

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE UN ADULTO COLOMBIANO DIAGNOSTICADO CON SÍNDROME DE MORQUIO B

NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF A COLOMBIAN ADULT DIAGNOSED WITH MORQUIO B SYNDROME

MAYERLI ANDREA PRADO-RIVERA^{1, 2, 3}, LAURA MARCELA FIGUEROA RODRÍGUEZ^{2, 4},
 DEISSY LORENA FLÓREZ-DUARTE^{2, 5}, DIANA CAROLINA CÁRDENAS POVEDA^{1, 2, 6},
 NOLLY NATALY CASTAÑEDA IBÁÑEZ^{1, 2, 7} Y ALEJANDRA RIZO-ARÉVALO^{1, 2, 8}
 CORPORACIÓN UNIVERSITARIA MINUTO DE DIOS

FECHA RECEPCIÓN: 29/10/2019 • FECHA ACEPTACIÓN: 12/04/2020

Para citar este artículo: Prado-Rivera, M., Figueroa, L., Flórez-Duarte, D., Cárdenas, D., Castañeda, N., & Rizo-Arévalo, A. (2020). Evaluación neuropsicológica de un adulto colombiano diagnosticado con Síndrome de Morquio B. *Psychologia*, 14(2), 99-113 doi: 10.21500/19002386.4398

Resumen

El síndrome de Morquio B es una enfermedad rara y de baja prevalencia, por lo cual poco se ha estudiado sobre el funcionamiento neuropsicológico y estado cognitivo de quienes lo padecen. Este estudio de caso presenta los resultados del funcionamiento en atención, memoria, lenguaje, gnosias, praxias y funciones ejecutivas de un adulto colombiano diagnosticado con este síndrome. Se encontró que el paciente puede adquirir nuevo conocimiento; muestra memoria visoespacial y de trabajo verbal conservadas; repite, lee y escribe información sencilla que es conocida para él; sigue órdenes simples a partir de comandos verbales; muestra habilidades visoperceptuales y grafomotoras; tiene un desarrollo normal de pensamiento abstracto y asociativo, y es capaz de planear y solucionar problemas. Sin em-

1 Grupo de Investigación: Estudios en Psicología Básica y Aplicada para el Desarrollo Social.

2 Programa de Psicología Corporación Universitaria Minuto de Dios

3 maprador@unal.edu.co

4 lafiro1400@gmail.com

5 dllorezd@gmail.com

6 dccardenasp@unal.edu.co

7 ncastanedai@uniminuto.edu.co

8 arizoareval@uniminuto.edu.co

bargo, presenta dificultades en atención visual sostenida, atención audio-verbal, velocidad de procesamiento, lenguaje comprensivo, repetición y escritura al dictado de frases completas, flexibilidad cognitiva, y fluidez verbal semántica y fonológica. Se discute como factores más relevantes del funcionamiento cognitivo del paciente la relación entre el síndrome de Morquio B y la gangliosidosis GM1, y la falta de entrenamiento en el manejo de información de alta complejidad, dada su condición de desescolarización.

Palabras clave: Síndrome de Morquio B, MPS IV-B, enfermedades raras, evaluación neuropsicológica, mucopolisacaridosis

Abstract

Since Morquio B syndrome is a low-prevalence rare disease, scarce evidence about neuropsychological functioning and cognitive status in diagnosed people is known. This case study shows the results of functioning in attention, memory, language, gnosias, praxias, and executive functions in a Colombian man diagnosed with this syndrome. It was found that the patient is capable of acquiring new information and exhibits preserved visuospatial and verbal working memory; he is also able to repeat, read and write simple information as long as it is familiar to him, and is capable of following simple verbal instructions with no difficulty; moreover, he displays preserved visuospatial and graphomotor abilities, has a normal development of abstract and associative thinking, and is able to plan and solve problems. Nonetheless, he exhibits difficulties in audio-verbal and sustained visual attention, as well as in processing speed, comprehensive language, repetition and writing of complete phrases, cognitive flexibility, and semantic and phonological verbal fluency. It is discussed the association between Morquio B syndrome and gangliosidosis GM1 as well as the lack of training in the management of highly complex information due to unschooling of this patient as the two most relevant factors of his cognitive functioning.

Keywords: Morquio B syndrome, MPS IV-B, rare diseases, neuropsychological assessment, mucopolysaccharidosis

Introducción

El síndrome de Morquio B, conocido como mucopolisacaridosis tipo IV-B (MPS IV-B), es considerado como una forma alélica de galactosialidosis (Syed Haneef & Priya Doss, 2016) y como una enfermedad hereditaria de depósito lisosomal en la que se acumula un glicosaminoglicano (GAG) llamado *queratán sulfato* principalmente en huesos, cartílagos y córnea. Esta acumulación ocasiona manifestaciones clínicas específicas, tales como displasia esquelética y opacidad corneal, semejantes al síndrome de Morquio A (Syed Haneef & Priya Doss, 2016). El síndrome es causado por una mutación autosómica recesiva en el gen *GLB1* que codifica para la producción de la enzima β -galactosidasa; debido a la deficiencia en esta enzima que se encarga de degradar el queratán sulfato, este último se acumula progresivamente en los lisosomas a nivel multisistémico (Coutinho, Lacerda & Alves, 2012). Aunque los reportes de prevalencia del síndrome varían entre los países, y en un registro del 2016 se identificaron 186 mutaciones dife-

rentes (Suárez-Guerrero, Gómez Higuera, Arias Flórez & Contreras-García, 2016), su ocurrencia a nivel mundial es bastante baja (Caciotti et al., 2011), por lo cual se clasifica como una enfermedad rara (OMIM ® #253010).

Algunas descripciones indican que el síndrome de Morquio B es un tipo de MPS leve en comparación con el síndrome de Morquio A, aunque se tienen reportes de casos graves de MPS IV-B y leves de MPS IV-A (Giugliani et al., 1987). Por un lado, se ha descrito que la expectativa de vida de estos pacientes puede llegar hasta los 60 años, comparada con pacientes con MPS IV-A grave, quienes suelen fallecer entre la segunda y tercera década de vida por deterioro pulmonar, fallas cardíacas o complicaciones en la columna vertebral que pueden afectar a la médula espinal (Suárez, Bello, Vargas & Contreras, 2013). Por el otro, las personas con el síndrome de Morquio B alcanzan la estatura de una persona sin MPS, pueden tener un desarrollo normal del cuello y no presentan pérdida auditiva ni hepatomegalia, que son manifestaciones frecuentes en personas con MPS IV-A (Politei, Scheonea, Guelbertb, Fainboimc & Szlagoa, 2015).

