

Síndrome X Frágil y discapacidad mental hereditaria

**Yolanda de Diego Otero
Abdelkrim Hmadcha
Mercedes Carrasco Mairena
Elizabeth Pintado Sanjuan**



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Secretaría General Técnica
Centro de Publicaciones

Síndrome X Frágil y discapacidad mental hereditaria

Síndrome X Frágil y discapacidad mental hereditaria

YOLANDA DE DIEGO OTERO
ABDELKRIM HMADCHA
MERCEDES CARRASCO MAIRENA
ELIZABETH PINTADO SANJUAN

A todas las personas que han colaborado para que este
proyecto pueda ver la luz.
A las familias X frágiles que constituyen la razón última de
nuestro trabajo.

Agradecimientos

Este trabajo forma parte de la tesis doctoral que realicé en el grupo de investigación del Síndrome X Frágil en el departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Sevilla, bajo la dirección de la Profesora Dra. Elizabeth Pintado Sanjuán y del Profesor Dr. Miguel Lucas Lucas. A ellos les debo agradecer haberme iniciado este interesante mundo de la Genética Médica y en especial a Elizabeth por conducirme en el duro camino de la investigación biomédica. También formaron parte importante de este proyecto Mercedes Carrasco Mairena (Médico y Psicóloga del grupo) con la que he trabajado muy de cerca, en la labor realizada con las familias afectadas por el Síndrome en la Comunidad de Andalucía, y Alberkrim Hmadcha, investigador infatigable del gen FMR-1, al que agradezco todos los momentos de apoyo que me ha concedido en estos cuatro años de duro trabajo.

Todo el trabajo que hemos realizado habría sido imposible sin la colaboración continua de las familias afectadas por esta patología, en general poco conocida aunque no por ello infrecuente. A ello debemos el conocimiento que tenemos sobre el Síndrome X Frágil.

Continuar con la labor de investigación en este Síndrome ha sido posible gracias a una beca de la Comunidad Europea para trabajar en el laboratorio de Genética Clínica de la Universidad Erasmus de Rotterdam, por ello debo agradecer también al Profesor Dr. Ben Oostra y al Dr. Rob Willemsen al permitirme profundizar en la investigación básica de los mecanismos por los que esta enfermedad tiene lugar.

Índice

1. Introducción	11
2. Descripción del Síndrome	13
3. Datos neurológicos y psíquicos en el Síndrome X Frágil	20
4. Descubrimiento de la causa del Síndrome X Frágil	21
4.1. Estructura del gen Fmr-1	22
4.2. Función del gen Fmr-1	22
4.3. Modelo animal del Síndrome X Frágil.	23
5. Diagnóstico del Síndrome X Frágil.	24
5.1. Mutaciones en el gen Fmr-1 que causan el Síndrome X Frágil.	25
5.2. El Síndrome X Frágil y otras patologías.	26
6. Investigación actual sobre el Síndrome X Frágil.	26
6.1. Terapia génica en el Síndrome X Frágil.	27
7. Tratamiento e intervención	28
7.1. Consejo genético	28
7.2. Seguimiento médico y farmacoterapia	31
7.2.1. Seguimiento médico.	32
7.2.2. Farmacoterapia	33
7.3. Tratamiento de los trastornos emocionales y de comportamiento	36
7.4. Intervención multidisciplinar integrada	37
7.4.1. Propuesta de intervención en el Síndrome X Frágil	40
Apéndice 1: Bibliografía	55
Apéndice 2: Glosario	61
Apéndice 3: Relación de direcciones útiles.	67

1. Introducción

En los países industrializados, se estima que el 1-3% de la población general sufre algún tipo de retraso mental y el 0,4% padece retraso mental severo. Hasta el momento, se han descrito al menos 100 síndromes diferentes de retraso mental ligados al cromosoma X. Esto explicaría que el retraso mental sea un 20% más frecuente en varones que en mujeres. Se calcula que los genes ligados al cromosoma X producen el 25% de los retrasos mentales en varones, y el 10% de los problemas de aprendizaje en mujeres. Martin y Bell describieron a mediados de este siglo en algunas familias con historia de retraso mental ligado al cromosoma X, un fenotipo con rasgos dismórficos característicos y que, hasta la aparición de una prueba de diagnóstico específica, se llamó síndrome de Martin-Bell.

Esta patología es la causa más frecuente de retraso mental hereditario y una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, siendo la segunda causa de retraso mental después del Síndrome de Down. Las características más conocidas son una deficiencia mental de moderada a severa, y rasgos faciales y físicos dismórficos. En las mujeres portadoras, el fenotipo es menos específico y en muchos casos no presenta rasgos anormales. Se considera este síndrome como una enfermedad genética, ligada al cromosoma X, dominante y con penetrancia incompleta.

Realizando estudios citogenéticos se encontró un primer marcador cromosómico que se heredaba ligado a este tipo de retraso mental. Se detectó un punto frágil o constricción, en la zona distal del brazo largo del cromosoma X; por lo que se propuso que la alteración en esa región, o en un gen ligado a la fragilidad, sería responsable de este tipo de retraso mental. Este marcador fue confirmado, y se puso de manifiesto que la fragilidad sólo aparecía cuando las células se cultivaban en un medio pobre en ácido fólico.

Esta constricción se refirió como sitio frágil y estudios de bandeos más resolutivos situaron la fragilidad en Xq27.3. Al retraso mental que segregaba junto con la fragilidad se le dio el nombre de Síndrome X Frágil.

El estudio de amplias familias con el Síndrome X Frágil puso en evidencia la existencia de varones transmisores normales (NTM). Las peculiaridades de los árboles genealógicos indicaban que la herencia, en esta enfermedad, no se ajustaba a los patrones conocidos, y que además presentaba el fenómeno que se conoce como anticipación; es decir, que en las generaciones posteriores aumenta la frecuencia de aparición y la severidad del fenotipo.

Se ha estimado que un 20% de los varones que transmiten la enfermedad no padecen retraso mental (NTM). Las hijas de estos varones transmisores son normales, y portadoras obligadas, no presentan alteraciones psíquicas ni fenotípicas, sin embargo tienen muchas probabilidades de tener hijos afectados, lo que se conoce como paradoja de Sherman. El descubrimiento de las bases moleculares del Síndrome X Frágil ha permitido resolver la paradoja de Sherman y explicar el fenómeno de la anticipación genética. Un ejemplo de la paradoja de Sherman se muestra en la figura siguiente, indicando las frecuencias de aparición del retraso en cada generación.

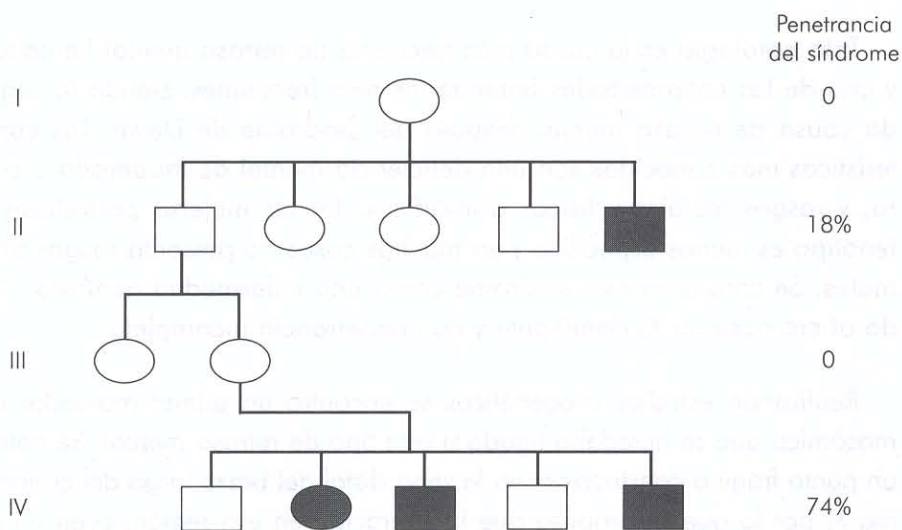


Figura 1. Ejemplo de una genealogía donde se observa la paradoja de Sherman, en la que se indican las frecuencias de aparición del retraso mental, debido al Síndrome X Frágil, dependiendo de la generación familiar.

Se ha calculado la frecuencia del Síndrome X Frágil en diferentes poblaciones caucásicas a partir de estudios citogenéticos, encontrándose 1 afectado por cada 1.500 varones y 1 por cada 2.000 mujeres. Se estima la existencia de un varón portador normal por cada 5.000 individuos y una frecuencia de una mujer portadora cada 800.

Recientemente se ha reevaluado la prevalencia del Síndrome X Frágil, con los resultados de estudios moleculares por análisis del ADN, y se estima una prevalencia de 1 afectado por cada 4.000 individuos. El Síndrome X Frágil afecta a todas las poblaciones estudiadas, con frecuencias similares.

2. Descripción del Síndrome

El fenotipo más frecuente en los varones con el Síndrome X Frágil, se caracteriza por retraso mental que puede variar de moderado a severo, y algunas características físicas y faciales, como orejas grandes y hacia afuera, dentición tardía, macroorquidismo, hipertelorismo, cara alargada y frente grande.

El fenotipo del Síndrome X Frágil en mujeres es más sutil que en los varones. El 85% de las mujeres heterocigotas parecen normales fenotípicamente, pero presentan problemas de aprendizaje y de relación social. Se ha descrito la existencia de fallo ovárico prematuro en un 13% de las heterocigotas y un aumento de la fertilidad, así como del número de partos gemelares dizigóticos. Se ha indicado también un 8% de muertes súbitas en hijos y un 4% en hijas de madres portadoras.

Se han descrito también dos fenotipos, distintos al más frecuente, que se pueden encontrar en el Síndrome X Frágil. Uno de ellos es muy parecido al Síndrome de Prader-Willi, que cursa con obesidad extrema, cara redondeada, estatura baja, pies y manos cortos con dedos gordos e hiperpigmentación difusa. El otro fenotipo descrito asociado al Síndrome X Frágil se ha encontrado en 6 pacientes que presentaban talla alta al nacer, circunferencia craneal grande, crecimiento inusual y gigantismo, con anomalías faciales menores. Sin embargo, otros familiares también afectados del Síndrome X Frágil presentaban el fenotipo típico.

Recientemente se ha descrito una paciente diagnosticada clínicamente con el Síndrome de Rett, que por estudios moleculares y citogenéticos resultaba X frágil, por lo que los rasgos fenotípicos del Síndrome X Frágil pueden ser muy variados y se están ampliando en la actualidad.

Las características clínicas más frecuentes en este síndrome, que deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico de un paciente, se indican a continuación. En algunos individuos afectados por el Síndrome X Frágil, no se observan muchas de ellas o pueden aparecer muy sutilmente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

■ **Faciales:**

- Cara alargada asimétrica.
- Labios finos.
- Mandíbula prominente.
- Facies acromegaloides en adultos.
- Frente amplia.
- Orejas grandes y prominentes de implantación baja.
- Estrabismo.

■ **Neurológicas:**

- Retraso mental.
- Comportamiento hiperactivo en la infancia.
- Falta de concentración.
- Problemas de aprendizaje.
- Alteraciones del lenguaje.
- Habla reiterativa característica, con voz bronca.
- Rasgos autistas con falta de relación social (mutismo).
- Convulsiones y epilepsia.
- Agresividad.
- Contacto ocular escaso.
- Onicofagia temprana (comerse las uñas).

■ Cerebrales:

- Disminución del vermis cerebelar posterior.
- Aumento de tamaño del cuarto ventrículo.
- Aumento de tamaño del núcleo caudado.
- Atrofia frontal y parietal mediana.
- Disminución del volumen del giro temporal superior con la edad.
- Aumento de volumen en el hipocampo.

■ Genitales:

- Macroorquidismo postpuberal en varones.
- Disfunción ovárica en mujeres.
- Menopausia prematura en mujeres portadoras.

■ Cabeza:

- Macrocefalia.
- Dolicocefalia.

■ Boca:

- Dentición irregular.
- Paladar hendido.

