

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO ATÍPICO EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Atypical Neuropsychological profile in a patient with Johanson-Blizzard Syndrome

Perfil neuropsicológico atípico em paciente com Síndrome de Johanson-Blizzard

RECIBIDO: 18 abril 2022 ACEPTADO: 30 octubre 2022

Razón-Hernández Karla Cristina^{1,2,3} Prieto-Corona Belén¹ Yáñez-Téllez Guillermina¹ Mendoza-Meléndez Miguel Ángel^{4,5,6} Cantallano-García Diana Michelle⁷ Serrano-Juárez Carlos Alberto^{1*}

¹ Laboratorio de Neurometría, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Av. de los Barrios Número 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. De México, México, CP 54090. bemapado@gmail.com (P-C B.); neuropsicologia.unam.iztacala@gmail.com (Y-T G.); serranojcarlosa@comunidad.unam.mx (S-J C.).² Laboratorio de Neurociencias, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México 04530, México. (neuroenlace@hotmail.com) ³ Programa de Maestría y Doctorado en Psicología, Neurociencias de la Conducta, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Ciudad de México. (karcrisrazon@gmail.com). ⁴ Program on Science, Technology and Society, CINVESTAV-IPN, Mexico City, Mexico. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, México D.F. Código Postal 07360. Program on Science, Technology and Society, Cinvestav-IPN, Aptdo. Postal 14-749, Mexico City, Mexico. (mmendozam@cinvestav.mx) ⁵ Research Department, Military Central Hospital (Ministry of National Defense of Mexico-SEDENA), Mexico City 11200, Mexico. (miguelangelmag@hotmail.com). ⁶ Psychology Faculty, Neurosciences of Behavior Area. National Autonomous University of Mexico, Avenida Universidad 3000, Colonia Copilco Universidad. Alcaldía de Coyoacan, ZP 04510, Mexico City, Mexico. (miguelangelmag@comunidad.unam.mx). Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", UMAE Centro Médico Nacionl "Siglo XXI", IMSS, CDMX, México. (dianamichelle42@gmail.com).

RESUMEN

El Síndrome de Johanson-Blizzard (SJB) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva del grupo de las displasias ectodérmicas. Es el resultado de una anomalía en el gen *UBR1*. Este síndrome tiene características clínicas particulares como aplasia o hipoplasia de las alas nasales, hipotiroidismo, insuficiencia pancreática exógena, sordera y baja estatura. Sin embargo, existen pocos reportes relacionados con las características neuropsicológicas en este síndrome, describiendo a menudo discapacidad intelectual, aunque en algunos casos también se ha encontrado un desarrollo normal. El objetivo de este trabajo fue describir el perfil neuropsicológico de un adolescente con SJB. A diferencia de lo reportado en la literatura, el paciente evaluado presentó un CI dentro del rango normal, mientras que se observaron algunas debilidades en habilidades académicas como comprensión, ortografía, expresión escrita, sentido numérico y razonamiento matemático. Sus padres también informaron de desventajas académicas. Estas deficiencias académicas se asociaron con la presencia del síndrome debido a que no se documentaron otros factores de riesgo. En conclusión, este perfil con discapacidades menores podría ser consistente con lo reportado en otras enfermedades genéticas, donde la severidad de la discapacidad depende del grado de anormalidad genética.

Palabras Clave: Johanson-Blizzard; neuropsicología; genética; Perfil neuropsicológico, neurología.

Keywords: Johanson-Blizzard; neuropsychology; genetics; Cognitive profile, neurology.

Palavras-chave: Johanson-Blizzard; neuropsicologia; genética; perfil cognitivo; neurologia.

