



Estudio comparativo de los fascículos longitudinal superior e inferior con imágenes de tensor de difusión en pacientes pediátricos autistas y no autistas

Comparative study of upper and lower longitudinal fascicles with diffusion tensor images in pediatric autistic and non-autistic patients

Jorge G. Reyes-Vaca^{1*}, Dairy M. M. Villegas-Valdez¹, Antonio Bravo-Oro² y
Héctor G. Hernández-Rodríguez³

¹Departamento de Radiología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto; ²Departamento de Neuropediatría, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto;

³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista es un problema de conectividad neuronal que afecta habilidades lingüísticas, conductuales y sociales. Predomina en varones mayores de 2 años, se asocia a síndromes genéticos y su etiología es desconocida. **Objetivo:** Valorar la integridad de los fascículos longitudinales superior e inferior por resonancia magnética en niños autistas sin tratamiento y niños no autistas. **Material y métodos:** Estudio comparativo, prospectivo y transversal con imágenes de tensor de difusión del encéfalo en 16 pacientes pediátricos: 8 con trastorno del espectro autista no asociado a otro síndrome genético y 8 controles pareados no autistas. Se evaluó y se realizó el análisis estadístico de la fracción de anisotropía, difusión media y el espesor de los fascículos longitudinales superiores e inferiores del encéfalo. **Resultados:** Aumento de la fracción de anisotropía y disminución de los valores de difusión media en forma significativa en la parte posterior del fascículo longitudinal superior izquierdo y gran parte del fascículo longitudinal inferior derecho en pacientes autistas. **Conclusión:** La resonancia magnética con tensor de difusión, apoya el diagnóstico temprano de pacientes con trastorno del espectro autista y demuestra la falta de integridad de la microestructura de la sustancia blanca en forma no invasiva.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista. Imagen tensor de difusión. Resonancia magnética. Fracción de anisotropía. Difusión media. Fascículo longitudinal.

Correspondencia:

*Jorge G. Reyes-Vaca

E-mail: memoreyesvaca@gmail.com

Recibido: 11-06-2019

Aceptado: 15-07-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000151

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder is a neuronal connectivity problem that affects linguistic, behavioral and social skills. It predominates in males older than 2 years, it is associated with genetic syndromes and its etiology is unknown. **Objective:** To assess the integrity of the upper and lower longitudinal fascicles by magnetic resonance in autistic children without treatment and non-autistic children. **Materials and methods:** Comparative, prospective and cross-sectional study with diffusion tensor images of the brain in 16 pediatric patients; 8 with Autism spectrum disorder not associated with another genetic syndrome and 8 non-autistic matched controls. The statistical analysis of the fraction of anisotropy, medium diffusion and the thickness of the superior and inferior longitudinal fascicles of the brain were evaluated and performed. **Results:** Increase of the anisotropy fraction and decrease of the mean diffusion values in a significant way in the posterior part of the left superior longitudinal fascicle and a large part of the right inferior longitudinal fascicle, in Autistic patients. **Conclusion:** Magnetic resonance with diffusion tensor, supports the early diagnosis of patients with Autistic spectrum disorder, demonstrating the lack of integrity of the white matter microstructure in a non-invasive way.

Key words: Autism spectrum disorder. Diffusion tensor imaging. Magnetic resonance. Fractional anisotropy. Mean diffusion. Longitudinal fasciculus.

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) corresponde a un grupo de problemas del neurodesarrollo, que compromete habilidades lingüísticas, conductuales y sociales¹ que se ponen de manifiesto clínicamente a partir de los 2 años de edad, aunque en algunos casos puede encontrarse después del año de edad². El TEA afecta principalmente a varones, y se estima que 1 de cada 68 niños de 8 años de edad tiene este padecimiento³. Las principales comorbilidades que acompañan al espectro son trastornos de ansiedad y conducta (80%), así como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (70%)⁴. En cuanto a la etiología es aún desconocida, pero se ha encontrado su asociación con más de 100 síndromes genéticos, tales como esclerosis tuberosa, síndrome de Down, neurofibromatosis,

y cerca de 20 genes involucrados en la sinaptogénesis, como el *SHANK2*, *SYNGAP1*, *DLGAP2* y el ligado al cromosoma X *DDX53-PTCHD1*, entre otros⁵. El diagnóstico del TEA es clínico, y los criterios diagnósticos más utilizados son los del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) en su versión más reciente (DSM-5), que define y clasifica en niveles de severidad.