El reconocimiento inicial del síndrome de Morquio se vale de la detección de malformaciones óseas a partir de la observación clínica y de la realización de una prueba diagnóstica preliminar de detección de los niveles de GAG en orina, que permita diferenciarla de otros tipos de MPS; sin embargo, el diagnóstico definitivo del síndrome de Morquio tipo B ocurre por determinación de la actividad enzimática (Alméciga, Montaña, Tomatsu & Barrera, 2012; Sheth, Sheth & Bhattacharya, 2002) que puede confirmarse por medio de un análisis molecular para comprobar la mutación (Lei et al., 2012). Actualmente no existe un tratamiento específico para las personas con este síndrome, por lo cual el manejo es principalmente paliativo, según la aparición de los síntomas. No obstante, se vienen adelantando algunos estudios experimentales con terapias moleculares, donde se administran proteínas chaperonas farmacológicas o químicas que unen y estabilizan proteínas mal plegadas en el retículo endoplasmático, lo que facilita el incremento de la actividad enzimática residual (Syed Haneef & Priya Doss, 2016), o con un modelo animal de ratones utilizando edición de genoma CRISPR-Cas9 (Przybilla et al. 2019). Por su parte, Colón et al. (2017) reportaron el uso de estrategias de *screening*. Esto último se ha implementado desde pediatría en la atención médica primaria para la detección temprana de este y otros síndromes asociados a las mucopolisacaridosis, que permitan el acceso a tratamientos más oportunos y específicos, orientados a reducir la gravedad de los síntomas, tales como terapia de reducción del sustrato, uso de mecanismos de lectura a través de codones de parada o terapia génica.

En los escasos estudios publicados sobre la historia natural de la enfermedad de Morquio B se ha indicado que las personas con este síndrome no presentan compromiso neurológico (Santamaría, Chabás, Coll, Miranda, Vilageliu & Grinberg, 2006), tienen un coeficiente de inteligencia normal (Arbisser et al., 1977; Ishii et al., 1995; Paschke et al., 2001; Sheth et al., 2002; van Gemund, Giesberts, Eerdmans, Blom & Kleijer, 1983) y cumplen con criterios de función cognitiva normal, según evaluaciones de neurología pediátrica (Sohn et al., 2012); aunque se sabe de un caso atípico de dos hermanos nacidos en los Emiratos Árabes Unidos con este síndrome y que presentaron deterioro cognitivo progresivo, al parecer asociado con el tipo de mutación causante de la enfermedad (Giugliani et al.,

1987). Vale la pena señalar que ninguno de los reportes mencionados especificó los puntajes encontrados del coeficiente intelectual o indicó la realización de alguna evaluación neuropsicológica como evidencia del funcionamiento cognitivo de los pacientes. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio de caso fue determinar el estado neuropsicológico de un hombre adulto joven diagnosticado con síndrome de Morquio B para identificar las funciones conservadas y comprometidas a partir de un protocolo de evaluación neuropsicológica diseñado para él, ya que a la fecha no se encontraron investigaciones previas en Colombia que usaran pruebas específicas relacionadas con el nivel de funcionamiento cognitivo en pacientes con este síndrome.

La característica intrínseca de baja prevalencia de este síndrome conlleva la dificultad de construir un perfil neuropsicológico a partir de la evaluación de un número suficiente de pacientes; sin embargo, llevar a cabo estudios de caso como el reportado en este artículo resultan ser aproximaciones empíricas que ayudan a entender la evolución de la dimensión cognitiva en personas con el síndrome de Morquio B, así como evaluaciones relevantes que visibilizan la importancia de diferenciar el nivel de conservación o alteración entre funciones cognitivas que pueden guiar las necesidades de atención neuropsicológica de estos pacientes.

Método

Tipo de estudio

El diseño de esta investigación corresponde a un estudio de caso único de evaluación diagnóstica (Roussos, 2007), que profundiza sobre aspectos neuropsicológicos de un paciente por medio de la aplicación de instrumentos psicométricos para realizar un diagnóstico o medir un resultado. Este diseño es apropiado para vincular la investigación con la práctica clínica en neuropsicología en el estudio del síndrome de Morquio B, ya que, al ser una enfermedad de baja prevalencia, se dificulta el hallazgo de más pacientes cuyas condiciones psicosociales (como su nivel socioeconómico), de ubicación geográfica, de salud física, entre otras, les permitan participar en procesos de investigación. Por otra parte, esta es una investigación con alcance descriptivo (Ato, López & Benavente, 2013) porque clasifica y categoriza eventos para describir procesos psicológicos y conductas manifiestas como las

descritas en los dominios neuropsicológicos. Finalmente, es un estudio de corte transversal, ya que a partir de una única aplicación del protocolo de evaluación se detalló el estado de los dominios neuropsicológicos de un hombre adulto con síndrome de Morquio B a partir del uso de una batería de pruebas psicométricas, validadas para población hispanohablante.

Participante.

Hombre de 22 años nacido en la capital de Colombia, diestro, soltero y sin hijos. Al momento de la evaluación neuropsicológica el paciente se encontraba desescolarizado y había alcanzado séptimo grado de educación básica como último nivel de estudios. A los 13 años recibió el diagnóstico de MPS IV, sin especificar subtipo, y a los 19 años fue verificado como síndrome de Morquio B de acuerdo con un estudio de tamizaje. Además de las frecuentes caídas y dificultades para mantener la posición corporal desde los 4 años, no se registraron otras complicaciones hasta los 12 años, cuando comenzó a presentar *genu valgo*, *pectum carinatum* aproximadamente un año después y dolor en articulaciones, pies, espalda y constantes dolores de cabeza en los años posteriores. A los 13 años le practicaron cirugía de rodillas con un tiempo de recuperación de 4 meses, y dos años después se confirmó displasia espondiloepifisiaria (trastorno del crecimiento de los huesos de la columna vertebral). El paciente mencionó que fue buen estudiante hasta su último nivel de estudios, el cual tuvo que abandonar debido a la cirugía de rodillas. A los 14 años comenzó a usar gotas para los ojos debido a resequedad constante, y tres años después se le identificó disminución de mineralización ósea. Para el momento de la evaluación neuropsicológica reportada en este estudio, el paciente informó dolores de columna frecuentes, especialmente al despertar, que limitan su capacidad de desplazamiento y le provocan fatiga; finalmente, indicó que nunca había recibido algún medicamento formulado como tratamiento específico para MPS, y reportó la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) para el control de dolor intenso de cabeza.