Correspondencia: Serrano-Juárez, Carlos Alberto: Laboratorio de Neurometría, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Ciudad de México, México. Av. de los Barrios Número 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. De México, México, CP 54090. serranojcarlosa@comunidad.unam.mx



ABSTRACT

Johanson-Blizzard Syndrome (JBS) is an autosomal recessive hereditary disease of the group of ectodermal dysplasias. It is the result of an abnormality in the *UBR1* gene. This syndrome has clinical characteristics such as aplasia or hypoplasia of the nasal wings, hypothyroidism, exogenous pancreatic insufficiency, deafness and short stature. However, there are few reports related with the neuropsychological characteristics in this syndrome, often describing intellectual disability, although in some cases a normal development also has been founded. The objective of this work was to describe the neuropsychological profile of an adolescent with JBS. Unlike what is reported in the literature, the evaluated patient presented an IQ within the normal range, whereas some weaknesses in academic skills as comprehension, spelling, written expression, number sense and mathematical reasoning were observed. Academic disadvantages also were reported by his parents. These academic deficiencies were associated with the presence of the syndrome due to no other risk factors were documented. In conclusion, this profile with minor disabilities could be consistent with what has been reported in other genetic diseases, where the severity of the disability depends on the degree of genetic abnormality.

RESUMO

A Síndrome de Johanson-Blizzard (SJB) é uma doença hereditária autossômica recessiva do grupo das displasias ectodérmicas. É o resultado de uma anormalidade no gene *UBR1*. Essa síndrome apresenta características clínicas particulares, como aplasia ou hipoplasia das asas nasais, hipotireoidismo, insuficiência pancreática exógena, surdez e baixa estatura. No entanto, existem poucos relatos relacionados às características neuropsicológicas dessa síndrome, descrevendo uma deficiência intelectual frequente, embora em alguns casos também tenha sido encontrado desenvolvimento normal. O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil neuropsicológico de um adolescente com SJB. Diferentemente do que é relatado na literatura, o paciente avaliado apresentou CI dentro da normalidade, enquanto algumas fragilidades foram observadas em habilidades acadêmicas como compreensão, ortografia, expressão escrita, senso numérico e raciocínio matemático. Seus pais também relataram desvantagens acadêmicas. Essas deficiências acadêmicas foram associadas à presença da síndrome porque outros fatores de risco não foram documentados. Em conclusão, este perfil de deficiências menores pode ser consistente com o que tem sido relatado em outras doenças genéticas, onde a gravidade da deficiência depende do grau de anormalidade genética.

Introducción

El Síndrome de Johanson-Blizzard (SJB) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva del grupo de las displasias ectodérmicas (Ramos et al., 2010; Zenker et al., 2005), presenta una incidencia de uno por cada 250,000 recién nacidos (Zenker et al., 2006), y hasta el año 2013 se habían descrito alrededor de 100 casos en el mundo (Nájera-Villagrana et al., 2014). Mediante estudios moleculares, se ha identificado que el SJB es el resultado de eliminaciones o duplicaciones de uno o varios exones en el gen *UBR1* (Sukalo et al., 2017), con locus 15q15.2, el cual es fundamental para la codificación de una ligasa de ubiquitina E3 de la vía de la regla del extremo N (Rezaei et al., 2011; Zenker et al., 2005, 2006). El gen *UBR1* se ha relacionado con alteraciones en diferentes órganos. Las mutaciones del gen *UBR1* implica distintas manifestaciones clínicas que varían en grado entre los pacientes, como defectos del cuero cabelludo, retraso de erupciones dentales, atresia maxilar (Barroso et al., 2010), aplasia de las alas nasales, insuficiencia pancreática exocrina congénita causada por deficiencias enzimáticas (Hurst & Baraitser, 1989; Nájera-Villagrana et al., 2014; Schussheim et al., 1976), anomalías anorectales, hipoacusia o pérdida auditiva neurosensorial severa con función vestibular ausente y oído interno estructuralmente normal (Hurst & Baraitser, 1989; Schussheim et al., 1976), pérdida de la respuesta de secreción de glucagón a la hipoglucemia (Takahashi et al., 2004), hipotiroidismo, malformaciones genitourinarias, microcefalia, malformaciones cardíacas y en el área cognoscitiva, discapacidad intelectual (Prater & D'Addio, 2002).