Los trastornos del neurodesarrollo constituyen una importante carga social y económica, por su frecuencia, coexistencia, comorbilidad y discapacidad, por lo que el TEA produce un gran impacto en los afectados y sus familiares. Representa un verdadero reto diagnóstico para el personal de la salud, ya que en la mayoría de los casos se detectan y se tratan en forma tardía (después de los 4 años), obligando a buscar otras alternativas diagnósticas.

Estudios anatómicos señalan que el TEA se asocia con alteraciones de la conectividad interneuronal (corteza cerebral y los núcleos grises), y que pueden derivarse de la interrupción en la organización de la sustancia blanca (SB). Las lesiones de la SB parecen afectar la captación, la velocidad del procesamiento de la información y la conciencia, puntos claves en el estudio del TEA⁶⁻⁸.

Algunas de las preguntas que se tienen con respecto al TEA es cómo valorar la conectividad interneuronal o integridad de la SB, como medirla, si mejora con el tratamiento y si apoya al diagnóstico temprano. Se sabe que el cerebro del paciente autista presenta cambios estructurales y funcionales, tales como el aumento de volumen cerebral en la vida posnatal después del primer año de vida (que se normaliza o disminuye en la edad adulta), el aumento de volumen de la sustancia gris y blanca (en el lóbulo frontal, temporal y parietal en edad temprana) y el aumento de grosor de la corteza cerebral en topografía prefrontal dorsolateral y medioorbital, conocido como «cerebro social» por las funciones ejecutivas y de control en el comportamiento de la persona, lo que se traduce como déficit en la socialización^{6,7}.

Los estudios *post mortem* han demostrado que la corteza cerebral anterior del cíngulo es más gruesa y pobremente laminada, que existe aumento del espesor de la corteza cerebral en forma generalizada, presencia de sustancia gris ectópica, aumento del número de neuronas en la SB, disminución en la arborización dendrítica de las neuronas BA9 y aumento de volumen y densidad de la amígdala del lóbulo temporal por disminución del tamaño neuronal y compactación de las mismas⁸⁻¹⁰. El

cerebelo presenta incremento de su volumen, disminución del vermis y disminución en la densidad de las células de Purkinje (expresión de GAD67 mRNA, una de las proteínas mensajeras más importantes del ácido gamma-aminobutírico)⁷.

Desde la década de 1980 la resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección para el estudio de pacientes con TEA⁸⁻¹³; las anomalías en la conectividad que caracterizan a TEA son generalizadas y afectan múltiples funciones cognitivas^{14,15}. Existen tres tipos de fibras de conexión en el encéfalo, las de asociación (intrahemisféricas), comisurales (interhemisféricas) y las de proyección (conectan la corteza cerebral con cualquier tipo de objetivo subcortical). La fisiopatología de esta conectividad funcional anormal es poco conocida, aunque existen publicaciones que sugieren interrupción en la organización de la SB en los tractos interhemisféricos o de asociación^{7,16}.

Todo lo anterior indica que existe una relación entre las alteraciones lingüísticas descritas en los TEA y las anomalías neuroanatómicas y funcionales halladas en las áreas del lenguaje en los lóbulos temporales y frontales en estudios de neuroimagen^{8,17,18}. El fascículo longitudinal superior (FLS) conecta el lóbulo frontal con los lóbulos temporal y parietal¹⁹, lo cual es importante para el intercambio de información entre las áreas de Broca y Wernicke²⁰. Participa en funciones fonológicas del lenguaje e imitación de gestos y está involucrado en las áreas de asociación visual y atención espacial. Por su parte, el fascículo longitudinal inferior (FLI) es un tracto que conecta el lóbulo occipital con la circunvolución parahipocampal y el lóbulo temporal lateral, por lo que se cree que dichas conexiones

permiten la identificación, discriminación y reconocimiento de todos los objetos que percibimos, también está relacionado con el reconocimiento facial (permite reconocer a las personas y asociarlo a la parte emocional), memoria asociativa de objetos y mecanismos de atención^{21,22}.

Finalmente, si los pacientes con TEA presentan alteración en la conectividad de los tractos de asociación ya señalados, es importante valorar su integridad, y una manera de hacerlo en forma no invasiva es a través de la RM utilizando imágenes de tensor de difusión (DTI) que permiten evaluar la funcionalidad de los tractos midiendo cuantitativamente la fracción de anisotropía (FA), la difusión media (DM) y el espesor de los fascículos FLS y FLI, por lo que a continuación se reportan los hallazgos encontrados con esta técnica y en forma comparativa de los pacientes con TEA y los no autistas (NA).