En relación con los antecedentes familiares, el paciente reportó que su hermano mayor también tenía MPS IV-B, y sus sobrinos tenían discapacidad cognitiva

y trastorno del neurodesarrollo. Referente a la conducta y el estado de ánimo, no se identificó labilidad emocional ni alteraciones en la conducta, a pesar de estar mucho tiempo en casa y no tener muchas actividades para realizar. El paciente es independiente en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), sale solo, utiliza medios de transporte como bicicleta a pesar de dolor en rodilla y columna, recoge del colegio a su sobrina, maneja el dinero sin dificultad, e incluso le ayuda a su madre a organizar los gastos y hacer los pagos. Finalmente, a nivel social el paciente cuenta con una red de apoyo externa a su familia.

Instrumentos

Se aplicó el test de inteligencia breve de Kaufman (K-BIT), diseñado para evaluar la inteligencia verbal y no verbal de personas de entre 4 y 90 años de edad (Tabla 1), y un protocolo de evaluación neuropsicológica, compuesto por 35 subpruebas para identificar el estado de los siguientes dominios neuropsicológicos: atención, memoria, lenguaje, gnosias, praxias y funciones ejecutivas. En la Tabla 2 se indica el nombre de cada subprueba, el subdominio que evalúa, el puntaje ajustado para la edad y nivel de escolaridad del paciente, y el puntaje esperado.

Procedimiento

Por medio de la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal (ACOP-EL) se contactó al paciente, quien voluntariamente aceptó participar en este estudio una vez explicado el objetivo. Después de firmar el consentimiento informado se aplicó el K-BIT y el protocolo de evaluación neuropsicológica. La aplicación se realizó en casa del paciente dadas sus condiciones de movilidad, adaptando un espacio alejado de distracciones y con la comodidad suficiente para la realización de las pruebas. Los resultados directos obtenidos del paciente fueron transformados según el tipo de baremo, usado en las escalas para población hispanohablante, en percentiles: rango de 0-100, media 50, desviación estándar ± 15 ; puntuaciones T: rango de 0-100, media 50, desviación estándar ± 10 ; puntuaciones normalizadas: rango de 1-19, media 10, desviación

estándar ± 3 ; o puntuaciones escalares: rango de 1-19, media: 10, desviación estándar ± 3 .

Consideraciones éticas

El estudio de caso se llevó a cabo teniendo en cuenta las normativas colombianas para la investigación en salud y el código deontológico y bioético del psicólogo: Resolución n.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Ley 1090 de 2006. Respecto a las normas mencionadas, se aclara lo siguiente: a) en el consentimiento se aseguraba la confidencialidad de la información, se mencionaba el objetivo general del estudio y se informaba que los resultados serían divulgados al terminar el estudio; b) se mencionaba que los riesgos de la investigación eran mínimos ya que se siguieron protocolos ampliamente usados en estudios en psicología, y c) se explicaba en qué consistía el procedimiento, el carácter voluntario de la participación y la posibilidad de abandono. Finalmente, se procedió en cumplimiento de la Ley 1392 de 2010, en su artículo 11, sobre la investigación científica, entre otros, de los tratamientos preventivos, aspectos psicológicos y psiquiátricos asociados con enfermedades raras, y de la Ley 1616 de 2013, que busca garantizar el ejercicio del derecho a la salud mental de la población colombiana mediante la promoción de la salud y la prevención del trastorno mental.

Resultados

Test de inteligencia breve de Kaufman (K-BIT)

La Tabla 1 presenta el puntaje directo obtenido por el paciente en las subpruebas de vocabulario y matrices, así como la transformación a puntuación típica, la ubicación del percentil correspondiente, la categoría cualitativa de cada subprueba y el coeficiente de inteligencia compuesto con su respectiva categoría descriptiva. Se observa también la diferencia entre las puntuaciones típicas de las subpruebas para señalar si hay diferencias significativas entre los indicadores de inteligencia verbal y no verbal. El paciente evidenció un desempeño bajo en vocabulario, lo cual indica algunas dificultades en las habilidades verbales para la formación de conceptos a partir de representaciones gráficas; asimismo, presentó fallas en la denominación de objetos cercanos a su experiencia a pesar de recibir pista semántica. Su desempeño en matrices fue muy bajo, evidenciando poca destreza en razonamiento lógico no verbal para resolver problemas que requieren el establecimiento de relaciones. Finalmente, el resultado compuesto CI KBIT indicó un desempeño global muy bajo en comparación con el grupo normativo de referencia. Las diferencias entre las puntuaciones típicas de las subpruebas no fueron significativas, lo cual indica que no existe discordancia entre el nivel de desarrollo de habilidades verbales y el de razonamiento no verbal del paciente.

Tabla 1. Resultados directos y transformados del test K-BIT del paciente

Test	Punt. directa	Punt. típica +/- Banda de Error 90% Intervalo de Confianza	Pc	Categoría descriptiva
Vocabulario expresivo	38	N/A		
Definiciones	13			
Vocabulario (Vocabulario expresivo + Definiciones)	51	77+/-7	6	Bajo
Matrices	22	69+/-10	2	Muy Bajo
Resultado Compuesto	Suma de punt. típicas de los subtest	Punt. Típica +/- Banda de Error 90% Intervalo de Confianza	Pc	Categoría descriptiva
CI Compuesto K-BIT(*)	146	67+/-7	1	Muy Bajo
Comparación de puntuaciones típicas de los subtest	Punt. típica de Vocabulario	Punt. típica de Matrices	Diferencia p. típicas	Nivel de Confianza
	77	69	8	NS

Nota: CI: Coeficiente Intelectual; Pc: Percentil. (*) Resultado de la suma de las puntuaciones típicas de vocabulario y matrices. NS: Diferencia no significativa.