Los pocos antecedentes que hay sobre las características cognoscitivas de los pacientes con SJB refieren un coeficiente del desarrollo en el rango normal durante la infancia. Un estudio longitudinal encontró que un infante evaluado a la edad de 22 meses mostró dificultades en las habilidades motoras y retraso en el desarrollo del lenguaje, pero cuando fue evaluado a los 32 meses con el inventario de Desarrollo Infantil de Minnesota el paciente obtuvo un coeficiente de desarrollo de 29 meses, y a la edad de 37 meses presentó un coeficiente dentro del rango normal. De acuerdo con este mismo estudio, otro paciente evaluado con Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley, evidenció que un infante evaluado a la edad de 7 meses, presentó una

edad de desarrollo mental entre 5.8-6.5 meses, a los 15 meses de 12.9-14.6 meses, y a los 20 meses de 19.7 meses, con un lenguaje receptivo y signos expresivos dentro del rango normal (Moeschler & Lubinsky, 1985).

En contraparte, otros estudios han descrito que la discapacidad intelectual resulta evidente en los pacientes durante el desarrollo. En un estudio en que se evaluó a 3 pacientes, los infantes obtuvieron un coeficiente intelectual por debajo de su grupo normativo a las edades de 2 años con 9 meses y 12 años con 11 meses (Johanson & Blizzard, 1971). Incluso, un paciente evaluado con la escala adaptativa de Vineland, a la edad de 29 años obtuvo un coeficiente correspondiente a una edad adaptativa de 4 años, 5 meses y discapacidad intelectual de gravedad leve (CI=60) (Prater & D'Addio, 2002).

Los hallazgos presentados anteriormente, se pueden explicar con lo reportado anatómicamente durante el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Daentl et al. (1979) realizaron un estudio postmortem en un paciente con SJB a la edad de ocho años, encontraron una alteración en la migración neuronal de las capas corticales, con un patrón columnar perpendicular hacia la superficie, neuronas gigantes presentadas ocasionalmente, y una marcada exageración de los espacios de contracción perivascular y pericelular, especialmente alrededor de las células gliales. En otras estructuras se presentó necrosis isquémica aguda, específicamente en el cuerno de Ammon, núcleos subtalámicos, núcleos del IV par craneal, oliva inferior, núcleo dentado y cerebelo.

Con la poca información sobre los procesos cognoscitivos en pacientes con SJB y los hallazgos tan variables, resulta necesario aportar más evidencias sobre las fortalezas y debilidades cognoscitivas en estos pacientes, para en un futuro proponer intervenciones cognoscitivas para mejorar su calidad de vida. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue describir el perfil neuropsicológico de un paciente adolescente con SJB.

Presentación del caso clínico

Se presenta el caso de LO que es un adolescente con diagnóstico de SJB. En la **tabla 1** se muestran las características sociodemográficas del paciente. La madre presentó amenaza de aborto durante todo el periodo de gestación (9 meses). No se reportan antecedentes prenatales adicionales de relevancia. Al nacer, LO presentó adecuado peso (2.8kg) y talla (48cm); su calificación APGAR fue 8/9. Respecto a los hitos del desarrollo motor, presentó sostén cefálico a los 3-4 meses aproximadamente, sedestación a los 6-7 meses, bipedestación al año y caminó al año y medio. A los cuatro años presentó hipoacusia superficial izquierda de tipo conductivo que fue tratada con colocación de tubo de ventilación por adenoamigdalectomía y además le realizaron la perforación de los lagrimales que presentaban obstrucción. En el seguimiento, un estudio audiológico reportó audición normal y timpanometría con curvaturas A de Jerger. A la edad de seis años se confirmó el diagnóstico del SJB con cariotipo, donde se evidenció la mutación en el gen *UBR1* con locus 15q15.2, dicho diagnóstico también se identificó por la presencia de características fenotípicas del síndrome (aplasia lagrimal, forma de la nariz, hipoplasia de los dientes deciduales, manchas café con leche e insuficiencia pancreática, ver **tabla 2** un resumen de las características clínicas de LO en comparación con las descritas en la literatura). A los siete años LO dejó de tomar enzimas pancreáticas (administradas durante un año aproximadamente) debido a que comenzó a presentar una adecuada producción de estas. Asistió a terapia de lenguaje durante 2 años (de los 4 a los 6 años) aproximadamente donde mostró avances moderados. En el año 2021, presentó una convulsión en vigilia con aparente dolor abdominal, pérdida de conciencia, aparente crisis tónico clónico-generalizada y supravversión de la mirada, con dos minutos de duración y periodo postictal de 30 min. Se le administró fenitoína 100mg/Kg/día, durante cuatro meses. Dentro del ámbito académico, se ha reportado que LO presenta dificultades para comprender los temas de la escuela, así como problemas relacionados con la lectura y escritura, estrés, necesidad de ayuda y repetición continua para entender la información brindada.

