

REVIEW

Fundamentos biológicos de la dislexia: Una revisión

Biological foundations of dyslexia: A review

ALBERT M. GALABURDA y FRANCISCO ABOITIZ

Neurological Unit, Beth Israel Hospital, Harvard
University, 330 Brookline Ave., Boston, Mass. 02215, U.S.A.

This is a review that summarizes the work done in our laboratory during the last three years.

We have studied four dyslexic brains. They all bear a symmetric anatomical pattern in a structure closely related to the language areas (planum temporale), which is more commonly asymmetric in normal brains. In addition, their microscopic examination shows numerous ectopias and dysplasias in the cerebral cortex.

The high incidence of immune disease in dyslexics and their families suggests a more general developmental problem in developmental dyslexia. The hypothesis is raised that fetal effects of testosterone are involved in regulating neurological as well as immunological development, whereby abnormally high testosterone activity would produce a twofold deficit.

Finally, strains of immune-defective mice have been found that bear the same cortical abnormalities as seen in the dyslexic brains previously studied. The immune-defective mouse may prove to be an excellent model for the study of the neuropathological basis of developmental dyslexia.

Hay acuerdo general en que la dislexia es una condición clínica que se caracteriza por la dificultad en el aprendizaje de la lectura y escritura en individuos de inteligencia y estado psiquiátrico normales y que han tenido buenas oportunidades de educación. Aproximadamente un 8-12% de la población en el mundo occidental se ve afectada por esta patología (Galaburda, 1985). Hay buenas razones para suponer que la dislexia es una condición clínica que posee un correlato neurológico subyacente. Si bien se puede argüir que las bases de la dislexia tienen un origen puramente educacional o emocional, hay bastante evidencia que apoya la interpretación de que existe un fundamento biológico para esta condición. Por ejemplo, la frecuencia de dislexia es 3 veces mayor en hombres que en mujeres (Galaburda, 1985). Otro dato en apoyo de esta hipótesis es la existencia de una clara correlación entre dislexia y zurdera. Es decir, entre los zurdos hay un alto porcentaje de disléxicos (mayor que lo común), y viceversa, o sea, la incidencia de zurdos entre los disléxicos es mayor que en la población total (Galaburda, 1985). Por último, como

veremos más adelante, se ha confirmado recientemente que la dislexia se halla asociada a una serie de enfermedades inmunológicas y malformaciones del desarrollo cerebral.

La intención de este artículo es mostrar ciertas investigaciones que se han llevado a cabo en nuestro laboratorio orientadas a dilucidar el sustrato neurológico y biológico de la dislexia. Nuestra hipótesis es que este sustrato existe, y que se trata de un caso particular de una patología bastante más amplia, que se extiende a otros mamíferos. De este modo, las perturbaciones del lenguaje producidas por la dislexia serían, por así decirlo, sólo la punta del iceberg de esta condición patológica que engloba problemas de desarrollo mucho más generales.

Comenzaremos relatando un poco de historia para poder establecer el contexto necesario. A mediados del siglo pasado Eugene Labiche hizo por primera vez mención de la dificultad en el aprendizaje escrito u oral en algunos sujetos aparentemente normales en otras áreas de la conducta. No mucho tiempo después, James Kerr, un médico del Reino Unido, señaló por primera vez esta

condición como una entidad clínica. Posteriormente, Morgan, en 1896, y Hinshelwood, en 1917, reconocieron la llamada "word blindness", o ceguera para las palabras, como una enfermedad que afectaba a una cierta proporción de los estudiantes primarios. Hinshelwood, muy influenciado por los trabajos de Jules Dejerine, quien era una autoridad en el campo de la afasiología (el estudio de las perturbaciones en el lenguaje debidas a lesiones cerebrales) en esos momentos, supuso que la dislexia consistía en un desorden del desarrollo de las áreas involucradas en la conducta lingüística (véase Galaburda, 1985). Desde los trabajos de Broca (1865) y Wernicke (1874), se sabe que determinadas áreas de la corteza cerebral izquierda están involucradas, de alguna manera, en la producción y percepción del lenguaje. Hinshelwood creyó que la dislexia se debía a un desarrollo retrasado e incompleto de estas áreas. Posteriormente, Orton (1937), un psiquiatra norteamericano, realizó extensos estudios acerca de esta condición, y llegó a la conclusión de que se debía al desarrollo incompleto de la dominancia cerebral. En la mayoría de la gente las capacidades lingüísticas son superiores en el hemisferio cerebral izquierdo que en el derecho, hecho conocido como dominancia cerebral. Orton propuso que la imagen visual proyectada en el hemisferio derecho era invertida, y la del izquierdo era la correcta. En sujetos normales, la imagen del hemisferio izquierdo prevalecía sobre la del derecho, debido a la dominancia cerebral. Si esta dominancia no se desarrollaba, la imagen del hemisferio derecho interfería con la del izquierdo en el caso de la lectura, dando lugar a las conocidas inversiones de letras que hacen los disléxicos. Este proceso fue llamado por Orton estrefosimbolia, que significa inversión de símbolos. El trabajo y la hipótesis de Orton fueron sumamente fructíferos en el desarrollo de intervenciones pedagógicas para la dislexia. En general, la idea de que los disléxicos sufren de una anomalía en la dominancia cerebral ha sido muy acogida por psicólogos y psiquiatras. Posteriormente, muchas teorías fueron desarrolladas para explicar este desorden, entre ellas, la dificultad para hacer asociación entre distintas modalidades sensoriales (lo