■ Piel:

- Hiperpigmentación periorbital y escrotal.
- Excesivamente suave y lisa en las manos.

■ Esqueléticas:

- Escoliosis.
- Pies planos y/o zambos.

■ Oído:

- Otitis medias recurrentes en la primera infancia (hipersecreción).
- Problemas auditivos derivados de la otitis media.

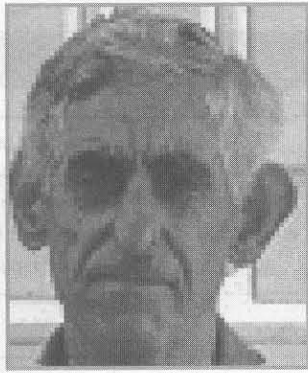
- **Articulares:**
 - Inestabilidad articular.
 - Hiperlaxitud articular en las manos.
- **Musculares:**
 - Hipotonía en la infancia.
- **Cardíacas:**
 - Prolapso de la válvula mitral.
 - Dilatación de la aorta ascendente.
 - Soplo cardíaco.
- **Bioquímicas:**
 - Aumento de la hemoglobina corpuscular.
 - Disminución del AMPc en células en cultivo.
- **Herencia:**
 - Patología ligada al cromosoma X.
 - Dominante con penetrancia incompleta y anticipación.
- **Marcadores:**
 - Sitio frágil dependiente de folato en la región Xq27.3.
 - Expansión de las repeticiones CGG (>52), en el gen Fmr-1.
 - Metilación de la isla CpG reguladora de la expresión del gen Fmr-1.
 - Ausencia o inactividad de la proteína FMRP.

Se suele usar una tabla con las características más frecuentes en el Síndrome para hacer una primera valoración del individuo, puntuándolas con un valor de 0, 1 o 2 según se muestra en la tabla siguiente. Es necesario puntuar cada una de las características y sumar el total, puede ser muy útil para realizar una aproximación al síndrome, antes de realizar el diagnóstico genético:

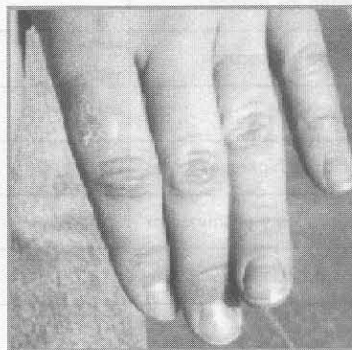
CARACTERÍSTICAS VALORADAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL SÍNDROME

Características más frecuentes en el Síndrome X Frágil	PUNTUACIÓN		
	No observable en la actualidad (0 puntos)	Aparecía en el pasado o aparece levemente (1 punto)	Aparece claramente en la actualidad (2 puntos)
Retraso mental			
Hiperactividad			
Problemas de atención			
Movimientos con las manos			
Se muerden las manos			
Contacto visual escaso			
Habla reiterativa			
Articulaciones hiperextensibles			
Orejas grandes y prominentes			
Testículos grandes			
Defensas táctiles			
Dermatoglifos simples o pliegue plantar			
Historia familiar de retraso			
TOTAL			

En un estudio en 107 varones de la población retrasada, se observa que puntuaciones iguales o superiores a 19 en la suma total, el 60% de los individuos padece el Síndrome X Frágil, bajando la frecuencia a un 45% cuando la puntuación alcanzada es entre 16 y 19 (Hagerman y col., 1991). En las fotografías siguientes se muestran algunos de los caracteres físicos que pueden encontrarse en los pacientes afectados con el Síndrome X Frágil.



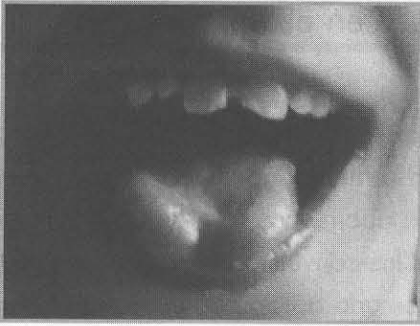
Fotografía 1. Cara alargada, orejas grandes y evertidas.



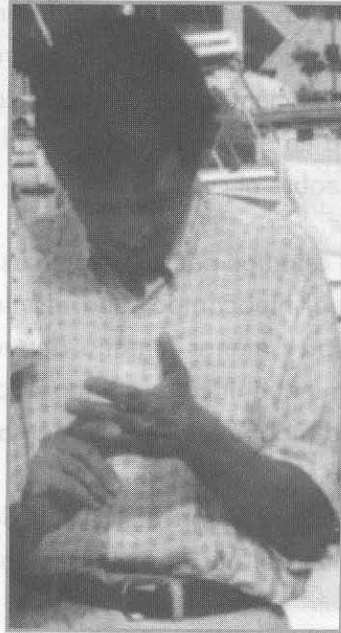
Fotografía 2. A) Hiperlaxitud articular en la manos. B) Zona de mordiscos continuados en el dedo índice.



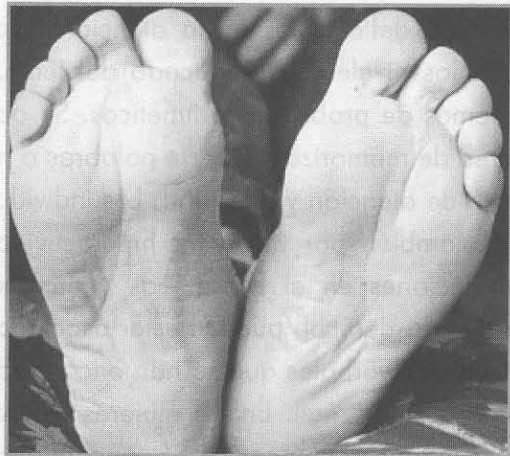
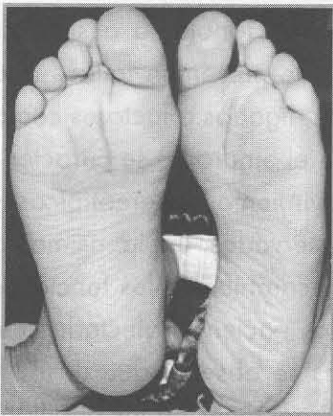
Fotografía 3. Estrabismo.



Fotografía 4. Dentición irregular.



Fotografía 5.
Contacto visual escaso.



Fotografía 6. Pliegue plantar marcado.

3. Datos neurológicos y psíquicos en el Síndrome X Frágil

En los pacientes con el Síndrome aparecen alteraciones neuropsicológicas y de comportamiento, deficiencias en la memoria temporal a corto plazo y secuencial, así como alteraciones en la habituación a estímulos sensoriales. En pacientes epilépticos, la causa de las convulsiones podría ser la deficiencia en el vermis cerebelar, al perderse una apropiada inhibición secundaria sobre el cerebelo.

En estudios neuroanatómicos se ha observado un aumento en el volumen del hipocampo, una disminución del volumen en el gyrus temporal superior y menor tamaño del vermis cerebelar posterior con incremento del tercer ventrículo, comparado con el grupo control. Estudios con resonancia magnética y morfometría cuantitativa, muestran un incremento del núcleo caudado y un aumento del ventrículo lateral en varones, que se correlacionan con el IQ (CI) de los pacientes. También el aumento de volumen del núcleo caudado se correlaciona con la metilación en el gen Fmr-1.

Los varones con el Síndrome X Frágil presentan un IQ entre 35-50, que va disminuyendo con la edad. Se observan alteraciones del área cognitiva, con deficiencias en la atención, problemas verbales que afectarían más los niveles de significado del lenguaje que la fonología o sintaxis, además de problemas aritméticos. Se observa que presentan fallos en la tarea de memorizar listas de palabras o números, ligados a factores como falta de atención y ansiedad. Los individuos con el Síndrome se caracterizan también por presentar hiperactividad, movimientos estereotípicos y alteraciones en el habla. Las alteraciones observadas en la asimetría izquierda-derecha pueden estar asociadas a los cambios en las funciones visuales y verbales que se han encontrado en los pacientes afectados del Síndrome X Frágil. En las mujeres heterocigotas se observa que un 60% presenta un IQ menor de 85, encontrándose alteraciones en las habilidades matemáticas y gráficas, mientras que las habilidades verbales no están muy alteradas.

4. Descubrimiento de la causa del Síndrome X Frágil

En 1991 se caracterizó un gen que se denominó Fmr-1 (retraso mental ligado al sitio frágil 1) en la región FRAXA. La mutación responsable del 98% de los casos diagnosticados con esta enfermedad es la expansión de los triplete CGG, que se encuentran en la zona 5' no traducida (UTR) del primer exón del gen Fmr-1 (ver figura 2). La expansión de los CGG conlleva la metilación del promotor y la inhibición de la transcripción del gen. Posteriormente al descubrimiento de la base molecular del Síndrome X Frágil se han descrito otras enfermedades, todas ellas neurológicas, debidas a este nuevo tipo de mutación genética, la expansión de tripletes, por lo que se han denominado enfermedades por ADN inestable o por mutación dinámica, entre las que están la Corea de Huntington, la Distrofia miotónica o el retraso mental ligado a FRAXE, ampliándose la lista continuamente; en la actualidad se han descrito 12 enfermedades debidas a mutaciones dinámicas.

Mutación genética causante del Síndrome X Frágil

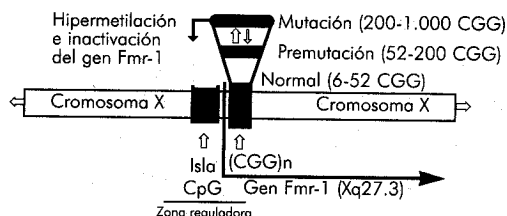


Figura 2. Esquema de la zona de tripletes inestables del gen Fmr-1. Se pueden observar la CpG (que se hipermetila, inactivando el gen, en los pacientes con mutaciones por expansión superior a 200 tripletes) y la zona de repeticiones de tripletes CGGn (ADN repetitivo que sufre expansiones en las familias afectadas por el Síndrome X Frágil).

Las repeticiones del triplete GCC en el gen Fmr-2 situado en la zona FRAXE que se localiza en Xq28, a unas 500 Kb del gen Fmr-1 hacia el telómero del cromosoma X, presentan también inestabilidad y la zona puede sufrir expansión. El aumento en el número de estos tripletes también se asocia a un tipo de retraso mental familiar con una amplia variabilidad fenotípica. En esta patología se observa también la aparición de una fragilidad en la zona en algunos de estos pacientes que muestran expansión en los tripletes de FRAXE por encima de un rango crítico y manifiestan rasgos clínicos como retraso mental leve.

4.1. ESTRUCTURA DEL GEN FMR-1

Los estudios sobre el gen Fmr-1 indican que ocupa unas 38 Kb en Xq27.3 y está compuesto por 17 exones y 16 intrones. La zona de repeticiones de tripletes CGG es polimórfica en la población normal, distribuyéndose según una curva de Gauss con extremos entre 6 y 52 tripletes, siendo los alelos de 29 y 30 repeticiones los más frecuentes en la población caucásica. Este gen presenta zonas o dominios muy conservados en la escala filogenética.

Todos los varones X frágiles han heredado el alelo expandido de una premutación o mutación de su madre, que a su vez lo heredó de su padre o de su madre. Por lo tanto, la proporción de nuevas mutaciones debe ser extremadamente baja y la aparición de los alelos inestables (mutados) muy antigua. En estudios poblacionales se observa un efecto fundador para los cromosomas X frágiles mutados, lo que quiere decir que muy pocos cromosomas ancestrales han dado lugar a la gran mayoría de los cromosomas mutados que se detectan en la actualidad.