MATERIAL Y MÉTODOS

En el área de imagenología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto se realizó un estudio comparativo, prospectivo y transversal del encéfalo con DTI por RM en 16 pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad y referidos por el Servicio de Neuropediatría. De estos 16 pacientes, 8 presentaban TEA no asociado a otro síndrome genético y 8 fueron pacientes controles NA «pareados» para su comparación con los TEA. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestra institución y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Los criterios de inclusión de pacientes con TEA fueron pacientes en edad pediátrica (1-17 años) diagnosticados con TEA y que no se asociaron con otro síndrome genético, pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico de ningún tipo, pacientes cuyos padres o tutores autorizaron su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado y pacientes con estudio completo de RM. Los criterios de exclusión fueron pacientes contraindicados para la realización de RM y pacientes con TEA asociado a síndromes genéticos. Los criterios de eliminación fueron los pacientes con estudios de imagen incompletos y pacientes con alteraciones estructurales o malformaciones cerebrales congénitas o adquiridas ya conocidas.

Los criterios de inclusión para los controles NA fueron pacientes sin diagnóstico de TEA en edad pediátrica (1-17 años) \pm 6 meses, pacientes cuyo diagnóstico de base justifique la realización de un estudio de RM (crisis convulsivas sin causa estructural conocida, migraña, crisis febril única). Los criterios de exclusión fueron pacientes con comorbilidades, como alteraciones en la SB cerebral, y pacientes contraindicados para realizar RM. Y los criterios de eliminación fueron pacientes que presentaron enfermedades que afectaron las estructuras cerebrales, pacientes con alteraciones estructurales o malformaciones cerebrales en algún estudio de imagen previo (tomografía o ultrasonido) y pacientes con estudio de RM incompleto.

El cálculo del tamaño de la muestra se determinó a través de la ecuación de casos y controles^{23,24}, en donde dicha fórmula sirve para determinar la distribución normal de probabilidad de error: $n = \{Z\alpha\sqrt{2p(1-p)} + Z\beta\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)/p_1-p_2}\}^2$

La expresión α representa el valor del llamado error tipo I, es decir, la probabilidad de error al afirmar que las alteraciones en los tractos longitudinal superior e inferior se asocian a la presencia de TEA, y en este caso $\alpha = 0.01$, por lo tanto, la confianza al afirmar esta asociación es de $1-\alpha$, para nuestro estudio es de 99%. Y el valor del área bajo la curva normal que nos ofrece esto, es de $Z = 2.58$; asimismo, β representa el error tipo II, es decir, la probabilidad de error al afirmar que no hay asociación entre las variables estudiadas, lo que para nuestro estudio es de $\beta = 0.1$ (10%), lo que surge de $Z = 1.28$. La variable β representa la potencia, lo que resulta en que solo un 10% de los pacientes con TEA tienen una tractografía normal. Estos valores resultan de la revisión bibliográfica de los estudios de neuroimagen publicados en pacientes con TEA^{8,16}, en donde todos presentaron alteraciones de la SB, a diferencia de los pacientes NA que no demostraron ninguna alteración. Derivado de lo anterior, en nuestro trabajo, el cálculo de la muestra con esta ecuación de casos y controles dio un resultado de $n = 7.3$, que se redondeó a 8, a partir de los siguientes elementos: confianza 99% ($Z = 2.58$), potencia 90% ($Z = 1.28$), la probabilidad de alteraciones en el FLS y el FLI es del 90% en niños TEA y del 5% en NA.

Los estudios se realizaron con un equipo de RM de campo alto, superconductivo SIGNA HDe 1.5 T GE, se utilizó una antena de exploración neurovascular de 8 canales y se realizaron secuencias de pulso potenciadas en T1, T2, densidad de protones, DTI y susceptibilidad magnética (SWI) en proyección axial. El posproceso de las DTI para la tractografía, FA, DM y SWI se llevó a cabo en una estación de trabajo ADW 4.5 de GE, utilizando la función *functool* que incluye el programa TBSS (Tract-Based Spatial Statistics). En

todos los pacientes TEA y controles NA se evaluó la FA y la DM en forma cuantitativa en unidades $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, colocando una región de interés en la porción anterior, media y posterior de los FLS y FLI en ambos hemisferios cerebrales y, además, se midió en milímetros el espesor de esos fascículos en los mismos niveles señalados. La razón por la cual se utilizaron controles NA de la misma edad a los TEA (pareados) es que no existen valores estandarizados de FA y DM en edad pediátrica. Todas las mediciones y resultados fueron evaluados por un neurorradiólogo cegado en cuanto a si las imágenes correspondían al grupo TEA o control NA.