que produciría la dificultad para asociar los sonidos de las palabras con sus imágenes visuales), o la dificultad para percibir el carácter simbólico o lingüístico de las imágenes de las palabras (Hynd y Cohen, 1983). Estudios relativamente recientes sugieren que los disléxicos conforman una población bastante más heterogénea de lo que se había supuesto previamente. Varios tipos de subdivisiones han sido realizados dentro de esta población. Los dos grupos más comúnmente mencionados son, por un lado, los individuos cuya percepción y producción están afectadas mayormente en la modalidad visuoespacial (disdeidéticos) y, por otro, los que tienen problemas fundamentalmente auditorio-lingüísticos (disfonémicos) (véase Hynd y Cohen, 1983).

Se han buscado correlatos neurológicos para este problema del aprendizaje. Drake, en 1965, fue el primero en analizar el cerebro de un muchacho disléxico de 14 años, muerto de una hemorragia cerebral debida a una malformación vascular. Este niño, a pesar de tener una inteligencia normal, como lo sugieren los puntajes obtenidos en distintos tests de inteligencia, mostró siempre una gran dificultad para aprender a leer y escribir. Si bien era diestro, usaba la mano izquierda para muchas tareas. En la historia familiar se daban frecuentes casos de zurdera o ambidestreza, problemas "visuales y de aprendizaje", migrañas y malformaciones vasculares. Drake describió en la investigación macroscópica del cerebro, un patrón de plegamiento anormal de la corteza y un cuerpo caloso particularmente delgado, especialmente en la porción posterior de esta estructura. A nivel microscópico, se hallaron colecciones de neuronas ectópicas (esto es, en lugares donde normalmente no las hay) bajo la corteza cerebral. Además, la corteza fue descrita como anormalmente gruesa.

Algunos estudios electroencefalográficos han sido realizados recientemente en disléxicos. Duffy *et al.* (1984) han mostrado que los disléxicos no muestran la desincronización normal del ritmo alfa en las zonas relacionadas a las áreas del lenguaje durante la realización de la conducta lingüística. La desincronización de las ondas alfa en ciertas regiones del cerebro es una característica de

la conducta consciente en ciertas tareas en las que esas áreas cerebrales se hallan involucradas. Se han encontrado, además, diferencias en la actividad electrofisiológica de las zonas mediofrontales entre disléxicos y personas normales.

Toda esta evidencia apoya la idea de que hay un sustrato neurológico definible para la dislexia. Como dijimos antes, nuestra hipótesis es que esta condición es un caso particular de una entidad patológica más general.

Anomalías estructurales en cerebros de disléxicos

En nuestro laboratorio hemos analizado al nivel microscópico cuatro cerebros de disléxicos. Los resultados de este estudio están extensamente analizados en Galaburda *et al.* (1985). Aquí presentaremos un breve resumen de los hallazgos. Los casos estudiados hasta ahora han sido sólo hombres, de edades entre los 14 y los 30 años, quienes fueron diagnosticados muy tempranamente como sufriendo una severa dificultad en el aprendizaje de la lectura y escritura. Sin embargo, fueron individuos de inteligencia normal, como lo demuestran los puntajes obtenidos en los tests de inteligencia (véase Galaburda *et al.*, 1985). De hecho, uno de ellos llegó a ser un exitoso artista, y otro acababa de obtener su doctorado en ingeniería. En dos de los individuos se practicó un electroencefalograma, que resultó normal en uno (caso 1) y con leves alteraciones (caso 3) en el otro. Los casos 2 y 3 eran diestros, el 1 zurdo y el 4 ambidiestro. La historia familiar de todos (salvo el caso 3, del que no hay información al respecto) incluía parientes (padres o hermanos) tanto zurdos como con problemas de aprendizaje; enfermedades de la tiroides, artritis reumatoidea y malformaciones vasculares. Jaquecas eran también comunes en las respectivas familias.