Descripción de los dominios neuropsicológicos

La Tabla 2 presenta el puntaje directo obtenido por el paciente en las subpruebas del protocolo y la transformación a puntuación respectiva de acuerdo con el manual de cada escala. Se observó un desempeño normal en atención visual selectiva y atención auditiva sostenida, mientras que se encontró una puntuación por debajo de lo esperado para su edad y nivel de escolaridad en las subpruebas de atención visual sostenida, atención visual dividida, en la subprueba de atención audioverbal y en velocidad de procesamiento.

En la evaluación de memoria el paciente obtuvo puntuaciones dentro de lo esperado en memoria visoespacial, memoria de trabajo visual y memoria de trabajo verbal; además, evidenció un desempeño normal en el recobro de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, mostrando su capacidad para realizar figuras en planos gráficos, incluyendo detalles internos y externos, y utilizando un tiempo esperado para su ejecución (Figura 1A). Asimismo, mostró un desempeño adecuado en memoria visual a corto plazo de rostros, aunque a largo plazo obtuvo una puntuación por debajo de lo esperado. El desempeño en memoria audio-verbal, evaluado a partir de una historia lógica, estuvo

por debajo de lo esperado, indicando un recobro débil de información libre, así como dificultad de recobro a largo plazo de detalles generales y específicos de información tanto episódica como semántica.

Este rendimiento coincidió con el bajo desempeño encontrado en el recobro de una lista de palabras, con un recuerdo de 4 ítems en el primer intento, lo que indica dificultad en la codificación de información verbal. La Figura 1B muestra un incremento en el número de palabras recobradas en la transición de los ensayos 2 a 3, pero no del 3 al 4, indicando una curva de memoria ascendente, pero no productiva y con interferencia proactiva sobre el recobro de la lista B. También se encontraron fenómenos patológicos como intrusiones y perseveraciones durante esta tarea, los cuales dificultaron el almacenamiento de información a largo plazo. En relación con el reconocimiento, los resultados se encuentran en el límite inferior esperado que, en conjunto con toda la prueba, señalan dificultades para codificar, almacenar y recuperar información audioverbal. En la subprueba de memoria lógica se encontró que la habilidad para el recobro a corto plazo de información ligada a una historia con sentido fue normal-baja, mientras que el recobro a largo plazo fue bajo.

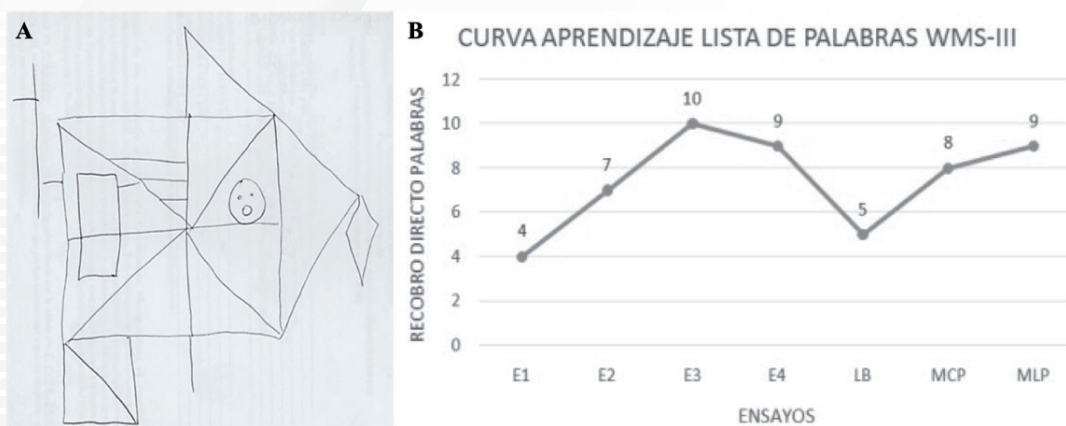


Figura 1. (A) Dibujo del paciente en la prueba de recobro de la Figura Compleja de Rey Osterrieth; (B) curva de aprendizaje y resultado de memoria de corto y largo plazo ante una lista de palabras de la prueba WMS-III.

Los resultados del desempeño en las subpruebas de lenguaje indican que el paciente fue capaz de comprender órdenes simples, pero presentó dificultades en

la denominación de palabras, así como un desempeño bajo en la comprensión de material verbal complejo. También se encontró que repetía correctamente pseudo-

palabras y palabras, pero tenía dificultad en la repetición de frases completas. En cuanto a sus habilidades metalingüísticas, el paciente mostró lectura fluida de pseudopalabras, palabras y frases completas; fue capaz de escribir correctamente pseudopalabras y palabras, pero presentó un desempeño por debajo de lo esperado en la escritura de un dictado de frases y en aritmética.

Los resultados de la subprueba de imágenes sobrepuestas que evalúa gnosia visual indicaron que el paciente tuvo un desempeño por encima de lo esperado, evidenciando un buen procesamiento de segregación visual figura-fondo. Respecto a la evaluación de praxias,

se encontró también un desempeño por encima de lo esperado en la subprueba orofonatoria, que indica una adecuada capacidad para comprender órdenes verbales y para articular diferentes sonidos. En construcciones complejas como la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Figura 2), mostró un desempeño esperado para su edad y nivel de escolaridad, el tiempo usado para realizar la tarea fue corto y el tamaño de la copia fue congruente con la figura original; sin embargo, en la prueba de diseño con cubos, que también permite evaluar las capacidades constructivas complejas en tres dimensiones, obtuvo una puntuación por debajo de lo esperado.

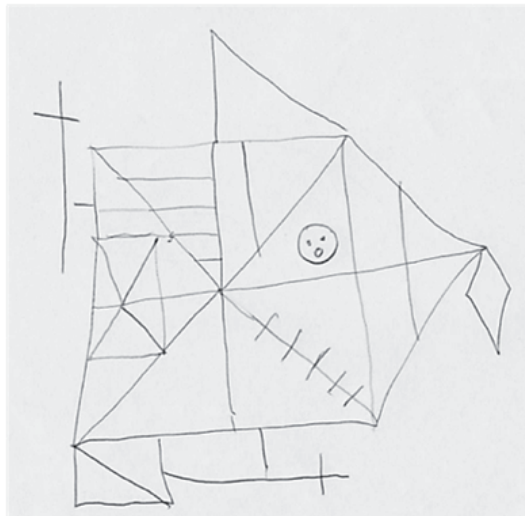


Figura 2. Dibujo del paciente en la prueba de Copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth.