El financiamiento del estudio fue cubierto en su totalidad por parte de los investigadores, por lo que el número de pacientes se limitó a la n mínima requerida. Las variables del estudio fueron las siguientes: variable dependiente (TEA y NA), variable independiente (integridad de los FLS y FLI), variables de control (confusoras que se buscó minimizarlas mediante la selección de los controles). El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel y su aplicación de Megastat, utilizando el promedio, la desviación estándar, así como los valores mínimo y máximo para la estadística descriptiva de cada parámetro medido (FA y DM) en unidades ppm. Para determinar la significancia estadística en las diferencias observadas en ambos grupos, se calculó el estadístico conocido como *t* de Student, con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad, para utilizar así la distribución normal estandarizada para este estadístico, *t* de Student. Asimismo, con el objeto de hacer una representación que ilustre las diferencias observadas, se realizaron gráficos lineales, con los puntajes ordenados de menor a mayor para ambos grupos.

RESULTADOS

Se analizaron los estudios de RM de 16 pacientes, 8 con diagnóstico reciente de TEA y 8 NA. En el grupo TEA, 6 fueron del sexo masculino (75%) y 2 del sexo femenino (25%), con una edad media de 35.8 meses (rango 12 a 204 meses o 1 a 17 años). En el grupo NA, 6 pacientes fueron del sexo masculino (75%) y 2 del sexo femenino (25%), con una media de 36 meses. En el grupo de pacientes NA, la indicación más frecuente para la realización de la RM de cráneo fue cefalea. Para la interpretación clínica de los resultados de imagen se tomó en cuenta los valores obtenidos de la FA y DM que se muestran en la tabla 1.

Los resultados obtenidos del FLS y del FLI con mayor importancia estadística en pacientes con TEA y NA se muestran en el tabla 2. Se observó aumento de la FA y disminución de los valores de DM en los fascículos explorados de pacientes con TEA, principalmente en la parte posterior del FLS izquierdo, con $p = 0.03$ (Fig. 1). El FLI derecho en su porción anterior se observó una DM con $p = 0.05$ (Fig. 2), en su porción posterior de $p = 0.05$ (Fig. 3), mientras que la FA en la porción media del FLI fue de $p = 0.03$ (Fig. 4). Las imágenes de la reconstrucción de la tractografía de los FLS y FLI, en pacientes con TEA y NA, se muestran en las figuras 5 y 6.

Se observaron cambios no significativos estadísticamente, pero que se encuentran en valores discutibles, estos fueron el FLS derecho en su porción anterior, el FLS izquierdo en su porción posterior y el FLI izquierdo en su porción media. Todos ellos sugieren valores en relación con aumento de volumen en la SB.

TABLA 1. Interpretación de los valores de las fracciones de anisotropía (FA) y la difusión media (DM) en la materia blanca del encéfalo, observadas en las imágenes de tensor de difusión

Valores FA y DM	Interpretación
FA aumentada DM aumentada	Recuperación de tejido/gliosis
FA normal DM aumentada	Gliosis
FA aumentada DM normal	Aumento volumen de axones, reorganización
FA aumentada DM disminuida	Aumento de volumen
FA disminuida DM aumentado	Atrofia/daño estructural

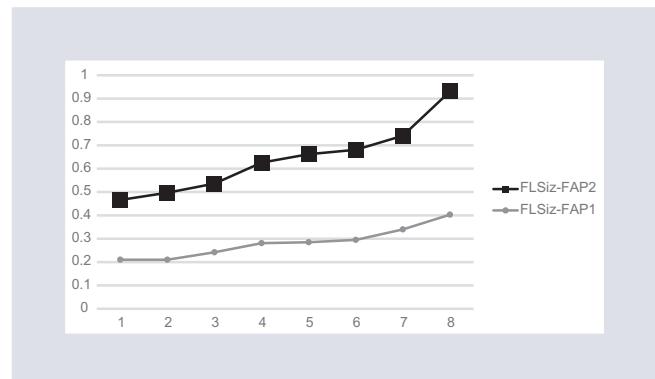


FIGURA 1. Representación esquemática de los valores obtenidos de la fracción de anisotropía (FA) en unidades $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a nivel del segmento posterior del fascículo longitudinal superior izquierdo (FLSiz-FAP), de acuerdo a la edad cronológica de los pacientes sin autismo (FLSiz-FAP1) y con trastorno del espectro autista (FLSiz-FAP2) y las diferencias significativas que existen de la FA entre ambos grupos.

