located around the Sylvian fissure, are constituted by frontal, temporal and parietal brain regions. These are connected forming specialized neural networks and play a primary role in the development of linguistic skills and social cognition. These areas are a possible neuronal substrate of cognitive and behavioral impairments in patients with autism spectrum disorders (ASD).

Aim. To locate and quantify epileptiform activity sources through magnetoencephalography in frontal perisylvian areas in children with idiopathic ASD.

Patients and methods. Sixty-eight children with idiopathic ASD were studied by magnetoencephalography. The children were classified into two groups: a group of 41 children with autistic disorder and a combined group of 27 children with Asperger syndrome and children with pervasive developmental disorder not otherwise specified. The sources of magnetoencephalographic epileptiform activity detected in the frontal perisylvian were localized and quantified.

Results. The amount of epileptiform activity in frontal perisylvian region was significantly higher in children with autistic disorder.

Conclusions. The amount of epileptiform activity in frontal perisylvian areas differed significantly between children with autistic disorder and those with Asperger syndrome and pervasive developmental disorder not otherwise specified.

Key words. Autism spectrum disorders. Epileptiform activity. Language. Magnetoencephalography. Perisylvian areas. Social cognition.