La secuenciación de la zona 5' de la UTR del Fmr-1 en 44 especies de mamíferos indica una gran conservación de las repeticiones. La mayoría de los mamíferos tiene una media de 8 tripletes que aumenta a una media de 20 tripletes en los primates, si bien en los primates las repeticiones no son puras y están interrumpidas por tripletes AGG. Los individuos afectados con el Síndrome son en muchos casos mosaicos, observándose una gran variedad de tamaños en el número de tripletes del gen Fmr-1. Se observa, así mismo, que la inestabilidad aumenta cuando el gen Fmr-1 premutado pasa a través de la línea germinal materna; sin embargo, no se conoce con exactitud cuándo se produce la expansión de los tripletes. Hay evidencias que indican que la expansión debe ser postcigótica, ocurriendo en las primeras etapas de la embriogénesis.

4.2. FUNCIÓN DEL GEN FMR-1

El papel del gen Fmr-1 como único gen responsable del Síndrome X Frágil se ha establecido de forma inequívoca. Se han detectado pacientes con una delección del gen y dos casos de mutaciones puntuales con un número normal de tripletes CGG que presentaban el cuadro típico del Síndrome. Si bien, recientemente se ha puesto de manifiesto que la delección

de los CGG no implica necesariamente la abolición de la expresión del gen y la aparición del Síndrome.

Los estudios de expresión del gen Fmr-1 a nivel de ARNm indican que se expresa en numerosos tejidos, y más abundantemente en cerebro y testículos. En estadios tempranos del desarrollo embrionario, la transcripción es ubicua, mientras que en fetos de 20 semanas la expresión es más intensa en cerebro, ojos, hígado, músculo esquelético, médula espinal y pulmones, manteniéndose la expresión en el adulto sobre todo en cerebro, linfocitos y gónadas. En familias X frágiles se observa que existe expresión de ARNm en los portadores, pero no en los individuos afectados por el Síndrome.

El análisis de la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada por el gen Fmr-1 (FMRP) indica que forma parte de la familia de proteínas unidoras de ARN que tiene dos dominios KH y una caja RGG muy conservados. Utilizando espectroscopía con resonancia magnética nuclear, se ha establecido que el dominio KH tiene un pliegue alfa-beta que consistiría en tres hojas beta antiparalelas conectadas por dos hélices alfa.

Los estudios de expresión a nivel de proteína han puesto de manifiesto que existen diferentes isoformas determinadas por maduración alternativa del ARNm. Las isoformas de 67-90 kDa tienen el mismo extremo amino-terminal que las de 39-41 kDa, pero se diferencian en el extremo carboxi-terminal. Estas isoformas de menor tamaño no tienen capacidad de unirse a ARN. Se ha demostrado que FMRP puede unir su propio ARNm y a un 4% de todos los ARNm celulares, sugiriéndose que tenga alguna función en el metabolismo de los ARNm. Se ha observado recientemente que la proteína FMRP, coprecipita con la subunidad 60S de los ribosomas libres y pegados al retículo endoplasmático. También se ha determinado que una isoforma de la proteína, en la que no existe el exón XIV, se localiza en el núcleo celular donde está asociada a los componentes granulares.

4.3. MODELO ANIMAL DEL SÍNDROME X FRÁGIL

El consorcio Belga-Holandés dedicado a la investigación y el estudio del Síndrome X Frágil ha obtenido un ratón nulo ("knockout") del gen Fmr-1, que se está utilizando como modelo animal del Síndrome. El ratón presenta

macroorquidismo aunque tiene una fertilidad normal. No se observa letalidad fetal o disminución de la viabilidad, por lo que se postula que el gen Fmr-1 no debe tener un papel esencial en el desarrollo.

Tampoco se detectan otras alteraciones físicas patentes o graves. Las alteraciones más importantes observadas en el ratón nulo para el gen Fmr-1 se centran en el área cognitiva. Muestran hiperactividad y deficiencias en el aprendizaje, lo que se corresponde con el cuadro clínico de los pacientes con el Síndrome X Frágil.

Recientemente, se han descrito alteraciones en las espinas dendríticas de las células neuronales en los ratones nulos, con deficiencias en la maduración y en la arborización, así como variaciones en las sinapsis neuronales que podrían ser la causa de las alteraciones neuro-psicológicas observadas en estos ratones. El estudio de este modelo puede permitir determinar las posibles causas del retraso en los individuos afectados, lo que haría posible encontrar en un futuro cercano una terapia apropiada y efectiva para estos pacientes.

5. Diagnóstico del Síndrome X Frágil

Desde el principio de los años setenta, cuando se descubrió la fragilidad como marcador citogenético del Síndrome, hasta el descubrimiento en 1991 del gen Fmr-1 (situado en el sitio frágil y causante de la aparición del Síndrome), el estudio cromosómico a partir de células sanguíneas fue el método más utilizado para diagnosticar el Síndrome X Frágil. Poner de manifiesto la fragilidad es un trabajo intensivo que tiene que llevarse a cabo en laboratorios experimentados. Por otra parte, en muchos casos las fragilidades no se expresan, sobre todo en los portadores y portadoras de la premutación.

Hasta principios de los años noventa, el diagnóstico del Síndrome X Frágil se realizaba con los datos clínicos, que se comprobaban en el laboratorio de citogenética o por pruebas indirectas de análisis de polimorfismos cercanos a la zona frágil. Con el descubrimiento en 1991 del gen Fmr-1, implicado en la enfermedad, se han podido generar sondas que permiten un análisis directo de la zona del ADN donde se observa la mutación en estos pacientes.

5.1. MUTACIONES EN EL GEN FMR-1 QUE CAUSAN EL SÍNDROME X FRÁGIL

El tipo de mutación más frecuente en el Síndrome X Frágil es la expansión de las repeticiones del triplete CGG/CCG, situado en la zona 5' del gen Fmr-1, en el primer exón antes del triplete de iniciación de la traducción. El aumento del número de tripletes a rangos patológicos (52-200 tripletes en la premutación y 200-más de 1.000 tripletes en la mutación), provoca la hipermetilación de la isla CpG reguladora de la expresión del gen Fmr-1, lo que induce la aparición del fenotipo.

La figura 3 muestra un esquema en el que se indican el gen Fmr-1, los sitios de corte en la zona FRAXA de las enzimas de restricción EcoRI y EagI, empleadas en el análisis por Southern-blot, y los resultados del estudio en los distintos tipos de muestras posibles.

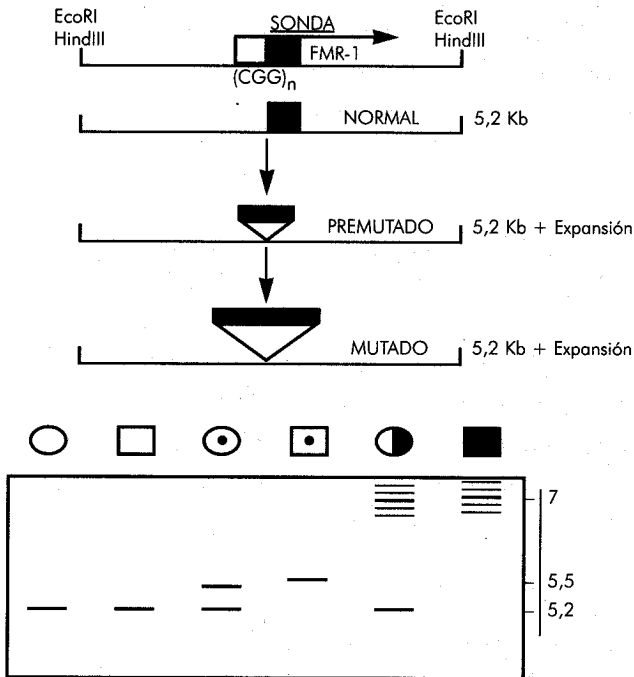


Figura 3. Esquema de la zona FRAXA, donde se encuentra el gen Fmr-1. En los pacientes con el Síndrome el gen está mutado generalmente por expansión de los tripletes. En la parte inferior de la figura se muestra un esquema de los resultados del análisis por Southern-blot de la zona de tripletes.

Se han descrito algunos casos con una mutación puntual en el gen Fmr-1 causantes de esta patología. En un paciente que presenta un fenotipo muy grave del Síndrome, se detectaba un cambio en un sólo nucleótido, en el dominio KH1 del gen, que provoca el cambio de un aminoácido crítico para la función de la proteína. Hasta el momento se han descrito muy pocos casos con mutación puntual y expresión del Síndrome. Se han encontrado también varios pacientes que presentaban deleciones en el gen Fmr-1 y padecían el Síndrome.

5.2. EL SÍNDROME X FRÁGIL Y OTRAS PATOLOGÍAS

El Síndrome X Frágil se ha diagnosticado en pacientes con otras patologías, lo que puede modificar el fenotipo típico de la enfermedad; así se han descrito pacientes con el Síndrome de Klinefelter (varones XXY) y fragilidad cromosómica en el locus Xq27.3, dos casos de mujeres XXX con el Síndrome X Frágil. También se han encontrado pacientes con el Síndrome de Down y el cromosoma X frágil, así como otros tipos de patologías simultáneas a la aparición del Síndrome X Frágil.

6. Investigación actual sobre el Síndrome X Frágil

En el momento actual y promovido por la necesidad de encontrar algún tipo de terapia que permita un tratamiento efectivo del Síndrome, se están realizando en casi todos los países desarrollados, programas de investigación básica y aplicada sobre el Síndrome. Uno de los objetivos principales de la investigación es conseguir una terapia de sustitución proteica o genética.

Con fondos gubernamentales en los países desarrollados y con ayudas de las Fundaciones Norteamericanas para la investigación del Síndrome X Frágil, se mantienen programas científicos para desarrollar posibles terapias, que palién los efectos dramáticos del Síndrome en las personas que lo padecen. Tratan sobre modelos no humanos del Síndrome en los que la investigación básica pueda realizarse sin dificultad, como son el modelo de leva-

dura o el ratón nulo del gen Fmr-1. En este último se realizan importantes esfuerzos para identificar las posibles alteraciones del cerebro cuando la proteína FMRP está ausente en sus células.

Otra línea abierta es la investigación de la función de la proteína en la sinapsis neuronal, así como su actividad celular, y el estado de metilación del promotor del gen Fmr-1. También se estudia el uso de AMPAkinas en el tratamiento de la memoria en estos pacientes, así como el uso de nuevos fármacos que puedan tratar eficazmente los síntomas en los pacientes afectados por el Síndrome.

6.1. TERAPIA GÉNICA EN EL SÍNDROME X FRÁGIL

La frecuencia de un defecto genético grave en los recién nacidos es 1 de cada 100. De los 4.000 trastornos hereditarios que se conocen, hay muchos en los que la terapia farmacológica es ineficaz. La tendencia actual es investigar la manera de introducir el gen o una proteína funcional en las células somáticas del individuo afectado por la enfermedad, sin afectar las células germinales, por lo que la posibilidad de que el gen manipulado pase a las siguientes generaciones es nula.

En las enfermedades en las que el tejido afectado es el neuronal, como es el caso del Síndrome X Frágil, la actuación se complica, debido a que dirigir la terapia al sistema nervioso central es difícil por la complejidad estructural y funcional del tejido, por las barreras naturales que muestra y por el insuficiente conocimiento que se tiene aún sobre el sistema nervioso.

En principio la terapia génica puede ser no sólo un tratamiento, sino una cura radical de la enfermedad. Sin embargo, será necesaria mayor investigación, para conseguir superar los problemas que puede presentar el uso de la terapia génica en el Síndrome X Frágil, y queda abierta la posibilidad de curación efectiva de los pacientes actuales o de aquellos que nazcan en el futuro.

7. Tratamiento e intervención

El conocimiento de la causa molecular del Síndrome X Frágil ha permitido, como se ha expuesto anteriormente, hacer el diagnóstico de certeza de estos enfermos, por lo que el médico tiene que conocer cuáles son las pautas para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Muchas familias se sienten aliviadas cuando conocen la causa del retraso mental que padece alguno de sus miembros y piden información sobre el tratamiento médico, las opciones educacionales y el pronóstico a largo plazo.

7.1. CONSEJO GENÉTICO

Cuando en una familia se diagnostica un individuo con el Síndrome X Frágil, la etapa siguiente es estudiar otros miembros de la familia. Si el diagnóstico se ha hecho en un varón, se evaluarán en primer lugar los familiares del lado materno. Trazar la historia familiar es el método más eficiente para determinar los familiares de riesgo. Aunque la labor es sencilla en teoría, se precisa habilidad, experiencia y persistencia.