Todos los individuos mostraban en su anatomía gruesa, un patrón simétrico en una región corrientemente asimétrica y directamente relacionada a las áreas del lenguaje, denominada *planum temporale* (Figs. 1 y 2). El análisis microscópico reveló dos



Fig. 1: Sección oblicua de un cerebro humano normal, que muestra la ubicación del *planum temporale* (PT). Nótese la asimetría anatómica de esta estructura. i, hemisferio izquierdo; d, hemisferio derecho.

2

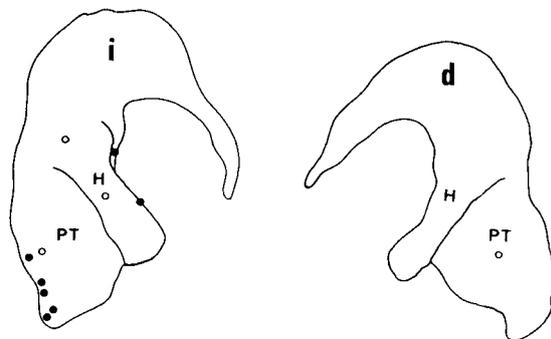


Fig. 2: Esquema que muestra la simetría del *planum temporale* (PT) en uno de los cerebros de disléxicos estudiados (caso 4). Los puntos negros corresponden a la localización de ectopias y displasias; los blancos sólo a displasias. H, giro de Heschl; i, hemisferio izquierdo; d, hemisferio derecho.

tipos de anomalías en la corteza cerebral: displasias arquitectónicas y ectopias neuronales. Las displasias variaban dentro de un espectro que incluía desde distorsiones menores en la citoarquitectura, hasta la presencia de polimicrogiria (que consiste en un excesivo plegamiento de la corteza, con alto grado de fusión de las capas corticales), en la región del *planum temporale* y el giro temporal superior izquierdos. Las ectopias consistían en grupos de neuronas localizadas en la capa 1 (que normalmente no posee neuronas), situadas con frecuencia cerca de la corteza displásica, y distribuidas en diversas regiones del cerebro (Fig. 3). Las



Fig. 3: Micrografía en que se aprecia la presencia de neuronas ectópicas (flechas) en la capa I de la corteza cerebral de un individuo disléxico. 15x.

displasias y ectopias estaban, en su gran mayoría, confinadas al hemisferio izquierdo.

El tálamo fue inspeccionado en todos los casos. En general, salvo en el caso 3, había distorsiones en la forma y tamaño del núcleo geniculado medial y el núcleo posterior lateral, ambos involucrados en la percepción auditiva, además de ciertas anomalías en la citoarquitectura de los núcleos, consistiendo en una proporción y distribución inusual de células anormalmente grandes. Las distorsiones eran siempre bilaterales, en contraste con los hallazgos en la corteza.

Estos datos sugieren claramente que existe un correlato neurológico para la dislexia. Tenemos, primero, que en todos los casos examinados hay simetría anatómica en regiones cerebrales involucradas en el lenguaje. El patrón simétrico se ve, según Geschwind y Levitsky (1968), en un 25% de la población. De acuerdo a esto, la probabilidad de encontrar 4 cerebros seguidos con simetría del *planum temporale* es aproximadamente 0,004, esto es, una en 250. Esto sugiere que la simetría estructural encontrada es una característica de la gran mayoría de los cerebros de disléxicos. Sin embargo, el porcentaje de disléxicos en la población jamás ha sido reportado como superior al 10-12% (Galaburda, 1985), lo que nos hace inferir que, si bien la simetría estructural puede ser una condición necesaria para el desarrollo de la dislexia, no es condición suficiente, ya que debe haber

una cantidad de personas con simetría del *planum temporale* que no son disléxicas. Es interesante hacer notar que en la mayoría de las personas, el *planum temporale* es mayor en el lado izquierdo que en el derecho. En los casos de simetría vistos aquí, el volumen ocupado por ambos *plana temporales* se asemeja a un hemisferio izquierdo y no a uno derecho, como podría ser el caso. En otras palabras, la simetría consiste en que el *planum temporale* derecho es mayor en estos casos que en la mayoría de los cerebros normales.

