

Desregulación funcional de la corteza auditiva en polimicrogiria perisilviana bilateral: análisis de caso multiparamétrico del fenotipo del habla ausente

Slušná D, Kohli JS, Hau J, Álvarez-Linera Prado J, Linke AC, Hinzen W, Functional dysregulation of the auditory cortex in bilateral perisylvian polymicrogyria: multiparametric case analysis of the absent speech phenotype, CORTEX, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2023.11.006>.

Resumen

La ausencia del habla es un fenotipo clínico que se observa en todos los síndromes del neurodesarrollo, lo que ofrece información para los modelos de lenguaje neuronal. Presentamos un caso de polimicrogiria perisilviana bilateral (BPP) y ausencia total del habla con considerables dificultades de comprensión y producción del lenguaje. Caracterizamos ampliamente la percepción auditiva del habla y los circuitos de producción mediante el empleo de un enfoque de neuroimagen multimodal. Los resultados mostraron un engrosamiento cortical extenso en las regiones motoras y del lenguaje auditivo. La corteza auditiva carecía de sensibilidad a los estímulos del habla a pesar de las proyecciones talámicas relativamente conservadas, pero no tenía una organización funcional intrínseca. Las estructuras subcorticales implicadas en las primeras etapas del procesamiento mostraron una mayor sensibilidad al habla. El fascículo arqueado, un marcador sugerido del lenguaje en la BPP, mostró un volumen e integridad similares a los de un control sano. El tracto oblicuo frontal, ligado a la función oromotora, fue parcialmente reconstruido. Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar la corteza auditiva más allá de las estructuras de producción del habla para comprender el habla ausente en la BPP. A pesar de las profundas alteraciones corticales, la red motora intrínseca y las vías motoras del habla permanecieron en gran medida intactas. Este caso subraya la necesidad de un fenotipado integral utilizando múltiples modalidades de resonancia magnética para descubrir las causas de la interrupción grave en el desarrollo del lenguaje.

Discusión

El fenotipo del habla ausente abarca escasas etiologías de trastornos y mecanismos subyacentes. La ausencia del habla en la polimicrogiria perisilviana bilateral (BPP) se ha relacionado con la anartria, una pérdida del control neuromuscular de la producción del habla. Más allá de esta única caracterización, el núcleo de malformación de BPP altera la estructura cortical de la extensa corteza perisilviana y, presumiblemente, el circuito

subyacente de la sustancia blanca. En este estudio, exploramos dos aspectos de la anatomía cerebral asociados con la BPP y el deterioro severo del lenguaje en un caso en el extremo de esta gravedad (es decir, ausencia del habla), a saber, la extensión espacial de la corteza polimicrogírica y la detectabilidad del fascículo arqueado, involucrado de manera crucial en la producción del habla. A continuación, pasamos a explorar, por primera vez, el grado de alteración estructural y funcional de la corteza perisilviana, subyacente al procesamiento auditivo-hablado, en el núcleo de esta malformación.

De acuerdo con el perfil cognitivo reportado en la BPP, el presente caso de BPP con ausencia de habla mostró un procesamiento auditivo central alterado que se manifiesta en una discriminación alterada de los fonemas con un conducto auditivo externo de aspecto normotípico y una sensibilidad preservada a los tonos puros. Tanto el examen visual realizado por un radiólogo experto como el análisis de valores atípicos del grosor cortical arrojaron extensas regiones de anomalías que abarcan el lóbulo temporal junto con las regiones frontal y parietal. Esto está en línea con las observaciones previas de polimicrogiria generalizada en casos con deterioro grave del lenguaje y subraya la complejidad del fenotipo, que no puede explicarse fácilmente por vínculos únicos y robustos con un trastorno específico, una mutación genética o una estructura anatómica. Nuestros resultados desafían la importancia de la FA no detectable como un biomarcador potencial de deterioro grave del lenguaje en la BPP. La discrepancia entre la reconstrucción bilateral de la FA en el presente estudio en comparación con estudios anteriores probablemente se deba a las limitaciones metodológicas de los métodos tradicionales implementados en los informes anteriores.