En muchas ocasiones los padres están excesivamente enfocados hacia el niño con retraso mental y pueden no ser conscientes de la existencia de otros miembros de la familia con trastornos más ligeros. Debe especificarse el rendimiento escolar de cada miembro de la familia, la edad en que comenzaron a andar y a hablar, el nivel académico que han obtenido y el trabajo (en su caso) que realizan. Deben recordarse las sutiles alteraciones que a veces presentan los portadores, como dificultad para las matemáticas o ligeros trastornos emocionales y/o de comportamiento. Después de localizar por genograma y/o por síntomas clínicos a los posibles enfermos y portadores, el médico, psicólogo o el especialista, debe informar sobre la disponibilidad de pruebas específicas de laboratorio que confirmen el diagnóstico.

En los niños la realización del test para determinar el estado de portador debe hacerse con todas las precauciones, ya que el beneficio del tratamiento médico y psicológico debe sopesarse con las posibles contraindicaciones. Los beneficios potenciales incluyen la reducción de la incertidumbre y la ansiedad, así como el tratamiento precoz de proble-

mas asociados con el estado de portador. Los riesgos potenciales del diagnóstico incluyen la pérdida de la autoestima del niño, estigmatización, distorsión de la percepción del niño por parte de sus padres y la discriminación en caso de ser portador/a.

Para determinar si el análisis de laboratorio es adecuado, hay que explorar con detalle a la familia y tener amplias consultas. El niño debe ser incluido en el proceso de decisión siempre que sea apropiado y posible. Para fomentar el interés del niño y la familia por el análisis, éste debe ser presentado de forma sencilla y comprensible. Los estudios realizados en madres portadoras indican que el 92,9 % piensa que el diagnóstico les hubiera sido muy útil antes de los 18 años, y la mayoría valora la opción de conocer el diagnóstico en la infancia.

En la actualidad, el diagnóstico de afectados y sobre todo de portadores debe realizarse por biología molecular, estudiando directamente por PCR y/o "Southern-blot" la zona de los CGG del gen Fmr-1, en una preparación de ADN extraído de células sanguíneas, por lo que para este estudio se necesitarán 10 ml de sangre no coagulada. El análisis de algún locus que cosegregue con el gen Fmr-1 puede ser de utilidad en algunas muestras; también puede analizarse el estado de la proteína FMRP, para comprobar si existe en las células del individuo (en los pacientes con el Síndrome, con expansión de los tripletes, la proteína no aparece en sus células). En pacientes afectados de retraso mental, con citogenética positiva y con un gen Fmr-1 sin expansiones, debe analizarse el locus FRAXE (gen Fmr-2), que también sufre expansiones de tripletes y es la causa de un tipo de retraso mental familiar leve.

Cualquier individuo que haya sido analizado por citogenética previamente para estudiar el Síndrome X Frágil, debe ser estudiado de nuevo con los métodos de estudio directo del ADN. El diagnóstico prenatal debe ofrecérsele a todas las mujeres portadoras, lo que permite decidir a las familias entre diferentes opciones. En el caso de un feto normal para el Síndrome X Frágil, las familias se sienten aliviadas y pueden disfrutar del resto del embarazo. Si el feto tiene una probabilidad elevada de tener una discapacidad mental puede decidir si continuar o interrumpir el embarazo. La fiabilidad de los resultados es extremadamente alta tanto en varones como en mujeres.

La amniocentesis, realizada en el segundo trimestre del embarazo, generalmente alrededor de la 15.^a o 16.^a semana de gestación, es el método más utilizado. Aunque la amniocentesis convencional tiene pocas contraindicaciones, la mujer debe saber que existe un 0,5% de riesgo de aborto. La amniocentesis puede hacerse sin necesidad de hospitalizar a la paciente. Visualizando con ultrasonidos, se extraen 20-30 ml, del fluido lo que es suficiente para los análisis de ADN.

Otra opción, para las mujeres que consideren el diagnóstico prenatal, es el análisis de las vellosidades coriónicas. Este análisis se realiza en el primer trimestre de gestación, generalmente a las 10-11 semanas. El diagnóstico en el primer trimestre reduce el estrés psicológico-emocional y permite la privacidad de la pareja. La interrupción del embarazo, en caso de ser la opción elegida, puede hacerse a un tiempo de gestación más corto y por lo tanto los riesgos son menores. Sin embargo, las ventajas del análisis de las vellosidades coriónicas en lugar de la amniocentesis es objeto de debate. El riesgo de aborto es del 1,2% y depende en gran medida de la experiencia del equipo que la realice. Al igual que la amniocentesis, se puede practicar sin hospitalización de la paciente.

Las vellosidades coriónicas forman parte del tejido embrionario placentario. Para obtener la muestra se inserta un catéter por vía cervical o abdominal bajo la guía de ultrasonidos. Con una succión suave se toma la muestra que se utiliza para el análisis de ADN o de la expresión de la proteína FMRP. Los trofoblastos que se toman pueden contener una muestra aleatoria de los tamaños de los alelos presentes en el feto. Por existir mosaicismo en esta patología y porque los mecanismos que inducen el cambio de pre-mutación a mutación no son todavía bien conocidos, los genetistas moleculares recomiendan la confirmación del resultado con una amniocentesis o con una muestra de sangre fetal.

Tampoco está perfectamente establecido, cuando se produce el proceso de hipermetilación del gen Fmr-1, y algunos datos sugieren que puede variar de un feto a otro. Se ha demostrado que no está terminado al final del primer trimestre, por lo que la amniocentesis o la muestra de sangre fetal son necesarias para determinar el estado de metilación. La muestra de sangre fetal se obtiene del cordón umbilical a partir de la 18.^a semana de gestación e igual que en los casos anteriores puede ser realizada sin hospitalización.

Un feto que muestre una premutación se considera que tiene muy pocas probabilidades de presentar alteraciones graves en su inteligencia, aunque no se pueden descartar trastornos psicopatológicos. Un feto varón con la mutación completa y metilada o con un patrón mosaico, se considera que padecerá el Síndrome X Frágil con el correspondiente retraso mental. Es imposible predecir si el retraso será ligero, moderado o severo. La predicción de las consecuencias clínicas en los fetos varones con un estado de metilación incompleto es incierta. Algunos varones con ese patrón son retrasados mientras otros están en el límite de la normalidad ("borderline") o prácticamente normales. Un feto mujer con una mutación completa tiene un riesgo del 50% de tener algún déficit cognitivo ("borderline" o retraso mental). El otro 50% tiene riesgo de padecer trastornos emocionales y de aprendizaje.

Otra posibilidad que se baraja en la actualidad es el diagnóstico preimplantacional. Esta técnica permite que en embriones que se han obtenido por fecundación "in vitro" en laboratorios especializados, se pueda realizar el análisis del ADN. Con esta técnica sólo se implantan, en la madre, aquellos embriones que no presenten la mutación causante del Síndrome X Frágil, por lo que la posibilidad de que la descendencia padezca el Síndrome es nula.

En las familias con riesgo de tener hijos afectados, también existe la posibilidad de realizar esta técnica de fecundación "in vitro", con células germinales de un donante sano, que reduce totalmente las posibilidades de tener descendencia afectada por el Síndrome. Otra posibilidad, para aquellas parejas que tienen riesgo genético, sería la adopción de un niño, para lo que habría que seguir los trámites establecidos por la ley para las adopciones.

7.2. SEGUIMIENTO MÉDICO Y FARMACOTERAPIA

El médico encargado del seguimiento de los pacientes con el Síndrome X Frágil debe conocer los problemas físicos y psicológicos asociados con esta enfermedad, para poder ofrecer el tratamiento más adecuado. Aunque hasta el momento no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, se pueden realizar una serie de intervenciones que mejoran la calidad de vida de los enfermos y de sus familiares.

El seguimiento médico, la farmacoterapia cuando sea necesaria, así como la estimulación precoz y la escolarización en integración con apoyo psicopedagógico, permitirá a los niños y niñas con el Síndrome X Frágil, lograr sus máximas potencialidades en su desarrollo físico e intelectual. Las alteraciones de comportamiento y de atención están presentes en la mayoría de los varones y mujeres afectados por el Síndrome X Frágil, pero el tratamiento debe ser individualizado, porque la severidad de los síntomas es muy variable.

7.2.1. Seguimiento médico

El seguimiento médico de estos pacientes es importante. Por ello los especialistas y terapeutas deben conocer las principales complicaciones que suelen agruparse según la edad. En la infancia hay que hacer un examen físico detallado y buscar posibles anomalías en el tejido conectivo. Los niños afectados por el Síndrome X Frágil tienen mayor frecuencia de paladar hendido, alteraciones en los pies, dislocación congénita de cadera y hernias, alteraciones cardíacas como prolapso de la válvula mitral, todo ello relacionado con defectos en el tejido conectivo. Se han descrito en estos niños mayor incidencia de muerte súbita, así como episodios de apnea, dificultad respiratoria y ataques epilépticos.

Aunque muchos niños con el Síndrome X Frágil tienen una primera infancia normal, se han descrito casos de rigidez, irritabilidad e incapacidad de ser bien alimentados. El reflujo gastroesofágico es frecuente así como la hipotonía. Algunos niños afectados tienen vómitos cuando están contrariados, estresados o frustrados. El tratamiento que condicione un cambio de conducta puede ser muy beneficioso. La hipotonía y el retraso motor deben ser tratados por el fisioterapeuta durante el primer año de vida, también la madre o la familia debe conocer cómo estimular al niño en casa para conseguir los mejores resultados.

La otitis media y la sinusitis afectan al 60% de los niños afectados por el Síndrome X Frágil y deben ser tratados muy de cerca por su pediatra. El tratamiento eficaz de estas infecciones tratarán de impedir la pérdida de audición que agravaría los problemas de aprendizaje en estos niños, así como la aparición de agresividad que en muchos casos puede asociarse a una falta de audición en la infancia. Los pacientes con el Síndrome X Frágil presentan, en prácticamente su totalidad, problemas en el desarrollo del lenguaje. En

El seguimiento médico, la farmacoterapia cuando sea necesaria, así como la estimulación precoz y la escolarización en integración con apoyo psicopedagógico, permitirá a los niños y niñas con el Síndrome X Frágil, lograr sus máximas potencialidades en su desarrollo físico e intelectual. Las alteraciones de comportamiento y de atención están presentes en la mayoría de los varones y mujeres afectados por el Síndrome X Frágil, pero el tratamiento debe ser individualizado, porque la severidad de los síntomas es muy variable.

7.2.1. Seguimiento médico

El seguimiento médico de estos pacientes es importante. Por ello los especialistas y terapeutas deben conocer las principales complicaciones que suelen agruparse según la edad. En la infancia hay que hacer un examen físico detallado y buscar posibles anomalías en el tejido conectivo. Los niños afectados por el Síndrome X Frágil tienen mayor frecuencia de paladar hendido, alteraciones en los pies, dislocación congénita de cadera y hernias, alteraciones cardíacas como prolapso de la válvula mitral, todo ello relacionado con defectos en el tejido conectivo. Se han descrito en estos niños mayor incidencia de muerte súbita, así como episodios de apnea, dificultad respiratoria y ataques epilépticos.

Aunque muchos niños con el Síndrome X Frágil tienen una primera infancia normal, se han descrito casos de rigidez, irritabilidad e incapacidad de ser bien alimentados. El reflujo gastroesofágico es frecuente así como la hipotonía. Algunos niños afectados tienen vómitos cuando están contrariados, estresados o frustrados. El tratamiento que condicione un cambio de conducta puede ser muy beneficioso. La hipotonía y el retraso motor deben ser tratados por el fisioterapeuta durante el primer año de vida, también la madre o la familia debe conocer cómo estimular al niño en casa para conseguir los mejores resultados.