Esta condición anatómica podría ofrecer una base estructural a la hipótesis de que la dislexia se produce como consecuencia de una dominancia cerebral no desarrollada, o de una suerte de interferencia entre ambos hemisferios. También resulta interesante especular cómo esta simetría puede ser generada. Hemos visto en nuestro laboratorio, al estudiar la variabilidad citoarquitectónica entre individuos y entre hemisferios en la rata, que la densidad celular se mantiene asombrosamente constante para áreas homólogas en ambos hemisferios de un mismo animal. Sin embargo, estas áreas homólogas suelen mostrar asimetrías en volumen, en cualquier dirección. Esto sugiere que estas asimetrías en volumen se deben a diferencias en el número total de células en las respectivas áreas, ya que la densidad celular es constante. Hay dos maneras posibles de generar esta situación. Primero, se ha descubierto que existe una alta tasa de muerte celular durante el desarrollo prenatal del sistema nervioso, y de la corteza cerebral en particular (para una revisión, véase Purves y Lichtman, 1985). Es posible que el factor que subyace a las asimetrías sea una tasa diferencial de mortalidad celular entre ambos hemisferios. En este caso, los disléxicos, que podrían poseer un número exuberante de células en el *planum temporale* del hemisferio derecho, ya que poseen ambos *plana temporales* grandes, podrían tener un desarreglo en el mecanismo selector de células, que permite que sobreviva un número mayor que el normal. La otra posibilidad es que el patrón simétrico se establezca debido a que inicialmente se genera una mayor cantidad de células en el *planum temporale* derecho.

La segunda característica común a todos los cerebros de disléxicos analizados es la presencia de anomalías corticales asimétricamente localizadas, afectando las regiones inferofrontal y superotemporal, predominantemente en el lado izquierdo. Las ectopias y displasias han sido descritas previamente como anomalías corticales en el hombre. No está clara la frecuencia de individuos que poseen estas malformaciones, pero pareciera oscilar entre un 10 y un 20% (véase Kemper, 1984), cifra algo superior al porcentaje de disléxicos en la población. Por lo tanto, tenemos que, al igual que en el caso de la simetría cerebral, la presencia de malformaciones corticales parece ser una condición necesaria pero no suficiente para la dislexia. Una posibilidad es que la localización, el número y la severidad de las lesiones determinen la presencia de anomalías en el aprendizaje. De esta manera, sólo las lesiones más graves producirían problemas en el aprendizaje.

Hay evidencia bastante convincente de que estas malformaciones se deben a perturbaciones durante la última etapa del período de migración neuronal desde la capa germinal a la corteza cerebral. Las células que conforman la corteza provienen de la capa germinal del tubo neural que está situada al centro de éste. Durante el desarrollo, estas células migran hacia la periferia en el telencéfalo, dando lugar a la corteza cerebral. Dvorak *et al.* (1978) han visto que, tras producir lesiones por congelación en la corteza cerebral de la rata durante el período perinatal —que corresponde a la última etapa de migración celular hacia la corteza—, se producen ectopias y displasias análogas a las vistas en los disléxicos. Esta observación proporciona una base para suponer que en los disléxicos las ectopias se producen durante la última etapa de migración celular a la corteza, esto es, entre la décimosexta y la vigésima semana de gestación.

Ahora surge el problema de cómo relacionar la simetría estructural con la existencia de anomalías corticales. Si ambos fenómenos fuesen independientes, la probabilidad de encontrar 4 cerebros seguidos con simetría y malformaciones es aproximadamente de una entre dos millones. Esta

proporción es bastante menor que la de disléxicos en la población, lo que sugiere fuertemente que ambos eventos están relacionados entre sí. Dado que ambas características parecen deberse a alteraciones del desarrollo del sistema nervioso, que ocurren más o menos en la misma época del desarrollo prenatal, no sería sorprendente que hubiera algo en común entre ellas. Sería interesante estudiar en cerebros no seleccionados, si existe o no una correlación entre la existencia de ectopias y displasias, por un lado, y simetría anatómica, por el otro. Es posible que ambos fenómenos sean la expresión de una falla más fundamental en el proceso de estructuración del sistema nervioso durante el período fetal.

Otro dato interesante es que las displasias y ectopias suelen estar asociadas a áreas involucradas en la función lingüística. Esto apoya, en términos generales, la idea de Hinshelwood, de que a la dislexia subyace un problema de maduración de ciertas áreas de la corteza. Además, está el hecho de que la simetría anatómica parece apoyar la hipótesis de Orton, acerca de la dominancia cerebral incompleta. Entonces, es posible que ambos fenómenos, la dominancia cerebral y la maduración de ciertas áreas de la corteza, están muy relacionados entre sí. Esto también es sugerido por el trabajo de Goldman y Galkin (1979), en el cual alteraciones en el desarrollo cortical pueden generar asimetrías estructurales. Lo más interesante de esto es que ambas hipótesis acerca del origen de la dislexia, la de Hinshelwood y la de Orton, pudieran ser válidas en términos generales: una alteración en el desarrollo de ciertas áreas corticales podría perfectamente conllevar la generación de un patrón simétrico en el *planum temporale* y, eventualmente, producir un problema en la lateralización de funciones en el cerebro.