Tabla 1.
Características Sociodemográficas de LO

Género	Masculino
Edad	12 años, 11 meses
Diagnóstico Médico	Síndrome de Johanson Blizzard
Escolaridad	Secundaria
Lengua Materna	Español
Lugar de Nacimiento	México

Tabla 2.

Características Clínicas reportadas en el SJB y características clínicas presentes en LO

Manifestaciones Clínicas del Síndrome

(Barroso et al., 2010; Hurst & Baraitser, 1989; Nájera-Villagrana et al., 2014; Schussheim et al., 1976; Takahashi et al., 2004).

Manifestaciones Clínicas en LO

-Mutaciones en el gen <i>UBR1</i>	-Mutaciones en el gen <i>UBR1</i>
-Defectos en el cuero cabelludo	-Aplasia lagrimal
-Erupciones dentales	-Aplasia de las alas nasales
-Aplasia de las alas nasales	-Hipoplasia de los dientes deciduales
-Insuficiencia pancreática exocrina congénita	-Manchas café con leche
-Anormalidades anorectales	-Insuficiencia pancreática
-Sordera o hipoacusia	-Hipoacusia
-Hipotiroidismo	
-Malformaciones genitourinarias	
-Microcefalia	
-Estatura baja	
-Malformaciones cardíacas	
-Discapacidad Intelectual	

A los padres de LO se le dio a firmar un consentimiento informado apegado a la declaración de Helsinki, posteriormente se realizó la evaluación neuropsicológica a distancia debido a la restricción sanitaria por SARS-COV-2. La batería neuropsicológica incluyó la aplicación de la Escala de Inteligencia para Niños y Adolescentes -WISC-IV- (Weschler, 2005), que proporciona varios índices y una puntuación compuesta que representa el Coeficiente Intelectual Total (CIT). Para la evaluación de las habilidades académicas se aplicó la Batería Neuropsicológica para la Evaluación de los Trastornos del Aprendizaje -BANETA- (Yáñez & Prieto, 2013), y para evaluar la conducta se aplicó la Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes (DuPaul, 2018).

En la **tabla 3** se puede observar que el perfil cognoscitivo de LO se caracterizó por presentar la mayor parte de las puntuaciones dentro del rango normal. Aunque su puntuación de coeficiente intelectual no fue interpretable por la gran diferencia entre las puntuaciones que lo componen, se pudo obtener el Índice General Cognitivo que se interpreta como normal, este índice se obtuvo a partir de los Índices de Comprensión Verbal (ICV) y Razonamiento Perceptual (IRP). Respecto al desempeño en las subpruebas dentro de cada índice, los resultados fueron unitarios, ya que no se calcularon diferencias mayores a 5 puntos. Lo anterior indica que las habilidades de comprensión verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y razonamiento perceptual se han desarrollado hasta el momento de manera homogénea (Flanagan & Kaufman, 2009). El Índice de Velocidad de Procesamiento que representa la habilidad para realizar con rapidez tareas sencillas de organización fue el más deficiente con respecto al Índice de Comprensión Verbal, Índice de Memoria de Trabajo y el Índice de Razonamiento Perceptual.

Tabla 3.