La otitis media y la sinusitis afectan al 60% de los niños afectados por el Síndrome X Frágil y deben ser tratados muy de cerca por su pediatra. El tratamiento eficaz de estas infecciones tratarán de impedir la pérdida de audición que agravaría los problemas de aprendizaje en estos niños, así como la aparición de agresividad que en muchos casos puede asociarse a una falta de audición en la infancia. Los pacientes con el Síndrome X Frágil presentan, en prácticamente su totalidad, problemas en el desarrollo del lenguaje. En

general todavía no hablan a la edad de 2 años y con frecuencia este es el primer signo del retraso. El terapeuta debe desarrollar programas que puedan realizarse en casa y que estimulen el lenguaje en el niño. En general, el contacto ocular es normal durante los 2 primeros años de vida, pero paulatinamente se va perdiendo, asociándose a la aparición de timidez y ansiedad.

7.2.2. Farmacoterapia

La hiperactividad es uno de los problemas de comportamiento más frecuentes en el Síndrome X Frágil, que más puede mejorar por la medicación. El desorden de hiperactividad con deficiencia en la atención (ADHD) aparece en casi todos los afectados; desde la década de los cuarenta se usan estimulantes del sistema nervioso central para tratar estas alteraciones. Medicamentos como el Metilfenidato, Dextroamfetamina y Pemolina se están utilizando para mejorar los síntomas. Actúan en las sinapsis dopaminérgicas y norepinefrínicas, estimulando el transporte de los neurotransmisores a lo largo de las sinapsis, con el resultado clínico de mejora en la atención y disminución de la hiperactividad. La efectividad de estos fármacos es mayor en los retrasos menos profundos. En un estudio con 15 pacientes afectados con el Síndrome que padecían hiperactividad, en doble-ciego con prueba cruzada, con Metilfenidato, Dextroanfetamina y Placebo, se observa una mejora generalizada en el grupo que toma Metilfenidato, por lo que se sugiere una dosis relativamente baja del medicamento (0,2-0,3 mg/kg/dosis), para evitar efectos secundarios como labilidad emocional o cambios bruscos de humor.

La Clonidina, un agente estimulante α -adrenérgico que actúa en las neuronas presinápticas inhibiendo la actividad norepinefrínica, se ha encontrado muy útil en el tratamiento de este trastorno y alteraciones del sueño en niños con el Síndrome, con una dosis inicial de 0,025 mg dos veces al día, aumentando la dosis paulatinamente hasta 4 mg/kg/día para niños en edad escolar. Es útil también para reducir los tics nerviosos, la hiperactividad y los comportamientos obsesivos-compulsivos. Puede usarse el Metilfenidato durante el día y la Clonidina por la noche.

El uso de Ácido fólico en niños afectados por el Síndrome X Frágil tiene una larga historia, ya en 1982 Lejeune describe los efectos positivos en varones con el Síndrome. Aunque las pruebas actuales muestran unos resultados

controvertidos, en muchos casos mejoran los problemas de atención, de lenguaje y los rasgos autistas. En un estudio doble-ciego cruzado, con 10 mg de Ácido fólico en 25 varones afectados con el Síndrome, no se observa mejoría en el conjunto. Aunque individuos particulares sí muestran mejoría en el comportamiento, habilidades cognitivas, hiperactividad y déficit de atención si se compara con el grupo que tomaba placebo. Se recomienda una dosis de 10-100 mg/día sin superar el máximo, pues puede conllevar deficiencia en vitamina B6 y en Zinc, por lo que los pacientes en tratamiento con Ácido fólico deben tener un seguimiento médico para comprobar la efectividad.

La Fenfluramina se ha utilizado para tratar los rasgos autistas en pacientes con el Síndrome, así como para tratar la hiperactividad, los comportamientos repetitivos y las habilidades sociales, en una dosis de 1,5 mg/kg/día. El tratamiento con Tioridacina (fármaco tranquilizante) ha sido útil para controlar los comportamientos agresivos y la agitación en varones adultos afectados, observándose también mejoría en niños agresivos, sin tener efectos secundarios importantes. Se ha utilizado también el Litio para mejorar las crisis de agresividad en pacientes, observándose una mejoría en una parte de los individuos tratados. Nuevos fármacos para el tratamiento de los síntomas psicóticos como la risperidona, que no tiene muchos efectos secundarios de síntomas extrapiramidales, se observan útiles en el tratamiento de los comportamientos agresivos y en la estabilización del carácter.

Las convulsiones que aparecen en el 20-30% de los varones que padecen el Síndrome como sucesos tónico-clónicos generalizados o de tipo complejo parcial o motor parcial, responden bien a los anticonvulsivos como la Carbamazepina que mejora también los problemas del sueño. Se puede empezar con una dosis de 10 mg/kg/día, aumentando hasta una dosis de 20-40 mg/kg/día repartida a su vez en dos o tres dosis (en su metabolismo pueden interferir otros medicamentos como los antibióticos macrólidos, cimetidina, fluoxetina, aumentando los niveles en suero que pueden llegar a causar toxicidad; se ha descrito un 3% de pacientes que desarrollan hipersensibilidad a las 2-4 semanas de iniciar el tratamiento, también se ha observado que este fármaco tiene efectos sobre el comportamiento estabilizando el carácter y reduciendo comportamientos violentos).

El Ácido valpróico puede ser muy efectivo en aquellos pacientes que muestren picos multifocales y bilaterales en el electroencefalograma. Su

mecanismo de acción se realiza estimulando la neurotransmisión mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA), tiene pocos efectos secundarios sobre el comportamiento o capacidad cognitiva, comparados con otros anticonvulsivos, y es excelente para mejorar la conducta y disminuir las explosiones y cambios de humor. Nuevos fármacos anticonvulsivos están usándose en el tratamiento de epilepsia, como por ejemplo, el fármaco gabapentina (estructuralmente relacionado con el neurotransmisor GABA), que se está usando en el tratamiento de convulsiones parciales, con o sin convulsiones secundarias generalizadas.

En la actualidad el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la Fluoxetina o Paroxetina usados como antidepresivos, pueden mejorar los comportamientos autoagresivos y los trastornos obsesivos-compulsivos de estos pacientes, así como la labilidad emocional y los rasgos autistas. La Fluoxetina en una dosis de 1 mg/kg/día, se ha observado muy útil en portadores con leves trastornos emocionales. Los últimos fármacos de este tipo como la Venlafaxina o la Nefazodona se ven como tratamientos efectivos en el tratamiento de la depresión, ansiedad y trastornos de atención por hiperactividad en los pacientes con el Síndrome.

El uso de beta-bloqueantes, como el propanolol o nadolol, está indicado en el tratamiento de comportamientos violentos en dosis crecientes hasta observar efectos positivos. En algunos casos en los que aparecen rasgos autistas se observa, tras el tratamiento, mejoría en la interacción y relación social. La ansiedad, en los pacientes con el Síndrome, se ha tratado efectivamente con Alprazolam, Lorazepam, Clonazepam o Buspirona que no causa dependencia ni sedación. La Buspirona se está usando para trastornos adaptativos, agresivos e hiperactivos.

Nuevos fármacos como los nootrópicos (Piracetam o sus derivados), que se usan en la actualidad para mejorar la memoria y los problemas de aprendizaje, dan nuevas esperanzas al tratamiento farmacológico de esta enfermedad. Así como nuevos tratamientos empleados con estos pacientes, en los que se incluyen vitaminas y activadores neuronales, junto con pequeñas dosis de psicofármacos, consiguiéndose mejorías concretas en la calidad de vida de estos pacientes. Un ejemplo de estos tipos de tratamientos se está usando con resultados esperanzadores en pacientes con el Síndrome; este tratamiento incluye el uso de Ácido Fólico, Vitamina E, Nicotinamida, GABA

y a veces una dosis de 0,01 mg de Haloperidol. Su uso puede variar dependiendo de la clínica del paciente. Se observa una mejoría sustancial en el 90% de los pacientes afectados con el Síndrome X Frágil que han sido tratados con este tratamiento.

7.3. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS EMOCIONALES Y DE COMPORTAMIENTO

En algunos casos es difícil determinar si los problemas emocionales y de comportamiento, observados en los pacientes con el Síndrome, están directamente causados por la patología o son dificultades secundarias no relacionadas con ella. Por ejemplo, hay evidencias de personalidades psicopatológicas asociadas al Síndrome X Frágil; sin embargo, la depresión como característica clara del Síndrome se cuestiona en la actualidad.

Otra dificultad es la variabilidad de los síntomas, ya que no existe, aparte del retraso mental, ninguna característica concreta que aparezca en todos los individuos afectados. Muchos de los problemas emocionales y de comportamiento que se observan están muy influenciados por el estrés, que sin embargo no condiciona los síntomas físicos o cognitivos. Hay que resaltar, por lo tanto, que los síntomas observados en estos pacientes están siempre en función de la interacción de las características dependientes del Síndrome con el estrés ejercido por el medio.

En los individuos con la mutación completa en el gen *Fmr-1*, y afectados por el Síndrome, se observan problemas en la integración sensomotora, dificultades en el lenguaje, hiperactividad y agresividad, en algunos casos rasgos autistas, evitando las relaciones sociales, y en otros casos una timidez excesiva y problemas de relación social. Estos pacientes necesitan, para adaptarse a situaciones nuevas, más tiempo y suelen ser más callados que la población general, prefiriendo un papel pasivo de observadores, lo que suele ser frustrante para los padres, que no consiguen obtener información acerca de cómo se sienten sus hijos.

La habituación a nuevas situaciones debe hacerse de forma paulatina, empezando desde el hogar y ampliando sus actividades a otros lugares, aumentando el tiempo a medida que el niño consigue adaptarse y disfrutar. Compartir el tiempo de juego con amigos debería iniciarse en casa con otro

niño, aumentando el número de amigos a medida que empieza a sentirse cómodo y alegre. Aprender a jugar con un animal doméstico puede ser útil en aquellos niños en los que la relación con otros niños es difícil, ya que puede intentar aprender a alimentarlo y cuidarlo como forma de interactuar y tomar confianza con el exterior.

Las niñas portadoras de un cromosoma totalmente mutado, presentan más problemas que el resto de las niñas, observándose dificultad para mantener la atención, ansiedad y timidez. Para reducir la ansiedad se propone un tratamiento de relajación, visualización y desensibilización, aprendizaje de las habilidades sociales —como hablar claramente y despacio o mantener la mirada—, y un aumento de las interacciones sociales utilizando la terapia de grupo con otros niños.

En la actualidad no hay un tratamiento específico para esta enfermedad, aunque sí hay muchas técnicas útiles para tratar los problemas habituales que presentan estos pacientes. La medicación es útil para combatir algunos síntomas y suele ser más efectiva cuando se combina con una terapia individual. Puede existir dificultad para encontrar terapeutas o especialistas médicos que comprendan la enfermedad, y con los que el paciente se sienta cómodo para que la terapia sea efectiva.

Hay dos razones claves que aconsejan iniciar una terapia: la aparición de problemas que interfieren de manera importante con la capacidad del individuo para disfrutar y actuar en la vida, y cuando se descubre la falta de habilidades para encontrar unas mínimas expectativas para relacionarse, trabajar o alcanzar autonomía y satisfacción personal. La terapia no reemplaza a la familia, los amigos o relaciones personales, y no es efectiva a menos que el paciente sea consciente de querer dar un cambio. Cuando los individuos están deseando acometer la terapia, pueden conseguir mejoras importantes en su calidad de vida, siempre con la ayuda de un terapeuta competente.

7.4. INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR INTEGRADA

El éxito de las distintas estrategias, que pueden utilizarse para el tratamiento de los síntomas observados en el Síndrome, depende de la dedi-

cación, creatividad y flexibilidad de un equipo multidisciplinar, que trabaje coordinadamente para tratar a estos pacientes. Los padres, educadores, terapeutas, psicólogos y médicos juegan un papel muy importante, a la hora de determinar los objetivos académicos y terapéuticos para cada niño. Los individuos con el Síndrome X Frágil necesitan una intervención individualizada, que tenga en cuenta las necesidades de cada paciente particular. Por lo tanto será necesario un abordaje integrado en la intervención y educación de cada paciente, que combine la experiencia de padres, médicos, doctores, genetistas, psicólogos, pedagogos, logopedas, terapeutas ocupacionales, profesores de educación especial y otros profesores.