Como conclusión más general, podemos decir que hay buenas razones para creer que la dislexia es la manifestación de un problema en el desarrollo neurológico. Hemos aventurado la hipótesis de que este problema produce, como consecuencias, la simetría cerebral y las malformaciones corticales. Toda esta situación llevaría a un desarrollo anormal de la

conectividad en el niño, produciendo dificultades en el aprendizaje de ciertas tareas relacionadas al funcionamiento de las estructuras más dañadas. Esta condición no tiene por qué siempre alcanzar niveles patológicos, ni tiene por qué ser siempre evidente. Muchos individuos podrían perfectamente compensar esta situación. Los experimentos de Goldman y Galkin muestran que en monos con lesiones en la corteza frontal durante el período prenatal, no se ve una notoria alteración conductual, si bien no se han realizado estudios lo suficientemente elaborados. Además, es posible que la dislexia sea sólo una de las patologías causadas por este problema. Puede que haya otros casos en que la función alterada no sea el aprendizaje de la lectura y escritura, sino otras funciones que se hallan lateralizadas en el hombre.

Aún queda por dilucidar cuál podría ser el mecanismo que genera las anomalías del desarrollo en los disléxicos. Esto supone preguntarse, ya no por las bases neurológicas de los problemas del aprendizaje, sino por su sustrato biológico. En otras palabras, queda por averiguar cuál puede ser el trastorno en el desarrollo neuronal que produce los fenómenos de simetría estructural y anomalías en la migración celular.

Dislexia y Enfermedad Autoinmune

Norman Geschwind, jefe de la Unidad de Neurología del Beth Israel Hospital, estuvo toda su vida dedicado al estudio de la dominancia cerebral y sus fundamentos biológicos. Hace 20 años publicó su famoso artículo "Disconnection syndromes in animals and man" (Geschwind, 1965), que ha llegado a considerarse como un clásico de la neuropsicología moderna. Posteriormente comenzó a interesarse en la relación entre los problemas de la lateralización y otros tipos de enfermedades. En la literatura ya se había hecho alguna referencia a problemas no cognitivos asociados a trastornos del aprendizaje, pero jamás se les dio gran importancia. Por ejemplo, Tisserand (1949) llamó la atención acerca del hecho de que entre

los zurdos había una muy alta proporción de labio leporino (20% contra 8% que es lo normal), y que los diestros que sufrían de labio leporino tenían una proporción de parientes zurdos mayor que la normal. Se habían descrito otras asociaciones no cognitivas a la zurdera, como el hecho de que ésta es más común en hombres, cosa que fue desacreditada aduciendo razones culturales, o que hay una mayor incidencia de zurdos entre gemelos, hallazgo también cuestionado por la explicación alternativa de que la zurdera se debía a daño cerebral durante el embarazo, cosa que supuestamente era más probable en los gemelos (véase Geschwind y Behan, 1984). Este argumento está ahora muy debilitado, debido a que se ha visto que hay más zurdera en los hermanos no gemelos de los gemelos (Boklage, 1984).

Las asociaciones cognitivas de la zurdera son conocidas desde hace bastante tiempo. Entre ellas, se encuentran la dislexia, la tartamudez, el retraso del habla en el desarrollo y el autismo de niñez. También se ha propuesto una relación entre la hiperactividad y la lateralización manual. Además, se han reportado ciertas asociaciones entre problemas de aprendizaje (si bien ni la zurdera ni la lateralización fueron consideradas como factores en estudio) y ciertas enfermedades de tipo inmunológico. Por ejemplo, se han señalado estrechas relaciones entre la tartamudez y las alergias de niñez; entre el autismo y la enfermedad celíaca (una malabsorción intestinal provocada por problemas autoinmunológicos), y entre hiperactividad en los niños y las alergias a ciertos alimentos. Generalmente se ha especulado que una de estas condiciones es causa de la otra; por lo general, la condición inmunológica se supone como subyaciendo a la cognitiva (para una revisión más extensa de este problema, véase Geschwind y Behan, 1982, 1984).