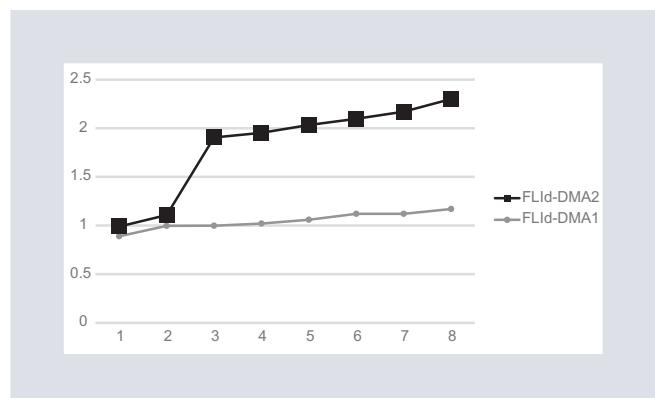


FIGURA 2. Representación esquemática de los valores obtenidos de la difusión media (DM) en unidades $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a nivel del segmento anterior del fascículo longitudinal inferior derecho (FLId-DMA), de acuerdo a la edad cronológica de los pacientes sin autismo (FLId-DMA1) y con trastorno del espectro autista (FLId-DMA2) y las diferencias significativas que existen de la DM entre ambos grupos.

TABLA 2. Fascículos con mayor significancia estadística en alteración de la fracción de anisotropía (FA) y difusión media (DM) en unidades $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ en pacientes no autistas (NA, 1) y autistas (TEA, 2). Edad promedio de pacientes (Prom), valores de FA y DM en fascículos longitudinal superior (FLS) e inferior (FLI) en diferentes porciones, desviación estándar (Desvest), valor máximo (V. Máx), valor mínimo (V. Mín), población del estudio (n), error estándar (EE), prueba t de Student (t14) y significancia estadística (p). Fascículo longitudinal inferior derecho, fracción de anisotropía, en segmento medio, no autista (FLId-FAM1); fascículo longitudinal inferior derecho, fracción de anisotropía, en segmento medio, con autismo (FLId-FAM2); fascículo longitudinal inferior derecho, difusión media, en segmento anterior no autista (FLId-DMA1); fascículo longitudinal inferior derecho, difusión media, en segmento anterior, con autismo (FLId-DMA2); fascículo longitudinal inferior derecho, difusión media, en segmento posterior, sin autismo (FLId-DMP1); fascículo longitudinal inferior derecho, difusión media, en segmento posterior, con autismo (FLId-DMP2); fascículo longitudinal superior izquierdo, fracción de anisotropía, en segmento posterior, sin autismo (FLSiz-FAP1); fascículo longitudinal superior izquierdo, fracción de anisotropía, en segmento posterior, con autismo (FLSiz-FAP2)

	Edad NA1	Edad TEA2	FLId-FAM1	FLId-FAM2	FLId-DMA1	FLId-DMA2	FLId-DMP1	FLId-DMP2	FLSiz-FAP1	FLSiz-FAP2
Prom	36	35.875	0.324	0.371	1.047	0.773	0.951	0.712	0.283	0.359
Desvest	13.16	11.6	0.1	0	0.1	0.4	0	0.4	0.1	0.1
V. Máx	55	52	0.402	0.4	1.17	1.13	1.02	0.943	0.403	0.528
V. Mín	14	18	0.23	0.335	0.89	0.1	0.901	0.061	0.21	0.256
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
EE	6.749		0.023		0.151		0.138		0.038	
t14	0.019		-2.017		1.816		1.732		-1.989	
p	0.99		0.03		0.05		0.05		0.03	

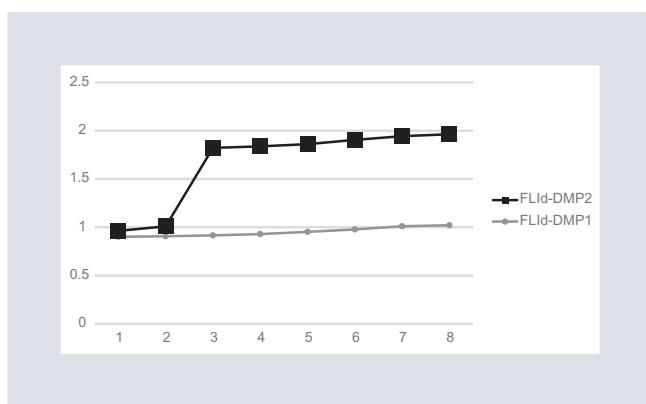


FIGURA 3. Representación esquemática de los valores obtenidos de la difusión media (DM) en unidades $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a nivel del segmento posterior del fascículo longitudinal inferior derecho (FLId-DMP), de acuerdo a la edad cronológica de los pacientes sin autismo (FLId-DMP1) y con trastorno del espectro autista (FLId-DMP2) y las diferencias significativas que existen de la DM entre ambos grupos.