Finalmente, en la evaluación de funciones ejecutivas el paciente mostró habilidad para realizar tareas de series motoras posturales; además, fue capaz de responder correctamente a una tarea de semejanzas en la que se relaciona un concepto con dos criterios diferentes, y mostró un desempeño dentro de lo esperado en la tarea de la Torre de Londres-Drexel, consistente con la organización y planeación que tuvo en la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Su fluidez verbal fonológica se encontró dentro de lo esperado en palabras que iniciaban con el fonema /A/; sin embargo, obtuvo baja puntuación en la denominación de palabras que iniciaban con el fonema /S/, así como en la denominación de animales y frutas durante la evaluación de fluidez verbal semántica.

En la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin el paciente mostró capacidad para establecer categorías sin fallas atencionales durante su ejecución; sin embargo, se evidenciaron más errores y errores perseverativos de lo esperado para su edad y nivel educativo. En el test de Stroop, el paciente evidenció dificultades para inhibir respuestas verbales automáticas, leyendo pocas palabras en el tiempo requerido.

Tabla 2. Resultados directos y transformados de la evaluación neuropsicológica del paciente

Dominio	Subdominio	Subprueba	PD	PA	PE
Atención	Atención Visual Sostenida	Trail Making Test (TMT) Forma A (Proyecto NEURONORMA)	56«	PE: 2	> 7
	Atención Visual Dividida	Trail Making Test (TMT) Forma B (Proyecto NEURONORMA)	1'55«	PE: 5	> 7
	Atención Visual Selectiva	Búsqueda de Símbolos (WAIS-III)	26	PE: 8	> 8
	Atención Auditiva Sostenida	Detección de Dígitos (NEUROPSI Atención y Memoria)	10	PN: 12	7-13
Memoria	Atención Audio Verbal	Dígitos directos (WAIS-III Proyecto NEURONORMA)	Span: 4	PE: 4	> 7
	Velocidad de Procesamiento	Dígito-Símbolo Claves (WAIS-III)	45	PE: 5	> 7
	Memoria Visoespacial	Cubos de Corsi Directo (Proyecto NEURONORMA)	Span: 6 Total: 9	PE: 11 PE: 11	> 7
	Memoria de Trabajo Visual	Cubos de Corsi Indirecto (Proyecto NEURONORMA)	Span: 5 Total: 8	PE: 8 PE: 9	> 7
	Memoria Visual	Rostros (Escala de Memoria Wechsler, WMS-III)	MCPI: 39 MLPII: 32	PE: 9 PE: 6	> 8
		Recobro Figura Rey-Osterrieth (Proyecto NEURONORMA)	21	PE: 10	> 7
	Memoria de Trabajo Verbal	Dígitos Indirectos (WAIS-III Proyecto NEURONORMA)	Span: 4	PE: 8	> 7
	Memoria Audio Verbal	Curva de Memoria (Escala de Memoria Wechsler, WMS-III)	Lista de Palabras 1 LPIA: 4 LPIRe: 30 LPPeAP: 5 LPICon1: -1 LPICon2: 1 Reconocimiento LPIRe: 9 LPIIRc: 23 LPIIPR: 100	PE: 6 PE: 4 PE: 12 PE: 12 PE: 7 PE: 8 PE: 7 PE: 13	> 8
			Memoria Lógica I-II (Escala de Memoria Wechsler, WMS-III)	MCPI: 32 MLPII: 14	PE: 7 PE: 5

Lenguaje	Denominación	Vocabulario K-BIT	51	Pc: 6	N/A*	
	Comprensión	Ejecución de Órdenes Simples (Test de Barcelona-R)	16	Pc: 95	30-70	
		Material Verbal Complejo (Test de Barcelona-R)	7	Pc: 5	30-70	
		Pseudopalabras (Test de Barcelona-R)	8	Pc: 95	30-70	
	Repetición	Palabras (Test de Barcelona-R)	10	Pc: 95	30-70	
		Frases (Test de Barcelona-R)	58	Pc: 5	30-70	
			Pseudopalabras (Test de Barcelona-R)	6	Pc: 95	30-70
	Lectura		Palabras (Test de Barcelona-R)	6	Pc: 95	30-70
			Frases (Test de Barcelona-R)	56	Pc: 95	30-70
			Pseudopalabras (Test de Barcelona-R)	6	Pc: 95	30-70
Escritura		Palabras (Test de Barcelona-R)	6	Pc: 95	30-70	
		Dictado de frases (Test de Barcelona-R)	10	Pc: 5	30-70	
	Cálculo	Aritmética (WAIS-III)	6	PE: 6	> 8	
Gnosias	Visual	Imágenes sobrepuestas (Test de Barcelona-R)	20	Pc: 95	30-70	
Praxias	Orofonatorias	Orofonatorias (Test de Barcelona-R)	20	Pc: 95	30-70	
	Constructivas complejas	Diseño con Cubos (WAIS-III)	28	PE: 7	> 8	
		Copia de la Figura Rey-Osterrieth (Proyecto NEURONORMA)	35	PE: 12	> 7	

Funciones Ejecutivas	Series motoras Posturales	Puño-palma-mano, tapping, alternancia gráfica y bucles gráficos (Test de Barcelona-R)	Mano derecha: 4 Mano izquierda: 4	Pc: 95	30-70
	Pensamiento abstracto y asociativo	Semejanzas (WAIS-III)	18	PE: 9	> 8
	Planeación y solución de problemas	Torre de Londres-Drexel (Proyecto NEURONORMA)	Total mov. Correctos: 2	PE: 8	> 7
			Total movimientos: 32	PE: 9	
			Total tiempo latencia: 28«	PE: 12	
			Total tiempo ejecución: 171«	PE: 10	
	Flexibilidad cognitiva	Test de Wisconsin 48 Cartas (Arango y Rivera, 2015)	Categorías Correctas: 3	Pc: 35	35
	Inhibición de respuesta	Test de Stroop (Golden, 2001)	Errores: 30	Pc: 10	50
			Errores perseverativos: 28	Pc: <5	40
			Color: 68	PT: 42	> 48
Palabra: 99			PT: 46		
Fluidez Verbal	Fluidez Semántica (Proyecto NEURONORMA)	Palabra-color: 29	PT: 34		
		Interferencia: -11.3	PT: 38		
		Animales: 14	PE: 4	> 7	
		Frutas: 7	PE: 2		
Fluidez Fonológica (Proyecto NEURONORMA)	Fluidez Fonológica (Proyecto NEURONORMA)	Letra A: 9	PE: 9	> 7	
		Letra S: 6	PE: 2		