Nuestro enfoque modeló varias orientaciones de prueba previa de fibra que aumentan la robustez para cruzar fibras e implementó dos segmentaciones automatizadas de haces teniendo en cuenta tanto la forma de la fibra como la relación espacial con las regiones anatómicas. Si bien la ausencia de FA en un sentido absoluto es poco probable, el éxito del presente método podría indicar su robustez incluso en tejidos con marcada desorganización, señalados como ausencia de FA por los enfoques tradicionales de tractografía (Saporta et al. 2011; Kilinc et al. 2015; Paldino et al. 2015; Oh et al. 2018). El volumen de la FA completamente segmentada, logrado mediante una definición más amplia y completa del haz TractSeg, fue comparable al control sano, al igual que su integridad microestructural indexada por las cuatro métricas de DWI. Sin embargo, cuando la definición del haz era más estricta y específica, como en el caso de Xtract, el AF no se reconstruía completamente específicamente a lo largo del segmento arqueado.

En general, nuestros hallazgos desafían la hipótesis de que una **FA interrumpida** es el núcleo de los principales déficits de producción del habla en casos graves con polimicrogiria. Para ampliar la posible implicación de estructuras anatómicas relacionadas con la producción del habla, examinamos la FAT previamente relacionada con el control del movimiento orofacial en el síndrome de Foix Chavany-Marie (Martino et al. 2012).

En nuestro caso específico, el FAT se reconstruyó en gran medida mostrando una integridad microestructural basada en AF similar, si no superior, a la de un control saludable, probablemente debido a que la reconstrucción del tracto incluyó regiones menos perimetrales con menor valor de AF. En conclusión, las alteraciones de la sustancia blanca típicamente asociadas a dificultades del habla y oromotoras no pueden explicar completamente el perfil clínico de la BPP. Una vía prometedora para dilucidar los déficits de producción del habla en la BPP es una exploración anatómica funcional más profunda de la corteza auditivo-lingüística, una región central de alteración cortical característica de la BPP. De hecho, se observaron regiones de engrosamiento cortical máximo en la circunvolución temporal transversal izquierda y en la pars opercularis, junto con la circunvolución precentral y postcentral, que se alinea con Lenge et al. (2018).

Una disrupción anatómica tan profunda podría tener consecuencias funcionales significativas similares a la sensibilidad limitada a los estímulos observada en la corteza motora engrosada (Lenge et al. 2018; Munataka et al. 2008). En nuestro caso específico de BPP, hubo una notable ausencia de activación cortical supraumbrales en respuesta a estímulos del habla, incluso en los lóbulos frontales donde se observaron activaciones previamente (Araujo et al 2003; Janszky et al. 2005). Sin embargo, vale la pena señalar que las estructuras subcorticales, como el tálamo bilateral y el mesencéfalo, que están implicados en las primeras etapas del procesamiento auditivo, exhibieron una mayor sensibilidad a los estímulos del habla. Parece que, si bien las regiones corticales afectadas por la polimicrogiria pueden exhibir una capacidad de respuesta deteriorada, las estructuras subcorticales tempranas en la BPP podrían soportar una mayor carga funcional, lo que habla del procesamiento auditivo central alterado reportado aquí y en otros lugares. Sin embargo, a diferencia de los casos adultos de déficits auditivos centrales resultantes de lesiones corticales o subcorticales que conducen a la falta de respuesta a cualquier tipo de sonido, el BPP actual mantuvo la capacidad de respuesta al sonido y retuvo la comprensión auditiva, aunque con dificultades notables. Un factor potencial que puede contribuir a la alteración de la funcionalidad de la corteza polimicrogírica podría ser una integridad alterada de las fibras de proyección responsables de transmitir información a la corteza. Investigaciones previas (Munataka et al. 2008) sugieren una relación entre la integridad de las vías motoras y la funcionalidad cortical. El daño a la RA también podría conducir a la sordera cortical y la disartria (Narayanan et al. 2017).