Resultados de LO en la evaluación neuropsicológica

Dominio	Prueba	Escala/subtest	Percentil	Puntuación índice	Interpretación clínica
Inteligencia	WISC-IV	Índice de Comprensión Verbal	-	104	Promedio
		Índice de Razonamiento Perceptual	-	98	Promedio
		Índice de Memoria de Trabajo	-	97	Promedio
		Índice de Velocidad de Procesamiento*	-	70	Límite
		Índice de Capacidad General	55	102	Promedio

Habilidades académicas	BANETA			
	<i>ATENCIÓN</i>			
	Aciertos (A)	100	-	Muy alto
	Errores de omisión (E)	100	-	Muy alto
	Errores de comisión (E)	100	-	Muy alto
	<i>CONCIENCIA FONOLÓGICA</i>			
	Discriminación fonológica (A)*	10	-	Bajo
	Segmentación de palabras (A)	60	-	Promedio alto
	Categorización fonémica (A)*	10	-	Bajo
	Síntesis de fonemas (A)*	10	-	Bajo
	Análisis de palabras (A)*	20	-	Bajo
	Denominación Serial Rápida Dígitos	30	-	Promedio bajo
	Denominación Serial Rápida Letras (T)	90	-	Muy alto
	Denominación Serial Rápida Colores (T)	70	-	Promedio alto
	Denominación Serial Rápida Figuras (T)	60	-	Promedio alto
	Denominación Serial Rápida (E)	60	-	Promedio alto
	<i>LENGUAJE</i>			
	Repetición (A)	100	-	Muy alto
	Comprensión de órdenes (A)*	20	-	Bajo
	Comprensión de historias (A)*	10	-	Bajo
	<i>LECTURA</i>			
	Palabras frecuentes (T)	60	-	Promedio alto
	as infrecuentes (T)	70	-	Promedio alto
	Pseudopalabras (T)	90	-	Muy alto
	Pseudohomófonas (T)	100	-	Muy alto
	Total de Aciertos (A)	90	-	Muy alto
	Comprensión de órdenes escritas (A)*	20	-	Bajo
	Comprensión de Textos (A)*	20	-	Bajo
	<i>GRAMÁTICA</i>			
	Inconcordancias gramaticales (A)*	10	-	Bajo
	Construcción de enunciados	40	-	Promedio bajo
	<i>ESCRITURA</i>			
	Dictado de Palabras frecuentes (T)	50	-	Promedio alto
	Dictado de Palabras infrecuentes (T)	60	-	Promedio alto
	Dictado de Pseudopalabras (T)	40	-	Promedio bajo
	Total de palabras (A)	50	-	Promedio alto
	Dictado de párrafo (A)	70	-	Promedio alto
	Narración escrita (A)*	10	-	Bajo
	<i>CÁLCULO</i>			
	Dictado de números (A)	30	-	Promedio bajo
	Denominación escrita (A)	50	-	Promedio alto
	Series numéricas (A)	60	-	Promedio alto
	Comparación de números (A)	60	-	Promedio alto
	Operaciones orales (A)	60	-	Promedio alto
	Operaciones impresas (A)*	20	-	Bajo
	Operaciones dictadas (A)*	20	-	Bajo

	Problemas aritméticos (A)*	20	-	Bajo
	<i>PERCEPCIÓN</i>			
	Letras y números invertidos (A)	70	-	Promedio alto
	<i>MEMORIA</i>			
	Dígitos orden directo (A)*	10	-	Bajo
	Dígitos orden inverso (A)	30	-	Promedio bajo
	Consonantes (A)	40	-	Promedio bajo
	Oraciones (A)	80	-	Promedio alto
	Matrices visuales (A)	30	-	Promedio bajo
	Recuerdo libre (A)	30	-	Promedio bajo
	Recuerdo con clave semántica (A)*	20	-	Bajo
	<hr/>			
	<i>TDAH-5</i>			
	<i>HOGAR</i>			
	Inatención	85	-	Clínicamente significativa
	Hiperactividad	85	-	Clínicamente significativa
	Total	92	-	Clínicamente significativa
Conducta	Deterioro	3 áreas significativas	-	-
	<hr/>			
	<i>ESCUELA</i>			
	Inatención	50	-	Sin significancia clínica
	Hiperactividad	50	-	Sin significancia clínica
	Total	50	-	Sin significancia clínica
	Deterioro	Ningún área significativa	-	-