Nota: LPIA: Recuerdo primer intento; LPIRe: Recuperación; LPPeAp: Curva de Aprendizaje; LPICon1: Contraste 1; LPICon 2: Contraste 2; LPIRe: Recuerdo; LPIIRc: Reconocimiento; LPIIPR: Porcentaje de retención; MCPI: Memoria de Corto Plazo; MLPII: Memoria de Largo Plazo; PA: Puntaje ajustado a edad y nivel de escolaridad; Pc: Percentil; PD: Puntaje directo obtenido por el paciente; PE: Puntuación escalar; PN: Puntuación Normalizada; PT: Puntuación T. (*) Los percentiles ajustados del K-BIT establecen categorías descriptivas y no puntajes esperados; la categoría descriptiva para el percentil ajustado al resultado del paciente indica desempeño bajo.

Discusión

Los resultados de este estudio presentan nueva evidencia sobre las funciones cognitivas de un adulto con síndrome de Morquio B que contribuyen con la comprensión de la historia natural poco conocida de esta enfermedad, ya que las investigaciones más frecuentes sobre evaluación neuropsicológica o comportamental en pacientes con MPS se han realizado en subtipos en los

que se ha encontrado compromiso neurológico significativo que deriva en deterioro de la capacidad cognitiva (i. e. MPS I-Hurler, II, III y VII, Shapiro et al., 2017).

Con base en el modelo de Horn y Catell (1967), que propone las capacidades de inteligencia cristalizada y fluida como indicadores de la aptitud intelectual, el paciente presenta un nivel de desarrollo menor en comparación con su grupo de referencia, que puede deberse a la falta de estimulación, a la progresión de la enfermedad

o su comorbilidad con otras enfermedades. Aunque a la fecha no existe evidencia de compromiso neurológico o capacidad intelectual significativamente disminuida en pacientes con síndrome de Morquio B (Arbisser et al., 1977; Ishii et al. 1995; van Gemund et al., 1983), se ha encontrado un número reducido de personas con deterioro neurológico y cognitivo cuando tienen diagnóstico de gangliosidosis GM1 y presentan síntomas del síndrome de Morquio B (Paschke et al., 2001; Santamaría et al., 2006; Caciotti et al., 2011). Esta comorbilidad es posible ya que las dos enfermedades surgen por mutaciones del gen *GLB1*, pero causando acumulaciones lisosomales en tejidos diferentes (i. e. en SNC para gangliosidosis GM1 y en huesos, cartílagos y córnea para el síndrome de Morquio B: Syed Haneef & Priya Doss, 2016), por lo cual es necesario el estudio genético en pacientes con síndrome de Morquio B para identificar la presencia aislada o conjunta de mutaciones de este gen, y la comprobación del sustrato neural en correlación con la función cognitiva y el comportamiento, semejante a lo descrito por Przybilla et al. (2019), quienes encontraron estructuras cerebrales comprometidas y su correlato conductual y cognitivo en el modelo animal de gangliosidosis GM1, pero no en el de Morquio B.

Las fallas en las tareas de atención visual sostenida y atención audioverbal que exige el mantenimiento del almacén fonológico para la resolución de la tarea y la baja velocidad de procesamiento de información pueden relacionarse con fallas en el span atencional del paciente. Aunque esta suposición también se vincula con el resultado encontrado en el primer ensayo de recobro de la prueba de memoria audioverbal, en la que el paciente logró recordar 4 palabras de 16 (indicador de span atencional corto), el desempeño en las tareas que evaluaron memoria visoespacial y memoria de trabajo verbal indicaron un span dentro de lo esperado; así pues, otras hipótesis deben considerarse. Por ejemplo, es probable que la carga cognitiva relacionada con el tipo o nivel de complejidad de los estímulos que componen estas subpruebas sea un factor importante para comprender los resultados de la evaluación.

La teoría de la carga cognitiva presupone que la capacidad de la memoria de trabajo depende, entre otras variables, de la naturaleza del material manipulado, y entiende la carga cognitiva como una exigencia impuesta

sobre el sistema cognitivo durante la realización de una tarea (Chang & Yang, 2010). De esta manera, la densidad, acumulación o elevado número de estímulos presentados en algunos de los subtest de atención aplicados al paciente pudieron exceder su capacidad de memoria de trabajo y afectar su desempeño. Por ejemplo, Berggren y Eimer (2018) encontraron que cuantos más ítems visuales no espaciales (i. e. formas de objetos)—debían retener los participantes en su memoria de trabajo, la eficiencia en la búsqueda selectiva de información era menor. En la revisión de Antonenko et al. (2010) se indicó que durante la realización de tareas de memoria de trabajo espacial y verbal la actividad alfa registrada en el EEG disminuyó cuando la tarea era sencilla, mientras que la actividad theta aumentaba a medida que aumenta la dificultad de las tareas. Schapkin et al. (2020) reportaron que el desempeño en tareas de memoria de trabajo con inhibición de estímulos irrelevantes disminuyó en conjunto con la potencia de las bandas delta, theta y beta. Además, estudios con resonancia magnética muestran que, durante la realización de tareas que implican atención y memoria de trabajo en condiciones de alta carga cognitiva, existe mayor activación de regiones como la corteza prefrontal dorsolateral (Newman, Just & Carpenter, 2002; Whelan, 2007). Así pues, valdría la pena evaluar la actividad electrofisiológica del paciente en relación con su desempeño en tareas de alta exigencia cognitiva para identificar si existen diferencias con los estudios mencionados.

Este supuesto también podría relacionarse con el bajo desempeño que presentó el paciente en algunas subpruebas de lenguaje, es decir, que las dificultades en este dominio podrían deberse a la complejidad del estímulo presentado (que aumentan la carga cognitiva). El análisis presentado por Tesak (1994), sobre los efectos de la carga cognitiva en tareas de lenguaje en pacientes afásicos, apunta a que, semejante a lo encontrado en el paciente del presente estudio, el éxito en las actividades más simples y la falla en las más complejas puede ser un problema computacional más que estructural (o de la condición de base de los pacientes).