Sin embargo, en contraste con estos hallazgos, la vía de proyección auditiva estaba relativamente conservada en nuestro caso específico. La integridad microestructural de la RA, medida por la AF, fue comparable a la de un control sano, aunque la RA se reconstruyó completamente solo en el hemisferio derecho.

La preservación relativa de las estructuras anatómicas necesarias para el procesamiento cortical contrasta con la falta de sensibilidad funcional observada de la corteza auditiva, lo que sugiere que factores más allá de la integridad de las fibras de proyección pueden estar implicados en la funcionalidad de la corteza polimicrogírica. Por este motivo, en el caso de autos también faltaba un conjunto funcional intrínseco de la corteza auditiva. La red auditiva intrínseca emerge en desarrollo incluso antes de la apertura de los canales sensoriales (Vasung et al. 2019) y se plantea la hipótesis de que constituye una plantilla del circuito funcional característico para el procesamiento de las próximas entradas (Teissier y Pierani 2021). De acuerdo con esta premisa, la estructura laminar y giral anormal de la corteza podría perjudicar la organización funcional intrínseca y el procesamiento posterior de los estímulos.

Sin embargo, las regiones motoras exhibían una red funcional intrínseca. Esta observación conlleva dos implicaciones importantes. En primer lugar, plantea preguntas sobre la ausencia de acoplamiento funcional intrínseco en las regiones auditivas, teniendo en cuenta que la susceptibilidad de la RM pediátrica clínica a los artefactos de movimiento no explicaría por qué las regiones motoras exhiben dicho acoplamiento mientras que las regiones auditivas no. En segundo lugar, la separación funcional de regiones específicamente asociadas con el procesamiento auditivo plantea preguntas sobre el impacto del grado de alteración cortical en la funcionalidad. De hecho, es intrigante por qué las regiones asociadas con el procesamiento motor, que también exhiben anomalías significativas en el grosor cortical, no parecen estar tan funcionalmente separadas como las regiones involucradas en el procesamiento auditivo. De hecho, el patrón espacial de esta red intrínseca muestra una superposición considerable con las regiones de engrosamiento cortical. La comprensión de la interacción entre las estructuras corticales y subcorticales en la BPP parece crucial para dilucidar los mecanismos de la funcionalidad alterada.

Conclusiones

Este estudio ha planteado varias preguntas sin respuesta sobre la organización funcional y estructural de la corteza polimicrogírica y sus implicaciones para el fenotipo conductual de la BPP. Es intrigante observar que, mientras que la integridad estructural de la vía de proyección auditiva, el AR, parece estar en gran medida preservada en la BPP a pesar del engrosamiento cortical severo, la organización funcional intrínseca de la corteza auditiva no parece estar establecida y carece de sensibilidad a los estímulos externos. En cambio, las estructuras subcorticales pueden asumir un papel importante en el procesamiento auditivo. Curiosamente, en contraste con la corteza auditiva, la organización funcional intrínseca de la corteza motora permaneció intacta, al igual que la FA y la FAT en gran medida, que posiblemente estén involucradas en la transmisión del código articulatorio para la ejecución de la corteza motora.

Esto plantea la cuestión de los marcadores neuronales alternativos que subyacen a la ausencia del habla en la BPP, que deben considerarse junto con la desregulación funcional de la corteza auditiva. Este estudio de caso sirve como ilustración de las limitaciones y las preguntas abiertas de los marcadores de lenguaje propuestos previamente en BPP y enfatiza la importancia de utilizar métodos integrales cuando se estudia el fenotipo del habla ausente. Los estudios futuros deben centrarse en investigar el impacto de la alteración cortical en la BPP y su interacción con los circuitos auditivos subcortico-corticales. Este estudio de caso también plantea implicaciones para los estudios que tienen como objetivo establecer vínculos sólidos entre las modalidades singulares de resonancia magnética o las estructuras cerebrales y la alteración del desarrollo del habla y el lenguaje.