Nota: *Límite a bajo; A = Aciertos; T = Tiempo de ejecución; E = Errores. WISC-IV: ≥ 90 = muy alto; 80 a 89 = promedio bajo; 70 a 79 = límite y 69 o menos = extremadamente bajo. BANETA: 10 a 29 = bajo; 30 a 49 = promedio bajo; 50 a 69 = promedio; 70 a 89 = alto; 90 a 100 = muy alto.

Adicionalmente, durante la evaluación se encontró que la memoria a largo plazo semántica, episódica y procedimental fueron adecuadas, ya que LO fue capaz de evocar sucesos de su vida y la de las personas cercanas a él, así como información general y académica previamente aprendida de acuerdo con los subtests de vocabulario y comprensión del WISC IV. LO presentó dificultades en el proceso de evocación, pero no de codificación y almacenamiento ya que al narrarle historias y posteriormente realizar preguntas sobre su contenido recordó aspectos específicos pertenecientes a la misma. Logró repetir de manera inmediata frases de hasta 14 palabras sin errores. En las tareas de memoria visual de figuras incompletas y conceptos con dibujos demostró un desempeño promedio. Durante la aplicación del WISC, en el subtest de comprensión se encontró que la capacidad de abstracción y juicio social se encontraron preservados y su automonitoreo estaba dentro del promedio para su edad, al menos tal y como es evaluado durante la aplicación de todas las subpruebas.

Los resultados obtenidos en la BANETA, muestran que, el desempeño general de LO se ubica dentro del rango Promedio y Alto; sin embargo, en las tareas de conciencia fonológica sus puntuaciones fueron bajas, así como en comprensión de historias tanto en forma oral como escrita, narración escrita, operaciones impresas, dictadas, problemas aritméticos, dígitos en orden directo y recuerdo semántico.

Conductualmente, con la escala TDAH-5, se encontraron puntuaciones clínicamente significativas para TDAH en el cuestionario del hogar, más no en el de la escuela.

Discusión y conclusión

El paciente LO presentó una capacidad cognitiva general dentro del rango normal, lo cual es consistente con lo reportado por Moeschler y Lubinsky (1985). No obstante, el perfil cognitivo de este paciente es diferente al perfil cognitivo reportado en la literatura en pacientes con SJB (Johanson & Blizzard, 1971; Prater & D'Addio, 2002) que describen que en los pacientes con SJB la discapacidad intelectual resulta evidente durante el desarrollo. Esta inconsistencia en la literatura puede documentar una variabilidad intelectual que puede ir desde la discapacidad intelectual hasta la normalidad y podría ser un indicador de variaciones genéticas y las consecuentes anomalías estructurales en el SNC presentadas en cada individuo, lo cual podría explicar las diferencias encontradas en el caso de LO. Es de destacarse la discrepancia importante del Índice de Velocidad de Procesamiento con respecto a los puntajes promedio en el resto de los índices, encontrándose dos desviaciones estándar por debajo del promedio.

Se ha considerado que la velocidad de procesamiento es uno de los principales hallazgos tanto en enfermedades neurológicas como en los trastornos del neurodesarrollo (Kramer et al., 2020), por lo que podría estar indicando una posible anomalía neurológica en LO. La velocidad de procesamiento se ha relacionado con la automatización de los procesos y un estado de preparación para la respuesta, relacionada con los circuitos premotores y prefrontales (Mostofsky & Simmonds, 2008). Por otra parte, en las tareas relacionadas con la adquisición de aprendizaje escolar, LO obtuvo un desempeño por debajo de lo esperado para el grupo normativo al que pertenece en algunos de los dominios evaluados como, la discriminación fonológica, categorización y síntesis de fonemas, comprensión oral y escrita, narración escrita, solución de operaciones y problemas aritméticos.