Lo anterior sugiere que la falta de entrenamiento en el manejo de información de alta complejidad también es importante para entender la capacidad de usar información de alta exigencia cognitiva. Esto posicionaría a la educación formal como estrategia de estimulación

cognitiva, como se evidencia en un estudio en el que la conectividad funcional de algunas regiones cerebrales era mejor integrada, sugiriendo mayor plasticidad sináptica y transmisión de información en mujeres adultas sanas con más de 12 años de educación (Kim et al., 2015). Estos autores también señalaron una correlación positiva entre exposición a educación y cambios en el metabolismo regional y la conectividad cortical, lo cual permitiría plantear al proceso de escolarización como una oportunidad de entrenamiento en el manejo de información compleja.

La elevada carga cognitiva podría explicar también los resultados del paciente en la subprueba de aritmética, ya que respondió correctamente los primeros ítems, pero a partir del séptimo no respondió correctamente ninguno. Aunque no debe descartarse fatiga, baja motivación o ansiedad ante tareas de aritmética (Luttenberger, Wimmer & Paechter, 2018; Skagerlund, Östergren, Västfjäll & Träff, 2019). El que hayan sido incorrectas las respuestas de mayor complejidad también sugiere un efecto de la carga cognitiva asociada a la complejidad del estímulo. De hecho, Skagerlund et al. (2019) señalaron a varios autores quienes han sugerido que la sensación de ansiedad ante tareas matemáticas puede comprometer recursos cognitivos de la memoria de trabajo, afectando su ejecución; esto fortalece la hipótesis de la reducción del desempeño por el incremento de la carga cognitiva asociada a la tarea. Asimismo, dado que en la subprueba de diseño con cubos se encontraron dificultades para realizar las figuras de mayor complejidad (*i. e.* diseños 12, 13 y 14), pero no las figuras más simples, se refuerza la posibilidad de que las dificultades subyacentes encontradas en los dominios de atención, lenguaje y praxias se deban a la carga cognitiva provocada por la complejidad de los estímulos en las subpruebas indicadas.

Finalmente, los hallazgos sobre las funciones ejecutivas del paciente indican algunas dificultades para suprimir la interferencia de información no relevante, afectando la eficacia en la resolución de las tareas y disminuyendo el rendimiento, sin descartar la posibilidad de fallas en su capacidad de abstracción del problema, que coincidiría con lo señalado previamente acerca del desarrollo de razonamiento lógico no verbal en el paciente. Si bien estudios anteriores han sugerido que algunas funciones ejecutivas pueden tener un pico máximo

de desempeño en la adolescencia y luego declinar con la edad (Blakemore & Choudhury, 2006), la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, así como los errores de omisión y comisión suelen incrementar linealmente con los años (Tamm, Menon & Reiss, 2002). Lo anterior sugiere que el paciente muestra un retraso en el desarrollo de estas habilidades y es posible que su desescolarización haya reducido la oportunidad de estimular este dominio, como se evidenció en las participantes con altos niveles de escolarización, reportados por Kim et al. (2015), quienes presentaron mayor actividad metabólica en regiones frontales inferiores asociadas a procesamiento complejo y pensamiento abstracto característico de este dominio.-

En conclusión, el menor nivel de desarrollo en algunos subdominios neuropsicológicos encontrados en el paciente de este estudio sugiere que el correlato neurológico puede subyacer a las manifestaciones fenotípicas de la gangliosidosis GM1 con síntomas de Morquio B, y que podría intensificarse por la falta de estimulación cognitiva, dada la desescolarización y baja cantidad de actividades del paciente en su vida diaria. Se considera necesario en estudios futuros llevar a cabo estudios de neuroimagen en correlación con evaluaciones neuropsicológicas que den cuenta del panorama anatómico-funcional en pacientes con esta enfermedad, que carece de información genotípica, fenotípica y diagnóstica suficiente.

Agradecimientos

Al paciente y su familia, por su interés y voluntad para ser parte del proyecto de investigación del que hace parte esta evaluación neuropsicológica, y permitir la publicación del presente caso.

Referencias

- Alméciga-Díaz, Cj., Montaña, Am., Tomatsu, S., Barrera, La. (2010). Adenoassociated virus gene transfer on Morquio A: effect of promoters and sulfatase-modifying Factor 1. *The FEBS Journal*. 2010 277(17):3608-19.
- Antonenko, P., Paas, F., Grabner, R., & Van Gog, T. (2010). Using electroencephalography to measure cognitive load. *Educational Psychology Review*, 22(4),