Por las características de los pacientes con este Síndrome, esta patología requiere la intervención médica y terapéutica como componentes de un servicio integral. Se necesitan estrategias específicas para las distintas edades de los individuos con el Síndrome, que comprendan la infancia, edad escolar, adolescencia y edad adulta.

En los niños con el Síndrome se observan problemas de atención, dificultades para resolver algún problema concreto, así como para entender conceptos abstractos y memorizar o aplicar información conocida en nuevas situaciones. En los programas más extendidos en países como Estados Unidos de América, Australia o algunos países europeos, se realiza desde finales de los años ochenta una intervención integrada e individualizada para cada familia afectada por el Síndrome, haciendo cambios en los tratamientos educacionales, servicios relacionados e intervención terapéutica y médica, intentando tratar a estos pacientes en el ambiente menos restrictivo posible. Estudios sobre la efectividad de los tratamientos en estos pacientes indican que aumenta cuando se realiza en medios y contextos funcionales comparándolos a los realizados en medios aislados.

A principios de los años noventa, en Estados Unidos se amplían los objetivos para personas con minusvalías, integrándolas todo lo posible en los aspectos normales de la sociedad, incluyendo programas educativos y espacios comunitarios. Se hace énfasis en los servicios de asistencia técnica, y en la adaptación y transición de la fase escolar a la integración laboral y social completa. Se prohíbe la discriminación de niños y adultos discapacitados en los empleos públicos y privados, así como otros servicios y acomodaciones,

integración que está incluida en los planes y acciones sobre minusvalías en España. Los servicios integrados, adaptados al Síndrome X Frágil, deben tener en cuenta las complejas necesidades que se observan en los pacientes, entre las que se encuentran: la hipersensibilidad a los estímulos sensoriales, visuales, sonoros, olfativos y de movimientos, así como una reacción desmesurada ante novedades.

Presentan dificultades en la transición y los cambios; así como dificultades en las funciones reguladoras entre las que están los problemas para mantener la atención, la modulación de los niveles de actividad y la impulsividad; también muestran dificultades en las capacidades oralmotoras, motora gruesa y fina, y visuomotora; problemas en las habilidades sociales y del lenguaje; dificultades en el habla, como la rapidez, los desórdenes en el ritmo, dispraxias verbales, haciendo en muchos casos que el habla sea incomprensible; así como un déficit cognitivo que va desde problemas de aprendizaje a retraso mental severo, lo que conduce a limitaciones importantes en el desarrollo de la vida diaria.

En cada caso concreto es recomendable hacer un programa individual de actividades diarias, que tenga en cuenta la estimulación precoz en los casos de niños menores de 3-4 años, y en los más mayores una terapia ocupacional con un enfoque sensorial e integrativo y una terapia logopédica; o también una estrategia que combine las dos terapias anteriores, así como una intervención educativa y de comportamiento adaptativo en los niños de edad escolar.

También tendrá que tenerse en cuenta la posibilidad de modificaciones en el ambiente o entorno habitual del niño con el Síndrome, siendo éste lo más flexible y cómodo para conseguir un desarrollo integral, se realizará un control de la medicación y un descanso adecuado; se recomienda usar técnicas de relajación; se eliminarán posibles factores de distracción, teniendo en cuenta la luminosidad ambiental, el ruido, los olores, el uso de juguetes apropiados, etc. Se realizarán los exámenes y evaluaciones en el momento más adecuado para el niño y se mantendrá un contacto estrecho con la familia, siendo el programa flexible, abierto y creativo.

Los pacientes con el Síndrome pueden mostrarse extremadamente agitados en los momentos de transición entre actividades, debido a la dificultad

de modulación sensorial, por lo que debe explicarse al niño claramente qué va a ocurrir en cada momento, ya sea verbalmente, con esquemas, fotografías o dibujos. Es útil revisar el esquema diario a través de fotografías, usar canciones o músicas para anunciar los cambios, así como cambios de luces o sonidos armónicos, para mejorar el proceso de adaptación; también pueden usarse juguetes concretos, con los que el niño esté habituado, para iniciar las distintas actividades.

Debe tenerse en cuenta en estos pacientes la posibilidad de realizar actividades que calmen su agitación y ansiedad, como pueden ser: colocar al paciente entre mantas, almohadas o cojines suaves y cómodos, entre capas de neopreno o llevar guantes de este material. También pueden realizar trabajos simples y repetitivos como llevar libros, alguna caja, subir escaleras, montar en bicicleta o colocarse contra la pared. Se pueden realizar movimientos rítmicos, escuchar sonidos vibrantes, o música y ritmos relajantes, como rutina diaria para reforzar el aprendizaje. Se pueden usar técnicas de yoga y respiración, así como tiempo de silencios como parte del proceso de aprendizaje.

Realizar actividades en comunidad permite a estos individuos llevar un estilo de vida más calmado y equilibrado. Pueden cuidar animales domésticos, montar a caballo, realizar artes marciales, ayudar en las tareas domésticas o en granjas. Es muy beneficioso relacionarse con otros niños en zonas de juegos como parques, o visitar museos. Por todo lo expuesto en estos pacientes, se determinarán las actividades de manera individual, siguiendo un programa de adaptación y aprendizaje concreto que permita la adquisición de nuevas capacidades o la ampliación de las ya adquiridas por el individuo afectado.

7.4.1. Propuesta de intervención en el Síndrome X Frágil

En la actualidad se está llevando a cabo en muchos grupos de tratamiento del Síndrome un tipo de enfoque multidisciplinar coordinado; con este abordaje se pretende conseguir un tratamiento efectivo de las personas afectadas por esta patología, consiguiéndose mejorías apreciables en la adaptación social y laboral de estos pacientes.

INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR INTEGRADA

- Tratamiento Personalizado Coordinado
- Niveles de Actuación:
 - Sanitario
 - Diagnóstico Clínico y Genético
 - Consejo Genético y Asesoramiento Familiar
 - Seguimiento Médico y Farmacológico
 - Estimulación Precoz e Integración Sensorial
 - Educación y Aprendizaje
 - Apoyo Psicopedagógico y Logopédico
 - Integración Social y Laboral

Este enfoque involucra una serie de actuaciones que se resumen en el esquema siguiente:

INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR INTEGRADA

1. Valoración Clínica:	Médicos y Pediatras
2. Diagnóstico Genético Molecular:	Genetistas
3. Consejo Genético y Asesoramiento Familiar:	Asesor Genético
4. Seguimiento Médico Especializado y Personalizado:	Neuropediatra
5. Estimulación Precoz e Integración Sensorial:	Psiquiatra, Psicólogo
6. Tratamiento Farmacológico:	Psiquiatra
7. Logopedia, Terapia del Habla y del Lenguaje:	Logopeda
8. Integración Sensorial, Tratamiento Psicopedagógico y Conductual:	Psicólogo
9. Plan Educativo Individualizado:	Pedagogo
10. Terapia Ocupacional y Asistencia Sociolaboral:	Terapeuta, Asistente

Cada uno de los puntos indicados se desarrolla a continuación:

1) *Valoración Clínica*

Una valoración clínica adecuada es fundamental para detectar a los posibles individuos afectados con el Síndrome X Frágil. En la actualidad es el primer paso de una intervención médica afectiva, por ello será necesario un esfuerzo inicial para informar a los facultativos que serán los primeros que entren en contacto con los individuos afectados. Es necesario que los médicos de familia, pediatras y neuropediatras conozcan muy bien las características que muestran estos pacientes y la variabilidad de síntomas que pueden ser debidos al Síndrome. Una valoración clínica precoz de estos individuos permitiría una intervención adecuada en el desarrollo psicomotor del paciente, con la que podría alcanzar el máximo nivel posible.

2) *Diagnóstico Genético Molecular*

Una vez se ha realizado la valoración clínica del paciente y si se sospecha que puede padecer el Síndrome X Frágil, se deberá descartar por pruebas genéticas moleculares. Debido a la alta prevalencia de este síndrome (1 individuo afectado por cada 2.500-4.000) y a las múltiples consecuencias, será necesario poner a punto las técnicas de diagnóstico en los laboratorios de genética y biología molecular de los servicios sanitarios, lo que permitiría un diagnóstico de certeza del Síndrome. Es también necesario que existan unidades de diagnóstico prenatal efectivas, que permitan de forma rápida y fiable descartar el Síndrome en los embarazos de riesgo.

Es necesario realizar un diagnóstico preciso y rápido del Síndrome que haga posible detectar a las familias con esta patología, lo que permitirá llevar a cabo el siguiente paso de este modelo de intervención, y evitar a su vez situaciones de estrés en las familias afectadas.

3) *Consejo Genético y Asesoramiento Familiar*

Detectada ya la familia afectada, por el estudio de un individuo con el Síndrome, será conveniente analizar al resto de individuos que tengan riesgo de haber heredado el cromosoma X alterado (ya sea con la premutación o la mutación completa); en algunos casos podrán detectarse portadores

sanos (sin rasgos clínicos de la patología), pero que tienen una probabilidad alta de tener hijos o nietos afectados.

Es necesario explicar el patrón hereditario y el tipo de análisis o pruebas que tendrán que realizarse a los miembros de la familia. El consejo genético permite conocer el riesgo empírico que existe de heredar el cromosoma X alterado y aconsejar a la familia sobre las posibilidades que existen en la actualidad para tener descendencia sana, realizando un enfoque preventivo de la patología. Entre las posibilidades actuales se encuentran el diagnóstico prenatal (amniocentesis, vellosidades coriónicas o sangre fetal), diagnóstico preimplantacional —se realizan las pruebas moleculares en los embriones obtenidos por fertilización “in vitro” y sólo se implantan aquellos que no hayan heredado el cromosoma mutado—, también se puede recurrir a un donante de gametos, o a la adopción de niños ya nacidos. Todas estas posibilidades permiten a las familias decidir a la hora de tener otros hijos.

CONSEJO GENÉTICO Y ASESORAMIENTO FAMILIAR

Explicación a la familia del tipo de estudio y modo de herencia

Análisis de la familia a través del genograma o pedigrée

Detección de posibles portadores

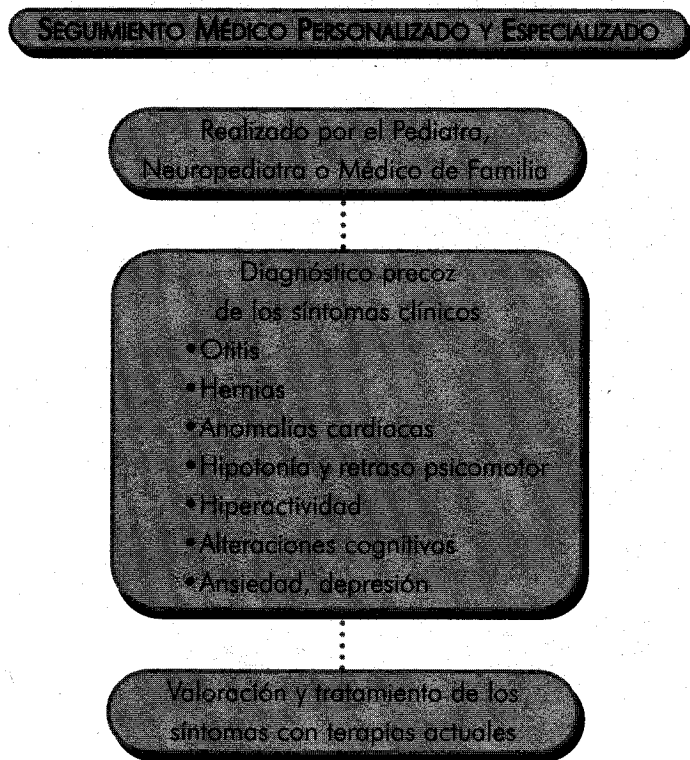
Cálculo del riesgo empírico que existe de heredar la mutación