Los hallazgos neuropsicológicos de LO indican que presenta características del Trastorno específico de aprendizaje con dificultades en escritura y matemáticas que pueden ser secundarias al Síndrome de Johanson-Blizzard. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM 5 (2014), en el Trastorno Específico del Aprendizaje existen: dificultades en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas, evidenciado por la presencia de dificultades en la comprensión, ortografía, expresión escrita, sentido numérico y en el razonamiento matemático; las aptitudes académicas están por debajo de lo esperado para la edad cronológica del individuo e interfiere con el rendimiento académico; las dificultades de aprendizaje comienzan en la edad escolar, pero pueden no manifestarse totalmente, hasta que, las demandas de las aptitudes académicas afectadas superan las capacidades limitadas del individuo (APA, 2014). Los resultados obtenidos sobre la presencia del Trastorno Específico del Aprendizaje, es un hallazgo importante dentro del ámbito clínico, ya que hasta el momento no hay estudios reportados con respecto a las dificultades en el aprendizaje en pacientes con el síndrome. Adicionalmente, en la evaluación de la memoria, el paciente presentó dificultades en el proceso de evocación libre semántica, más no en codificación y almacenamiento, por lo que dichas características pudieran tener una consecuencia negativa con su desempeño académico.

En conclusión, el presente estudio revela que la presencia de discapacidad intelectual, podría no ser una característica del perfil neuropsicológico de todos los pacientes con SJB. No obstante, los pacientes pueden tener fortalezas y debilidades en el aprendizaje que se hacen evidentes durante el desarrollo. El presente trabajo aporta más información sobre el perfil cognoscitivo de un paciente con SJB durante el periodo escolar y fortalece el punto de vista de que la discapacidad intelectual no es un sello de este síndrome, lo cual hasta el momento ha sido un tema en discusión. Dada la variabilidad cognoscitiva hasta el momento documentada en pacientes con este síndrome, es necesario seguir acumulando evidencia de más pacientes, con evaluaciones más exhaustivas para clarificar el perfil neuropsicológico en los distintos grupos etarios, para poder llevar a cabo estrategias de intervención individualizadas que ayuden a los pacientes y a sus familias a tener mejor calidad de vida.

Hasta el momento, existe una inconsistencia en la literatura y se ha documentado una variabilidad intelectual, que puede ir desde la discapacidad intelectual hasta la normalidad en los pacientes que presentan SJB. Respecto a la evaluación de otros procesos cognoscitivos (aprendizaje, memoria, velocidad de procesamiento, habilidades académicas, etc.), en esta condición aún es escasa. En el presente estudio, se describen los hallazgos más relevantes respecto al perfil neuropsicológico en un paciente con SJB, encontrando un CI dentro del rango normal, y algunas debilidades en habilidades académicas como comprensión, ortografía, expresión escrita, sentido numérico y razonamiento matemático. Por tanto, la lectura y consulta de este estudio de caso permite conocer que aunque un paciente tenga un diagnóstico médico específico, el perfil cognitivo no tiene que ser igual para todos los pacientes con ese diagnóstico, infiriéndose que existen diferentes factores como el genético y el medio ambiente que influyen en qué cada paciente tenga un perfil cognitivo diferente, esto es importante porque clínicamente nos permite proponer intervenciones cognoscitivas específicas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Agradecimiento: CONACYT CVU 917519, Programa de Posgrado de Maestría y Doctorado en Psicología, Neurociencias de la Conducta, de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