Los fascículos con menor afección o impacto estadístico en nuestro estudio fueron el FLS derecho en su porción media y posterior, así como el FLI izquierdo en su porción anterior y posterior. Se midió el espesor máximo de

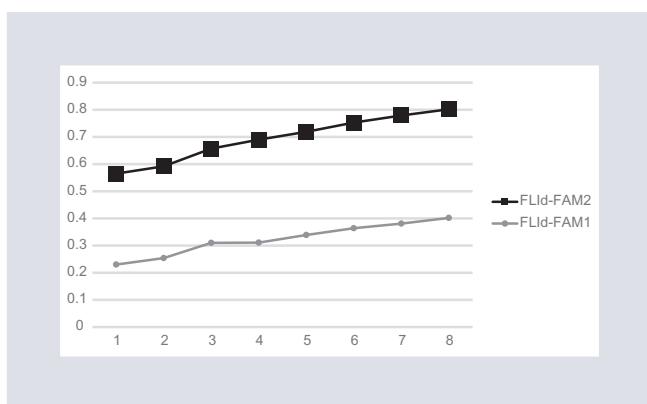
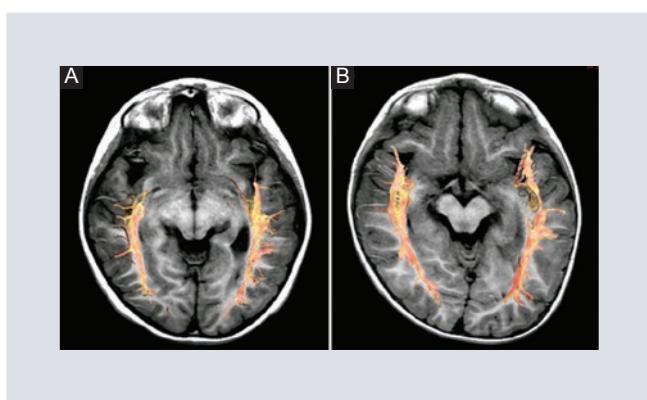
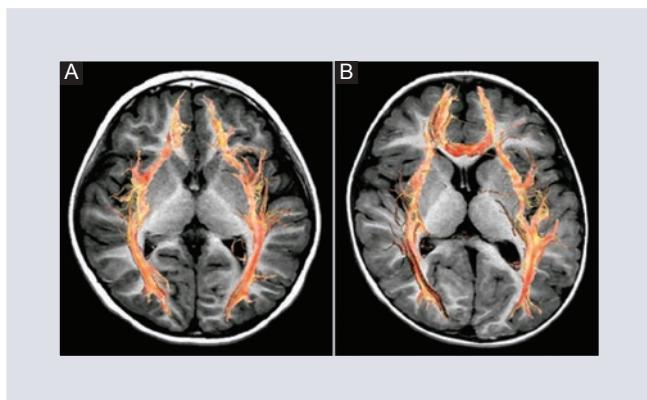


FIGURA 4. Representación esquemática de los valores obtenidos de la fracción de anisotropía (FA) en unidades $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a nivel del segmento medio del fascículo longitudinal inferior derecho (FLId-FAM), de acuerdo a la edad cronológica de los pacientes sin autismo (FLId-FAM1) y con trastorno del espectro autista (FLId-FAM2) y las diferencias significativas que existen de la FA entre ambos grupos.

estos fascículos en el mapa de color a nivel del atrio para el FLS y a nivel de los lóbulos temporales para el FLI, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente, entre ambos grupos.



DISCUSIÓN

Actualmente, la RM desempeña un papel importante en la valoración de la microestructura de la materia blanca del encéfalo, ya que permite visualizar y diferenciar los fascículos o tractos que llevan a cabo la conexión de las neuronas del sistema nervioso central, utilizando secuencias de pulso denominadas *DTI*, que permite reconstruir los fascículos o tractos (tractografía) de interés y medir la FA y la DM en estos. Actualmente se sabe que los pacientes con TEA presentan alteraciones de la conexión neuronal, lo que explica las manifestaciones clínicas que presentan estos

pacientes, y de aquí el interés de valorar la integridad de los fascículos nerviosos en ellos.