Geschwind estaba muy interesado en este tipo de estudios, y en dilucidar la relación entre ciertos tipos de malformaciones congénitas, enfermedades autoinmunes y problemas de lateralización de las funciones cognitivas. Notemos de

paso que tres de los cuatro disléxicos que fueron estudiados en nuestro laboratorio provenían de familias ya sea con problemas de malformación vascular, problemas inmunológicos o migrañas. No poseemos datos acerca de la historia médica del tercer caso. Dados estos y otros precedentes, N. Geschwind y Peter Behan, en Glasgow, decidieron investigar la incidencia de enfermedades autoinmunes entre zurdos y diestros, y viceversa (Geschwind y Behan, 1982, 1984). Para ello idearon dos estudios. El primero consistió en dos partes. La primera fue coleccionar zurdos y diestros al azar (sólo se eligieron individuos fuertemente zurdos o diestros). A estos sujetos se les pidió informar la presencia de desórdenes inmunológicos y problemas de aprendizaje en ellos mismos y en sus familias. Las enfermedades inmunológicas mencionadas fueron: enfermedad celíaca, dermatomiositis, diabetes, tiroiditis, mixema, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, tirotoxicosis, colitis ulcerosa y uveítis. Los desórdenes inmunológicos entre los zurdos eran 2,7 veces más frecuentes que en los diestros, esto con una probabilidad altamente significativa. Además, los parientes de zurdos tenían una frecuencia de enfermedades inmunológicas que era el doble de la de los parientes de los diestros. En la segunda parte de este primer estudio se investigó la frecuencia en zurdos y diestros y sus familias de desórdenes inmunológicos diagnosticados en hospitales. Nuevamente la incidencia de inmunopatología resultó mayor en zurdos (2,3 veces más frecuente que en los diestros). El segundo estudio consistió en ver la relación inversa; se calculó la incidencia de zurdera en dos enfermedades inmunológicas: migraña y *miastenia gravis*. Se anticipaba que ese estudio diera resultados menos claros que el anterior, ya que la frecuencia de zurdera en una forma determinada de enfermedad autoinmune es probablemente menor que la incidencia de todas las enfermedades inmunes entre los zurdos. Los pacientes con migrañas mostraron un índice de zurdera significativamente mayor que en el control, para todos los

grados de zurdera. En los pacientes con *miastenia gravis* la incidencia de zurdos fue menor que en el caso anterior, si bien aún era más alta que la proporción de zurdera en la población total.

Estos datos sugieren la existencia de una relación entre enfermedad inmune y problemas de lateralización. Esto podría deberse a que los genes involucrados en uno u otro tipo de enfermedad se hallan situados muy cerca dentro del mismo cromosoma. Sin embargo, estos datos son también consistentes con una teoría de la generación de la lateralización, elaborada por Geschwind. En resumen, ésta propone que ambos tipos de enfermedad tienen un origen común, y que no es una la causa de la otra. Geschwind propuso que el elemento que gatilla ambos tipos de patología es la alta actividad de la testosterona durante el período fetal. Según él, el retraso del desarrollo en el hemisferio izquierdo se debe a una interferencia en la migración de células a la corteza provocada por la testosterona. Al aumentar los efectos de la hormona, la migración se ve alterada en mayor medida, lo que resultaría en anomalías del desarrollo cortical, como las descritas en nuestro laboratorio. Esta hipótesis está, en parte, basada en la observación hecha en ratas por Diamond (1984), quien encontró asimetrías cerebrales asociadas al sexo. En contraste con las ratas hembras, en los machos la corteza cerebral del hemisferio derecho es más gruesa que la izquierda. En hembras no hay asimetrías o la corteza izquierda es levemente más gruesa. Sin embargo, en las hembras es posible generar asimetrías similares a las de los machos si durante la primera semana de vida se somete al animal a un tratamiento con testosterona. Varios autores han señalado diferencias en el grado de lateralización de funciones cerebrales entre niños varones y niñas, evidencia adicional que apoya esta hipótesis. Estas diferencias consisten, en general, en un mayor grado de habilidades lingüísticas en las niñas y visuoespaciales en los niños (véase Galaburda, 1985). Recordemos que las capacidades lingüísticas y visuoespaciales se hallan normalmente lateraliza-

das hacia los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente. Además, Weber (1981) encontró que alteraciones hormonales producidas en la infancia pueden desviar a los distintos sexos del patrón de lateralización señalado. Así, niños varones deficientes en hormonas masculinas suelen mostrar el talento verbal típico de las niñas, mientras que la exposición anormal de hormonas sexuales masculinas en niñas tiende a conducir a un mayor desarrollo de capacidades visuo-espaciales.