- 425-438. <https://doi.org/10.1007/s10648-010-9130-y>
- Arango, J. C., & Rivera, D. (Eds.) (2015). *Neuropsicología en Colombia: datos normativos, estado actual y retos a futuro*. Manizales: Universidad Autónoma de Manizales.
- Arbisser, A. I., Donnelly, K. A., Scott, C. I., Di Ferrante, N., Singh, J., Stevenson, R. E., Aylesworth, A. S., & Howell, R. R. (1977). Morquio-like syndrome with B-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IVB. *American Journal of Medical genetics*, 1(2), 195-205. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320010205>
- Ato, M., López, J. J., & Benavente, A. (2013). Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *Anales de psicología*, 29(3), 1038-1059. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.29.3.178511>
- Berggren, N., & Eimer, M. (2018). Visual working memory load disrupts the space-based attentional guidance of target selection. *British Journal of Psychology*, 1-15. <https://doi.org/10.1111/bjop.12323>
- Blakemore, S. J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3-4), 296-312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Caciotti, A., Garman, S. C., Rivera-Colón, Y., Procopio, E., Catarzi, S., Ferri, L., ..., & Morrone, A. (2011). GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: An update on genetic alterations and clinical findings. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(7), 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.03.018>
- Callahan, J. W. (1999). Molecular basis of GM1 gangliosidosis and Morquio disease, type B. Structure-function studies of lysosomal β -galactosidase and the non-lysosomal β -galactosidase-like protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1455(2-3), 85-103. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(99\)00075-7](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(99)00075-7)
- Chang, C. C., & Yang, F. Y. (2010). Exploring the cognitive loads of high-school students as they learn concepts in web-based environments. *Computers & Education*, 55(2), 673-680. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2010.03.001>
- Colón, C., Álvarez, J. V., Castaño, C., Gutiérrez-Solana, L. G., Márquez, A. M., O'Callaghan, M., ..., & Couce, M. (2017). A selective screening program for the early detection of mucopolysaccharidosis: Results of the FIND project - a 2-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)*, 96(19): e6887. doi: 10.1097/MD.00000000000006887
- Coutinho, M., Lacerda, L., & Alves, S. (2012). Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. *Biochemistry Research International*, 1-16. doi: 10.1155/2012/471325
- Giugliani, R., Jackson, M., Skinner, S. J., Vimal, C. M., Fensom, A. H., Fahmy, N., Sjövall, A., & Benson, P. F. (1987). Progressive mental regression in siblings with Morquio disease Type B (mucopolysaccharidosis IV B). *Clinical Genetics*, 32, 313-325. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb03296.x
- Golden, C. J. (2001). *STROOP: Test de Colores y Palabras*. 3 Ed. Madrid: TEA Ediciones.
- Horn, J. L., & Catell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica*, 26, 107-129. [http://dx.doi.org/10.1016/0001-6918\(67\)90011-X](http://dx.doi.org/10.1016/0001-6918(67)90011-X)
- Ishii, N., Oohira, T., Oshima, A., Sakuraba, H., Endo, F., Matsuda, I., ..., & Suzuki, Y. (1995). Clinical and molecular analysis of a Japanese boy with Morquio B disease. *Clinical Genetics*, 48, 103-108. doi: 10.1111/j.1399-0004.1995.tb04065.x
- Kim, J., Chey, J., Kim, S. E., & Kim, H. (2015). The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. *Neuroscience Research*, 94, 50-61. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.12.009>
- Lei, H. L., Ye, J., Qiu, W. J., Zhang, H. W., Han, L. S., Wang, Y., & Gu, X. F. (2012). Beta-galactosidase deficiencies and novel GLB1 mutations in three Chinese patients with Morquio B disease or GM1 gangliosidosis. *World Journal of Pediatrics* 8(4), 359-362. doi: 10.1007/s12519-012-0382-0
- Luttenberger, S., Wimmer, S., & Paechter, M. (2018). Spotlight on math anxiety. *Psychology Research and Behavior Management*, 11, 311-322. doi: 10.2147/PRBM.S141421

- Newman, S. D., Just, M. A., & Carpenter, P. A. (2002). The synchronization of the human cortical working memory network. *NeuroImage*, *15*(4), 810-822. doi: 10.1006/nimg.2001.0997
- Paschke, E., Milos, I., Kreimer-Erlacher, H., Hoefler, G., Beck, M., Hoeltzenbein, M., ..., & Radeva, B. (2001). Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B. *Human Genetics*, *109*(2), 459-166. doi: 10.1007/s004390100570
- Politei, J., Schenonea, A., Guelbertb, N., Fainboimc, A., & Szlagoa, M. (2015). Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Archivos Argentinos de Pediatría*, *113*(04), 359- 364. doi:10.5546/aap.2015.359
- Przybilla, M. J., Ou, L., Tabaran, A., Jiang, X., Sidhu, R., Kell, P., Ory, D. S., O'Sullivan, M. G., & Whitley, C. B. (2019). Comprehensive behavioral and biochemical outcomes of novel murine models of GM1-gangliosidosis and Morquio syndrome type B. *Molecular Genetics and Metabolism*, *126*(2), 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.002>
- Roussos, A. J. (2007). El diseño de caso único en investigación en psicología clínica. Un vínculo entre la investigación y la práctica clínica. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, *XVI*(3), 261-270.
- Santamaría, R., Chabás, A., Coll, M. J., Miranda, C. S., Vilageliu, L., & Grinberg, D. (2006). Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: Possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies. *Human Mutation*, *27*(10), 1-11. doi: 10.1002/humu.9451
- Shapiro, E. G., Escolar, M. L., Delaney, K. A., & Mitchell, J. J. (2017). Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*, *122*, 8-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.007>
- Schapkin, S. A., Raggatz, J., Hillmert, M., & Böckelmann, I. (2020). EEG correlates of cognitive load in a multiple choice reaction task. *Acta neurobiologica experimentalis*, *80*(1), 76. doi: 10.21307/ane-2020-008
- Sheth, J. J., Sheth, F. J., & Bhattacharya, R. (2002). Morquio-B Syndrome (MPS-IV B) associated with Galactosidase Deficiency in Two Siblings. *Indian Journal of Pediatrics*, *69*, 109-111. doi: 10.1007/bf02723790
- Skagerlund, K., Östergren, R., Västfjäll, D., & Träff, U. (2019). How does mathematics anxiety impair mathematical abilities? Investigating the link between math anxiety, working memory, and number processing. *PLoS ONE* *14*(1): e0211283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211283>
- Sohn, Y. B., Park, H. D., Park, S. W., Kim, S. H., Cho, S. Y., Ko, A. R., ..., & Jin, D. K. (2012). A Korean Patient with Morquio B disease with a novel c.13_14insA mutation in the GLB1 gene. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *42*(1), 89-93.
- Suárez, J., Bello, A., Vargas, M., & Contreras, G. (2013). Caracterización clínica, estudios genéticos, y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo IV A. *Médicas UIS*, *26*(2), 43-50.
- Suárez-Guerrero, J. L., Gómez Higuera, P. J., Arias Flórez, J. S., & Contreras-García, G. A. (2016). Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*, *87*(4), 295-304. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>
- Syed Haneef, S. A., & Priya Doss, C. G. (2016). Chapter 8: Personalized pharmacoperones for lysosomal storage disorder: Approach for next-generation treatment. En Rossen, D. (Ed.), *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology (Personalized Medicine, Volume 102)*. Oxford: Academic Press.
- Tamm, L., Menon, V., & Reiss, L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*(10), 1231-1238. doi: 10.1097/00004583-200210000-00013
- Tesak, J. (1994). Cognitive load and the processing of grammatical items. *Journal of Neurolinguistics*, *8*(1), 43-48. [https://doi.org/10.1016/0911-6044\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0911-6044(94)90005-1)

- van Gemund, J. J., Giesberts, M. A., Eerdmans, R. F., Blom, W., & Kleijer, W. J. (1983). Morquio-B disease, spondyloepiphyseal dysplasia associated with acid beta-galactosidase deficiency. Report of three cases in one family. *Human Genetics*, *64*(1), 50-54. doi: 10.1007/bf00289478
- Whelan, R. R. (2007). Neuroimaging of cognitive load in instructional multimedia. *Educational Research Review*, *2*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.edurev.2006.11.001>