Diversos estudios han demostrado, en los pacientes con TEA, la afección en la SB con aumento de volumen del encéfalo y alteración de la FA y DM. En nuestra investigación, los resultados obtenidos en este tipo de pacientes demostraron falta de la integridad de la SB en los FLS y FLI, por alteración de la FA en la porción posterior del FLS izquierdo y del FLI derecho, así como de la DM en la región posterior y media del FLI derecho, hallazgos que concuerdan con algunos estudios publicados previamente²⁵⁻³⁰, y que explicarían parte de las manifestaciones más importantes del TEA, como son los problemas de comunicación y lenguaje. Sin embargo, otras investigaciones no reportan esta alteración, lo que se atribuye a que el TEA es muy heterogéneo en cuanto a su etiología y presentación clínica^{31,32}.

Se ha descrito también en estos pacientes con TEA, disminución de la SB en el cuerpo calloso y en ambos hemisferios cerebrales, lo que sugiere una conectividad interhemisférica alterada, sobre todo en las áreas frontales, temporales y occipitales³³. Dichas alteraciones de la SB afectan principalmente al hemisferio cerebral izquierdo, incluyendo la circunvolución temporal superior y el área de Broca^{33,34}. Las conexiones entre las áreas parietal inferior y temporal ventral están intactas, a diferencia de la región frontal inferior, que muestra reducción de la conexión con las áreas temporales medias, lo que sugiere alteración en el sistema frontal del lenguaje, hallazgos ya observados en otros trabajos y que pudieran explicar los principales síntomas del autismo. También es importante señalar que hay mayor dependencia de la participación

visual a través de las áreas parietal inferior y temporal ventral³⁰, estas últimas alteraciones coinciden parcialmente con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que solo se observó alteración de la parte posterior del FLS izquierdo que compromete el área de Wernicke y visual, por lo que de alguna manera explica el problema del lenguaje y el contacto visual deficiente en el autismo.

Estudios de magnetoencefalografía que analizan comparativamente el lenguaje en niños con autismo y sin autismo mostraron que el trayecto de maduración cerebral y lateralización del lenguaje era opuesto³⁵, y al realizar un mapeo funcional durante una tarea lingüística, se vio una organización cortical atípica del lenguaje e hiperexcitabilidad cortical en los niños autistas³⁶, que representan alteración de conectividad entre lóbulos. Las bases neurales de los trastornos del lenguaje en los TEA se deben a un menor grado de integración y sincronización de la información de las redes corticales responsables del procesamiento lingüístico³⁷.

A pesar de que el tamaño de la muestra es pequeño y se tendrán que realizar estudios más grandes, en nuestro estudio se logró detectar significancia estadística en la comparación de los valores de FA y DM entre los dos grupos. Los tractos estudiados están involucrados en el desarrollo de procesos de comunicación y socialización que están afectados en el TEA, por lo que podemos inferir que la medición de estas áreas puede utilizarse también para valorar la evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con TEA.

Aunque la adquisición de datos y la interpretación de los hallazgos de la RM son laboriosos,

esta herramienta permite detectar en forma temprana y oportuna los pacientes con TEA, lo que beneficia que se inicie el tratamiento multidisciplinario en forma temprana. Hasta ahora la gran mayoría de las investigaciones llevadas a cabo en pacientes con TEA se han realizado después de la adolescencia, lo que ha ocasionado un retraso considerable de su tratamiento.

CONCLUSIONES

La RM mediante DTI, demuestra la integridad o no de la microestructura de la SB *in vivo*, en forma cuantitativa y no invasiva, lo que beneficia el diagnóstico y tratamiento temprano del TEA. Los pacientes pediátricos con TEA y sin tratamiento muestran pérdida de la integridad de la SB en los FLS y FLI. Los pacientes con TEA presentan alteración significativa de la FA en la porción posterior del FLS izquierdo y del FLI derecho. Los pacientes con TEA muestran alteración significativa de la DM en la región posterior y media del FLI derecho. No hay diferencias significativas en el espesor máximo de los FLS y FLI entre los pacientes con TEA y NA. El déficit neurológico existente en los pacientes con TEA deriva de la mala conectividad de los fascículos o tractos nerviosos de la SB, lo que condiciona una falla de integración, comprensión y sincronización de las diferentes áreas corticales responsables del procesamiento lingüístico.