Durante el período fetal el sistema inmune está en maduración. Se sabe que la testosterona a principios de la vida tiene un efecto supresivo, tanto de la actividad como del desarrollo del timo (que está involucrado en el desarrollo de ciertos linfocitos, principales agentes de la respuesta inmune), ya sea en la etapa intrauterina o después del nacimiento (véase Geschwind y Behan, 1982). Otro dato de importancia en este contexto es el hecho de que la adquisición de receptores en los linfocitos requiere de una corteza cerebral izquierda intacta (Renoux *et al.*, 1983).

Entonces, la hipótesis de Geschwind es que la actividad de la testosterona está regulando el desarrollo tanto del sistema inmunológico como del sistema nervioso. Por lo tanto, esta hormona aparecería como el factor subyacente a ambos tipos de patología. Un modo interesante de comprobar esta hipótesis es el estudio de animales que desarrollan enfermedades autoinmunes. En nuestro laboratorio se decidió estudiar la corteza cerebral del ratón negro de Nueva Zelandia, el que desarrolla una enfermedad autoinmune. Hay cierta evidencia que sugiere que esta enfermedad es mediada por hormonas. Por ejemplo, ésta se desarrolla más tarde en los machos que en las hembras; la castración acelera el progreso de la enfermedad en machos y la inyección de testosterona la retrasa en las hembras. Esto podría sonar contradictorio a lo dicho anteriormente, ya que la proposición es que el desarrollo del sistema inmune se ve interferido por la testosterona y, por lo tanto, los machos debieran sufrir esta enfermedad en un mayor grado.

Según Geschwind, esta deficiencia queda enmascarada debido a que la testosterona continúa inhibiendo al timo durante la vida postnatal, protegiendo así al organismo de la respuesta autoinmune. De hecho, hay ciertas enfermedades inmunológicas, como *miastenia gravis* y *lupus eritematoso*, que tienen la mayor incidencia en mujeres jóvenes y hombres viejos, o sea, cuando los efectos de la testosterona son más bajos (véase Geschwind y Behan, 1984). Además, otras enfermedades autoinmunes como el asma son más frecuentes y severas en los varones jóvenes (preadolescentes) y las mujeres adultas (Crawford y Beldham, 1976; Wormald, 1977). Esta explicación da cuenta también del hecho de que no hay diferencias (aparentemente) en la proporción de enfermedades autoinmunes entre hombres y mujeres.

Volviendo al problema, en nuestro laboratorio se comenzó a estudiar la estructura de la corteza cerebral del ratón negro de Nueva Zelandia. Se encontraron, en un treinta por ciento de los individuos, ectopias y displasias muy similares a las halladas en los cerebros de disléxicos, distribuidas en forma unilateral, pero sin preferencia por el hemisferio (Fig. 4). Las ectopias parecen ser más comunes en machos que en hembras. Estas anomalías estaban localizadas fundamentalmente en las cortezas somatosensorial y motora. Los controles estudiados, como el ratón Swiss-Webster, no mostraron mal-

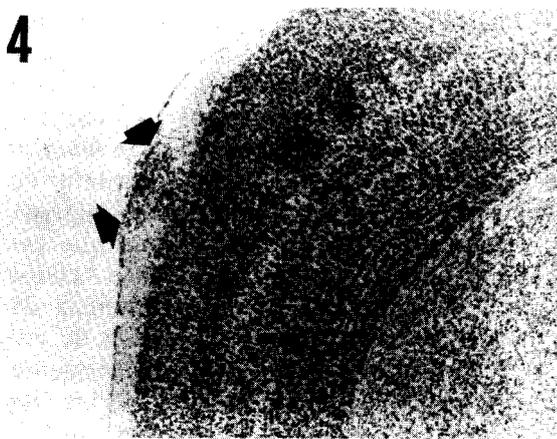


Fig. 4: Micrografía que muestra neuronas ectópicas (flechas) en la corteza cerebral del ratón negro de Nueva Zelandia. 130x.

formaciones corticales de ninguna clase. Además de esto, Nandy *et al.* (1983) encontraron que estos ratones presentan alteraciones conductuales; por ejemplo, en la tarea de respuesta evasiva, en que se enseña a los animales a evitar cierta clase de estímulos nocivos, estos ratones se desempeñan en forma bastante inferior a los controles.

En vista de esto, podemos tener en nuestras manos un excelente material para el estudio de las relaciones entre el desarrollo de los sistemas inmune y nervioso, y no sólo eso, sino también este ratón puede servirnos como un modelo biológico para el estudio de la dislexia como anomalía del desarrollo neurológico. Nuestro laboratorio está ahora dedicado a estudiar distintas cepas de ratones con enfermedad autoinmune, para conocer más de cerca este problema. También estamos interesados en estudiar el desarrollo de la conectividad neuronal y en conocer más profundamente las alteraciones conductuales que poseen estos ratones. Esperamos que este animal ofrezca claves importantes para entender los problemas de aprendizaje y lateralización en el hombre desde una perspectiva biológica.