Indicar las posibilidades actuales de tener descendencia sana:

- Diagnóstico Prenatal
- Diagnóstico Preimplantacional
- Donante de Gametos
- Adopción

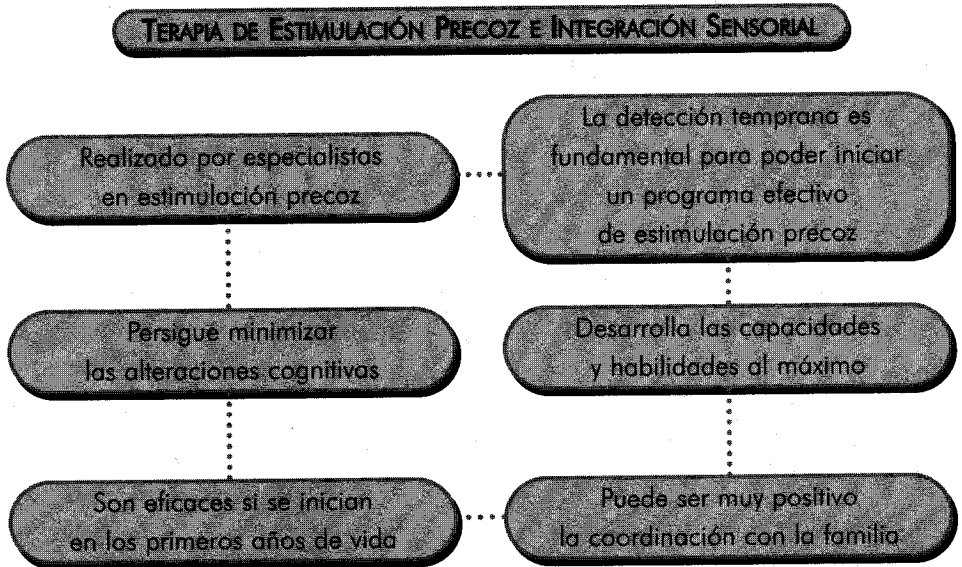
4) Seguimiento Médico Especializado y Personalizado

Una vez que se ha detectado el Síndrome en una familia, será conveniente realizar un seguimiento por parte del médico de familia o especialista correspondiente, que permita abordar el tratamiento de los múltiples síntomas que suelen aparecer en este Síndrome, entre los que como ya se han visto están la otitis, el paladar hendido, las hernias, anomalías cardíacas, dificultad respiratoria, hiperactividad, hipotonía y retraso motor, así como aparición de timidez o ansiedad excesivas y otros tipos de alteraciones cognitivas. Muchos de estos síntomas se tratan de manera efectiva con fármacos o terapias, ello evita mayores secuelas en los pacientes, como puede ser falta de audición, problemas de comportamiento y aislamiento, así como reducir los problemas con el lenguaje y el aprendizaje. Será necesario a su vez valorar el desarrollo psicomotor del paciente a través de un examen exhaustivo tanto físico como neurológico. Realizándose un tratamiento adecuado de aquellos síntomas que puedan favorecerse con terapias disponibles en la actualidad.



5) Estimulación Precoz e Integración Sensorial

Para intentar minimizar las alteraciones cognitivas provocadas por el Síndrome en los individuos afectados, se puede seguir un programa de estimulación precoz que permitirá desarrollar y ampliar sus capacidades y habilidades al máximo. Para que sean eficaces deben iniciarse en los primeros años de vida. Este tipo de enfoque terapéutico puede llevarse a cabo de manera coordinada con la familia, que puede realizar una labor importante en la estimulación precoz del individuo afectado.



6) Tratamiento Farmacológico

En la actualidad no se ha desarrollado un tratamiento curativo para el síndrome que permita recobrar el estado normal en los pacientes nacidos con el Síndrome X Frágil, pero sí hay fármacos que tratan de forma efectiva muchos de los síntomas descritos en este Síndrome, aliviando y permitiendo en muchos casos llevar una vida familiar y social más normalizada.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Hiperactividad y trastorno de atención
 - En los primeros años de vida: Ácido fólico
 - En la infancia: Psicoestimulantes, Metilfenidato (Rubi-fen), Clonidina
- Convulsiones
 - Carbamazepina
 - Ácido Valproico
- Agresividad y agitación
 - Tioridacina
 - Lito
- Autismo, labilidad emocional, depresión
 - Fluoxetina
 - Paroxetina
- Ansiedad
 - Alprazolam, Loracepam
 - Buspirona
- Novedades en el tratamiento del Síndrome
 - Piracetam
 - Gaba + Nicotinamida + Á. fólico + Vitamina E (a veces + Haloperidol)

7) *Logopedia, Terapia del Habla y del Lenguaje*

Las alteraciones en el lenguaje y habla de los pacientes con el síndrome son rasgos muy frecuentes. En los varones suele observarse mayor velocidad, ritmo irregular y dispraxia verbal (falta de planificación motora del habla). Para conseguir una pronunciación adecuada es necesario realizar movimientos finos suaves y rápidos con la lengua y los labios; esta terapia intentará conseguir que el paciente desarrolle la capacidad de hablar a través de estímulos visuales, auditivos y motores, presentando la información como una imagen única que será más fácil de aprender para este tipo de pacientes.

El rendimiento suele disminuir a medida que el lenguaje adquiere estructuras y conceptos abstractos, pero estos pacientes tienen muy desarrollada una capacidad alta de imitación verbal. La verborrea, los comentarios evasivos y el contacto visual escaso serán otros de los problemas que deba tratar el logopeda, teniendo siempre en cuenta la dificultad de adaptación a nuevos ambientes en estos pacientes, por lo que el tratamiento será difícil hasta que el paciente se adapte a los nuevos cambios y a la terapia.

LOGOPEDIA, TERAPIA DEL HABLA Y DEL LENGUAJE

Son muy frecuentes las alteraciones del habla y del lenguaje:

- Mayor velocidad
- Ritmo irregular
- Dispraxia verbal

Aprendizaje del habla a través de estímulos auditivos, visuales y motores

Rendimiento menor con estructuras y conceptos abstractos

Alta capacidad de imitación verbal

Tratamiento de la verborrea, el lenguaje evasivo y el contacto visual escaso

Dificultad de adaptación a terapias nuevas

8) Integración Sensorial, Tratamiento Psicopedagógico y Conductual

Debido a la variabilidad en los síntomas de estos pacientes, es necesario conocer las necesidades y habilidades de cada niño concreto. Normalmente

es necesario un apoyo en áreas como la atención, la hiperactividad, la impulsividad, la concentración, la relajación o las habilidades sociales. Será necesario conseguir un procesamiento de la información sensorial de manera efectiva, así como un desarrollo de las capacidades motoras finas llevado a cabo por un fisioterapeuta.

Es recomendable un tratamiento de los problemas de comportamiento por el especialista, así como una colaboración estrecha con la familia para conseguir estructurar el entorno, prevenir la sobreestimulación, fomentar el lenguaje, conseguir el uso de técnicas calmantes y de reforzamiento positivo de la conducta.

INTEGRACIÓN SENSORIAL, TRATAMIENTO PSICOPEDAGÓGICO Y CONDUCTUAL

Detección de las habilidades y capacidades personales

Necesitan apoyo en las siguientes áreas:

- Atención
- Hiperactividad
- Impulsividad y comportamiento
- Concentración
- Relajación
- Habilidades sociales
- Procesamiento de información sensorial
- Capacidades motoras finas

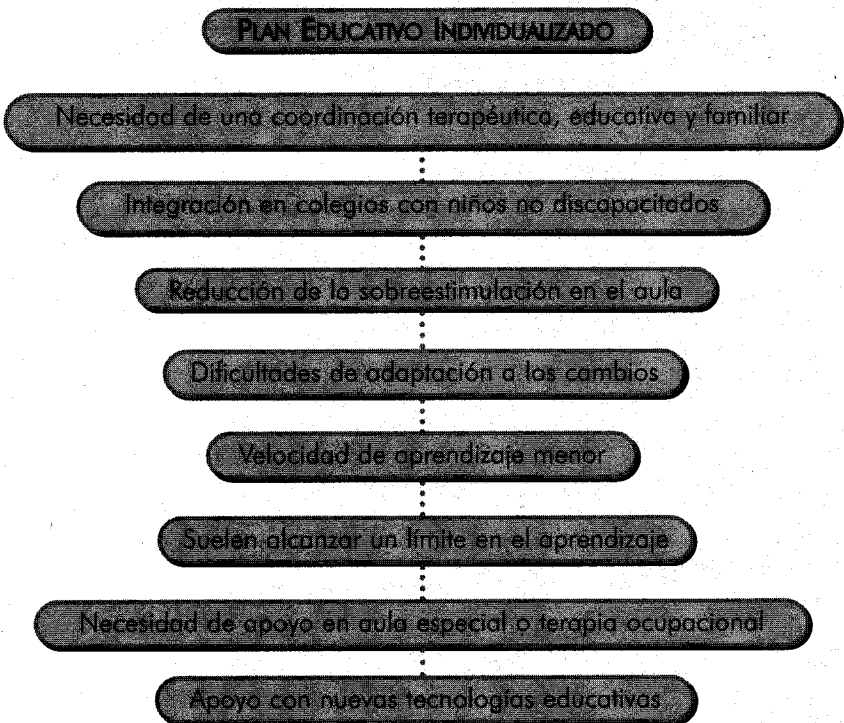
Colaboración estrecha con la familia en:

- El proceso de integración sensorial
- Prevención de la sobreestimulación
- Fomento del lenguaje
- Uso de técnicas calmantes
- Reforzamiento positivo de la conducta

9) Plan Educativo Individualizado

Todas las personas que están trabajando en la terapia y aprendizaje del niño afectado por el Síndrome deben perseguir el mismo propósito, para ello sería fundamental una coordinación terapéutica, educativa y familiar. En la etapa escolar es beneficioso estar en un colegio de integración por la capacidad de aprendizaje por imitación. Es bueno no sobreestimar su deficiente desarrollo cognitivo con ambientes excesivamente exigentes, pues su velocidad de aprendizaje es menor que en el resto del grupo y suelen llegar a un límite de desarrollo.

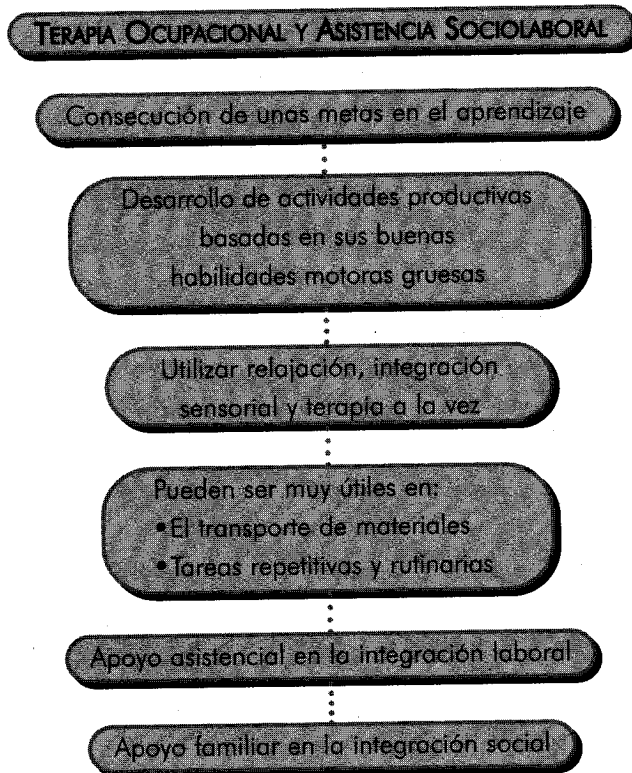
El apoyo psicopedagógico es fundamental en estos niños para conseguir desarrollar al máximo las potenciales individuales, y corregir aquellas conductas que interfieren en el aprendizaje, por lo que sería muy útil que asistieran a clases de educación especial dentro de su programa educativo integrado. También puede ser muy útil el uso de las nuevas tecnologías como la informática, para mejorar el desarrollo cognitivo con programas informáticos específicos.