AGRADECIMIENTOS

A los Departamentos de Radiología y Neuropediatría.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

No declaramos fuente alguna de financiamiento para esta investigación.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGrath J, Johnson K, O'Hanlon E, Garavan H, Gallagher L, Leemans A. White matter and visuospatial processing in autism: a constrained spherical deconvolution tractography study. *Autism Research.* 2013; 6:307-19.
2. Pinto D, Pagnamenta A, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature.* 2010;466(7304):368-72.
3. Retico A, Giuliano A, Tancredi R, Cosenza A, Apicella F, Narzisi A, et al. The effect of gender on the neuroanatomy of children with autism spectrum disorders: a support vector machine case-control study. *Molecular Autism.* 2016;7:5.
4. Maski K, Jesteb S, Spence S. Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(6):609-15.
5. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature.* 2011;474(7351):380-4.
6. Ecker C, Ginestet C, Feng Y, Johnston P, Lombardo MV, Lai MC, et al. Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):59-70.
7. Belmonte M, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci.* 2004;24(42):9228-31.
8. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng SJ, Carrasco M, Risi S, et al. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage.* 2009;47(2):764-72.
9. Beailieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435-55.
10. Villalobos ME, Mizuno A, Dahl BC, Kemmotsu N, Müller RA. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage.* 2005;25(3):916-25.
11. Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies, *Brain Res Bull.* 2003;61(6):557-69.
12. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients, *Neuroimage.* 2010;53(1):247-56.
13. Ameis SH, Catani M. Altered White matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex.* 2015;62:158-81.
14. Amaral DG, Schumann MC, Nordhal WC. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.* 2008;31(3):137-45.
15. Ismail MM, Keynton RS, Mostapha MM, ElTanboly AH, Casanova MF, Gimel'farb GL, et al. Studying Autism Spectrum Disorder with Structural and Diffusion Magnetic Resonance Imaging: A Survey. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:211.
16. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, et al. Striatal volumen in Magnetic Resonance Imaging and repetitive behaviors in Autism, *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):226-32.
17. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex.* 2007;17(4):951-61.
18. Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral Cortex.* 2008;18(2):289-300.
19. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology.* 2004;230(1):77-87.
20. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study, *Science.* 1999;283(5409):1908-11.
21. Catani M, Jones DK, Donato RH, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain.* 2003;126(Pt 9):2093-107.
22. Shinoura N, Suzuki Y, Tsukada M, Katsuki S, Yamada R, Tabei Y, et al. Impairment of inferior longitudinal fasciculus plays a role in visual memory disturbance. *Neurocase.* 2007;13(2):127-30.
23. Schlesselman JJ. Sample Size Requirements in Cohort and Case – Control Studies of Disease. *Am J Epidemiol.* 1974;99:381-84.
24. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A practical manual. Geneva: World Health Organisation; 1991.
25. 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.
26. Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J, et al. Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study. *Brain Lang.* 2010;112(2):113-20.

27. Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor DA, Ben Itzhak E, Artzi M, et al. Abnormal White Matter Integrity in Young Children with Autism. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(4):534-43.
28. Billeci L, Calderoni S, Tosetti M, Catani M, Muratori F. White matter connectivity in children with autism spectrum disorders: a tract-based spatial statistics study. *BMC Neurol.* 2012;12:148.
29. Bode MK, Mattila ML, Kiviniemi V, Rahko J, Moilanen I, Ebeling H, et al. White matter in autism spectrum disorders – evidence of impaired fiber formation. *Acta Radiologica.* 2011; 52(10):1169-74.
30. Sahyoun CP, Belliveau JW, Mody M. White matter integrity and pictorial reasoning in high-functioning children with autism. *Brain Cogn.* 2010;73(3):180-8.
31. Geswind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(1):103-11.
32. Happé F, Ronald A, Plomin R: Time to give up on a single explanation for autism. *Nat Neurosci.* 2006;9(10):1218-20.
33. Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. Less White matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *NeuroImage.* 2004;23(1):242-51.
34. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005;128(Pt 2):268-76.
35. Flagg EJ, Cardy JE, Roberts W, Roberts TP. Language lateralization development in children with autism: insights from the late field magnetoencephalogram. *Neurosci Lett.* 2005;386(2):82-7.
36. Frye RE, Beauchamp MS. Receptive language organization in high-functioning autism. *J Child Neurol.* 2009;24(2):231-6.
37. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain.* 2004; 127(Pt 8):1811-21.