REFERENCIAS

- BOKLAGE, C.E. (1984). Twinning, Handedness and the Biology of Symmetry. En *Cerebral Dominance*. N. Geschwind y A.M. Galaburda (Editores). Cambridge, Harvard Press.
- BROCA, P. (1865). Sur le siège de la Faculté de Langage. *Bull. Soc. Anthropol.* 6: 337-393.
- CRAWFORD, N. y BELDHAM, M. (1976). The Changing Demographic Pattern in Asthma Related to Sex and Age. *Med. J. Aust.* 1: 430-434.
- DIAMOND, M.C. (1984). Age, Sex and Environmental Influences. En *Cerebral Dominance*. N. Geschwind y A.M. Galaburda (Editores). Cambridge, Harvard Press.
- DRAKE, W.E. (1968). Clinical and Pathological Findings in a Child with a Developmental Learning Disability. *J. Learning Disab.* 1: 486-502.
- DUFFY, F.H.; McANULTY, G.B. y SCHACHTER S. C. (1984). Brain Electrical Activity Mapping. En *Cerebral Dominance*. N. Geschwind y A.M. Galaburda (Editores). Cambridge, Harvard Press.
- DVORAK, K. y FEIT, J. (1977). Migration of Neuroblasts through Partial Necrosis of the Cerebral cortex in Newborn Rats. *Acta Neuropath.* 38: 203-212.
- GALABURDA, A.M. (1984). Biological Correlates of Left Handedness. *Sem. Neurol.* 4: 120-125.
- GALABURDA, A.M. (1985) Dyslexia. *La Recherche*, Nº 167, 762-770.
- GALABURDA, A.M.; SHERMAN, G.F.; ROSEN, G.D.; ABOITIZ, F. y GESCHWIND, N. (1985). Developmental Dyslexia: Four Consecutive Cases with Cortical Anomalies. *Ann. Neurol.*, en prensa.
- GESCHWIND, N. (1965). Disconnection Syndromes in Animals and Man. *Brain* 88: 237-294; 585-644.
- GESCHWIND, N. y BEHAN, P. (1982). Left Handedness: Association with Immune Disease, Migraine and Developmental Learning Disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 79: 5097-5100.
- GESCHWIND, N. y BEHAN, P. (1984). Laterality, Hormones and Immunity. En *Cerebral Dominance*, N. Geschwind y A.M. Galaburda (Editores). Cambridge, Harvard Press.
- GESCHWIND, N. y LEVITSKY, C. (1968). Human Brain: Left Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Science* 161: 186-189.
- GOLDMAN, P.S. y GALKIN, T.W. (1978). Prenatal Removal of Frontal Association Cortex in the Fetal Rhesus Monkey. *Brain Res.* 152: 451-485.
- HYND, G. y COHEN, M. (1983). *Dyslexia*. New York, Grunne y Stratton.
- KEMPER, T.L. (1984). Asymmetrical lesions in Dyslexia. En *Cerebral Dominance*, N. Geschwind y A.M. Galaburda (Editores). Cambridge, Harvard Press.
- NANDY, K.; LAL, H.; BENNET, M. y BENNET, D. (1983). Correlation between a Learning Disorder and Elevated Brain-Reactive Antibodies in Aged c57 BL/6 and Young New Zealand Black Mice. *Life Sci.* 33: 1499-1503.
- ORTON, S.T. (1937). *Reading, Writing and Speech Problems in Children*. New York, Norton.
- PURVES, D. y LICHTMAN, J.W. (1985). *Principles of Neural Development*. Sunderland, Mass., Sinauer Ass. Inc.
- RENOUX, G.; BIZIERE, K.; RENOUX, M. y GUILLAUMIN, J.M. (1983). The Production of T-Cell Inducing Factors in Mice is Controlled by the Brain Neocortex. *Scand. J. Immunol.* 17: 45-50.
- TISSERAND, T. (1949). Resultats d'Etudes Statistiques sur le Beccs-de Lievre. *Semaine d'Hop., Paris.* 25: 2547-2550.
- WEBER, D.P. (1981). Environmental Influences on Brain and Behavior. En *Sex Differences in Dyslexia*, A. Ansara (Editor). Towsen, Orton Dyslexia Society.
- WERNICKE, K. (1874). *Der Aphasische Symptomen-complex*. Breslau, Cohn y Weigert.
- WORMALD, N. (1977). Age-Sex Incidences in Symptomatic Allergies: an Excess in Females in the Childbearing Years. *Hygiene* 79: 39-42.