ORCID Autores

Mendoza-Meléndez Miguel Ángel: 0000-0001-7522-5237

Serrano-Juárez Carlos Alberto: 0000-0003-0824-8820

REFERENCIAS

- Association, A. P. (2014). *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-5®*.
- Barroso, K. M. A., Leite, D. F. B., Alves, P. M., de Medeiros, P. F. V., & Godoy, G. P. (2010). Johanson-Blizzard syndrome—A case study of oral and systemic manifestations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*, 5(4), 180–182.
- Daentl, D. L., Frías, J. L., Gilbert, E. F., & Opitz, J. M. (1979). The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *American Journal of Medical Genetics*, 3(2), 129–135. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320030203>
- Flanagan, D. P., & Kaufman, A. S. (2009). Claves para la evaluación con WISC-IV. Editorial El Manual Moderno.
- Hurst, J. A., & Baraitser, M. (1989). Johanson-Blizzard syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 26(1), 45–48. <https://doi.org/10.1136/jmg.26.1.45>
- Johanson, A., & Blizzard, R. (1971). A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *The Journal of Pediatrics*, 79(6), 982–987. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(71\)80194-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(71)80194-4)
- Kramer, E., Koo, B., Restrepo, A., Koyama, M., Neuhaus, R., Pugh, K., Andreotti, C., & Milham, M. (2020). Diagnostic Associations of Processing Speed in a Transdiagnostic, Pediatric Sample. *Scientific Reports*, 10(1), 10114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66892-z>
- Moeschler, J. B., & Lubinsky, M. S. (1985). Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *American Journal of Medical Genetics*, 22(1), 69–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320220107>
- Mostofsky, S. H., & Simmonds, D. J. (2008). Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(5), 751–761. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20500>
- Nájera-Villagrana, S. M., Reyes-Caden, A., & León-Hernández, A. (2014). Síndrome de Johanson-Blizzard: Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica de México*, 35(3), 212–217.
- Prater, J. F., & D'Addio, K. (2002). Johanson-Blizzard syndrome—a case study, behavioral manifestations, and successful treatment strategies. *Biological Psychiatry*, 51(6), 515–517. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01337-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01337-3)
- Ramos, S., Ramos, H. F., Ramos, R. F., Peixoto, C. A. M., & Ramos, B. F. (2010). Johanson-Blizzard syndrome. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(6), 794. <https://doi.org/10.1590/s1808-86942010000600020>
- Rezaei, N., Sabbaghian, M., Liu, Z., & Zenker, M. (2011). Eponym: Johanson-Blizzard syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 170(2), 179–183. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1240-5>
- Schussheim, A., Choi, S. J., & Silverberg, M. (1976). Exocrine pancreatic insufficiency with congenital anomalies. *The Journal of Pediatrics*, 89(5), 782–784. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(76\)80806-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(76)80806-2)
- Sukalo, M., Schäfflein, E., Schanze, I., Everman, D. B., Rezaei, N., Argente, J., Lorda-Sanchez, I., Deshpande, C., Takahashi, T., Kleger, A., & Zenker, M. (2017). Expanding the mutational spectrum in Johanson-Blizzard syndrome: identification of whole exon deletions and duplications in the UBR1 gene by multiplex ligation-dependent probe amplification analysis. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 5(6), 774–780. <https://doi.org/10.1002/mgg3.319>
- Takahashi, T., Fujishima, M., Tsuchida, S., Enoki, M., & Takada, G. (2004). Johanson-blizzard syndrome: loss of glucagon secretion response to insulin-induced hypoglycemia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 17(8), 1141–1144. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.8.1141>
- Zenker, M., Mayerle, J., Lerch, M. M., Tagariello, A., Zerres, K., Durie, P. R., Beier, M., Hülskamp, G., Guzman, C., Rehder, H., Beemer, F. A., Hamel, B., Vanlieferinghen, P., Gershoni-Baruch, R., Vieira, M. W., Dumic, M., Auslender, R., Gil-da-Silva-Lopes, V. L., Steinlicht, S., ... Reis, A. (2005). Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nature Genetics*, 37(12), 1345–1350. <https://doi.org/10.1038/ng1681>
- Zenker, M., Mayerle, J., Reis, A., & Lerch, M. M. (2006). Genetic basis and pancreatic biology of Johanson-Blizzard syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35(2), 243–253, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.02.013>