10) Terapia Ocupacional y Asistencia Sociolaboral

Conseguidas unas metas de aprendizaje de conceptos en estos pacientes y debido a sus limitaciones intelectuales, es posible continuar el aprendizaje en un taller de terapia ocupacional, en el que podrán desarrollar una actividad productiva satisfactoria debido a sus buenas habilidades motoras. En muchos de estos pacientes es muy útil realizar una integración sensorial junto con la terapia ocupacional, lo que favorece su relajación y concentración.

Ayudar en tareas de transporte de material pesado, realizar tareas mecánicas y repetitivas rutinarias es muy útil para reducir las tensiones que acumulan. Es necesario un apoyo familiar y asistencial para conseguir una integración social y laboral de estos pacientes. Estos esfuerzos permiten a las personas sentirse útiles y desarrollar todas sus capacidades al máximo.



Conclusiones

Este enfoque propuesto a lo largo de los 10 puntos expuestos, definido como tratamiento multidisciplinar integrado, requiere a su vez la existencia de especialistas, ya sea en centros públicos o privados, que estén directamente involucrados en conseguir normalizar, en lo posible las vidas de estos pacientes, que ya al nacer presentan una serie de necesidades muy amplias, para las que en muchos casos se dispone de tratamientos específicos en la actualidad.

A su vez, se necesita una colaboración esencial de las familias afectadas para que el tratamiento sea efectivo. Su esfuerzo junto con el de los muchos especialistas involucrados en el tratamiento multidisciplinar, debe perseguir un tratamiento eficaz y duradero, que permita una integración social y laboral de cualquier persona que nazca con este tipo de discapacidad psíquica conocido con el nombre de Síndrome X Frágil.

CONCLUSIONES

- Es necesaria la actuación de especialistas en el Síndrome, ya sea en centros públicos o privados
- Es necesaria una coordinación entre especialistas y familias afectadas
- Todos los especialistas sanitarios y educativos, así como las familias, deben involucrarse para normalizar en lo posible la vida de estos pacientes
- Muchas de las amplias necesidades de estos pacientes tienen una terapia o tratamiento en la actualidad
- Un tratamiento integrado es necesario para la integración social y laboral de cualquier persona que nazca con este tipo de discapacidad, conocido como Síndrome X Frágil

La situación del Síndrome X Frágil en España puede resumirse en los siguientes puntos:

1. Esta enfermedad es muy frecuente y afecta a grandes familias, en las que pueden aparecer individuos afectados a lo largo de distintas generaciones, tanto varones como mujeres. Por los datos de prevalencia calculados faltan aún muchas familias con el Síndrome por diagnosticar, aproximadamente el 80-90% del total. Usando los datos de prevalencia de 1 individuo afectado por cada 4.000, una mujer portadora por cada 800 y un varón portador por cada 5.000, se estima que existen unos 8.000 varones portadores no afectados, 10.000 individuos afectados por el retraso mental asociado al Síndrome X Frágil y 50.000 mujeres no afectadas portadoras del cromosoma X frágil. En general, los portadores sanos tienen una probabilidad altísima de tener hijos o nietos afectados por el Síndrome.
2. La falta de conocimiento de este Síndrome plantea la necesidad de una divulgación efectiva de este tipo de retraso mental hereditario a todos los niveles:
 - * Profesionales: médicos de familia, especialistas, profesores, psicólogos, pedagogos, logopedas y terapeutas.
 - * Instituciones y estamentos públicos.
 - * Población general.
3. Las familias afectadas por el Síndrome necesitan de una atención médico-profesional efectiva por lo que será necesario:
 - * Equipos de diagnóstico eficaces.
 - Fiabilidad en la detección prenatal y postnatal.
 - Unidades de diagnóstico preimplantacional.
 - Información y consejo genético correcto.
 - Asistencia psicológica.
 - * Atención integrada especializada a distintos niveles.
 - Estimulación precoz.

- Escolarización.
 - Terapia ocupacional.
 - Logopedia, pedagógica y psicoterapia.
4. Existe una necesidad clara de diagnóstico precoz en los individuos nacidos con el Síndrome, y de consejo genético a las familias con individuos afectados, todo ello dirigido a detectar los portadores normales de la población, que tienen riesgo de transmitir el Síndrome a sus descendientes. Esta necesidad se justifica por el importante coste personal, familiar y social del Síndrome X Frágil.

Apéndice 1. Bibliografía Científica

- ABRAMS, M. T.; REISS, A. L.; FREUND, L. S.; BAUMGARDNER, T. L.; CHASE, G. A.; DENCKLA, M. B.: «Molecular neurobehavioral associations in females with the fragile X full mutation», *Am. J. Med. Genet.*, Jul. 15; 51(4): 317-327, 1994.
- ALEMBIK, Y.; DOTT, B.; STOLL, C.: «Rett-like syndrome in fragile X syndrome», *Genet-Couns.*, 6(3): 207-210, 1995.
- ALLINGHAM-HAWKINS, D. J.; RAY, P. N.: «FRAXE expansion is not a common etiological factor among developmentally delayed males», *Am. J. Hum. Genet.*, Jul. 57(1): 72-76, 1995.
- ANTINOLO, G.; BORREGO, S.; CABEZA, J. C.; SÁNCHEZ, R.; SÁNCHEZ, J.; SÁNCHEZ, B.: «Reverse mutation in fragile X syndrome [letter]», *Am. J. Hum. Genet.*, Jan. 58 (1): 237-239, 1996.
- ARINAMI, T.; KONDO, I.; HAMAGUCHI, H.; TAMAMURA, K.; HIRANO, T.: «A fragile X female with Down syndrome», *Hum. Genet.* 77: 92-94, 1987.
- BIANCALANA, V.; TAINE, L.; BOUIX, J. C. y col.: «Expansion and methylation status at FRAXE can be detected on EcoRI blots used for FRAXA diagnosis: analysis of four FRAXE families with mild mental retardation in males», *Am. J. Hum. Genet.*, Oct., 59 (4): 847-854, 1996.
- BROWN, W. T.; NOLIN, S.; HOUCK, G. JR; DING, X.; GLICKSMAN, A.; LI, S. Y.; STARK-HOUCK, S. y col.: «Prenatal diagnosis and carrier screening for fragile X by PCR», *Am. J. Med. Genet.*, Jul. 12, 64 (1): 191-195, 1996.
- BUTLER, M. G.; PRATESI, R.; VNENCAK-JONES, C. L.: «Molecular genetic screening in cytogenetically normal mentally retarded males with manifestations of fragile X syndrome [letter]», *Am. J. Med. Genet.*, Jul. 15; 51(4): 315-316, 1994.

- CARBONELL, P.; LÓPEZ, I.; GABARRÓN, J. y col.: «FRAXE mutation analysis in three Spanish families», *Am. J. Med. Genet.*, 64: 434-440, 1996.
- CASTELI-BEL, S.; MILA, M.; SOLER, A. y col.: «Prenatal diagnosis of fragile X syndrome: (CGG)_n expansion and methylation of chorionic villus samples», *Prenat-Diagn.*, Sep. 15(9): 8017, 1995.
- CHAKRABARTI, L., DAVIES, E.: «Fragile X syndrome», *Curr Opin Neurol*, 10:142-147, 1997.
- CURTIS, G.; DENNIS, N.; MACPHERSON, J.: «The impact of genetic counselling on females in fragile X families», *J. Med. Genet.*, Dec. 31(12): 950-952, 1994.
- DREESEN, J. C. F. M.; GERAEDTS, J. P. M.; DUMOULIN, J. C. M.; EVERS, J. L. H.; PIETERS, M. H. E. C.: «RS46 (DXS548) genotyping of reproductive cells: approaching preimplantation testing of the fragile-X syndrome», *Hum. Genet.*, 96: 323-329, 1995.
- DROUIN, R.; ANGERS, M.; DALLAIRE, N.; ROSE, T. M.; KHANDJIAN, W.; ROUSSEAU, F.: «Structural and functional characterization of the human Fmr-1 promoter reveals similarities with the hnRNP-A2 promoter», *Hum. Mol. Genet.*, 6: 2051-2060, 1994.
- DUTCH-BELGIAN FRAGILE X CONSORTIUM: «Fmr-1 knockout mice: a model to study fragile X mental retardation», *Cell*, 78: 23-33, 1994.
- FU, Y.-H.; KUHL, D. P. A.; PIZZUTI, A.; PIERETTI, M.; SUTCLIFFE, J. S.; RICHARDS, S.; VERKERK, A. J. M. H.; HOLDEN, J. J. A.; FENWICK, R. G., JR.; WARREN, S. T.; OOSTRA, B. A.; NELSON, D. L.; CASKEY, C. T.: «Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox», *Cell*, 67: 1047-1058, 1991.
- GECZ, J.; GEDEON, A. K.; SUTHERLAND, G. R.; MULLEY, J. C.: «Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation», *Nat. Genet.*, May. 13 (1): 105-108, 1996.
- HAGERMAN, R. J.; CRONISTER, S.: *The fragile X syndrome*, 2.ª edición, University Press, 1996.
- HALLMAYER, J.; PINTADO, E.; LOTSPEICH, L. y col.: «Molecular analysis and test of linkage between the FMR1 gene and infantile autism in multiplex families», *Am. J. Hum. Genet.*, Nov. 55(5): 9519, 1994.

- HMADECHA, A.; DE DIEGO, Y.; PINTADO, E.: «Assesment of Fmr-1 expression by RT-PCR of KH domains», *J. Lab. Clin. Med.*, 131(2): 170-173, 1998.
- MILA, M.; CASTELLVI-BEL, S.; SÁNCHEZ, A.; LÁZARO, C.; VILLA, M.; ESTIVILL, X.: «Mosaicism for the fragile X syndrome full mutation and deletions within the CGG repeat of the FMR1 gene», *J. Med. Genet.*, Apr. 33 (4): 338-340, 1996.
- MILA, M.; KRUYER, H.; GLOVER, G.; SÁNCHEZ, A.; CARBONELL, P.; CASTELLVI-BELL, S. y col.: «Molecular analysis of the (CGG)_n expansion in the Fmr-1 gene in 59 Spanish fragile X syndrome families», *Hum. Genet.*, Oct. 94(4): 395-400, 1994.
- MILUNSKY, A.; HUANG, X.; AMOS, J.; HERSKOWITZ, J.; FARRER, L.; WYANDT, H.: «46, XY/47,XXY male with the fragile X syndrome: Cytogenetic and molecular studies», *Am. J. Med. Genet.*, 45: 589-593, 1993.
- PASCUAL PASCUAL, S. I.; GARCÍA MARCOS, J. A.; MARTÍN LUCAS, M. A.: «Estudio del Síndrome X Frágil en la población de la compañía telefónica de España», *Rev. Neurol.*, Mayo-Junio, 23 (121): 6447, 1995.
- PINTADO, E.; DE DIEGO, Y.; HMADECHA, A.; CARRASCO, M.; SIERRA, J.; LUCAS, L.: «Instability of the CGG repeat at the FRAXA locus and variable phenotypic expression in a large fragile x pedigree», *J. Med. Genet.*, 32: 907-908, 1995.
- SPINELLI, M.; ROCHA, A. C.; GIACHETI, C. M.; RICHIERI-COSTA, A.: «Word-finding difficulties, verbal paraphasias, and verbal dyspraxia in ten individuals with fragile X syndrome», *Am. J. Med. Genet.*, Feb. 27; 60 (1): 39-43, 1995.
- SUTHERLAND, G. R.; GEDEON, A.; KORNMAN, L.; DONNELLY, A.; BYARD, R. W.; MULLEY, J. C.; KREMER, E.; LYNCH, M.; PRITCHARD, M.; YU, S.; RICHARDS, R. I.: «Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence», *New Eng. J. Med.*, 325: 1720-1722, 1991.
- TAMANINI, F.; WILLEMSSEN, R.; VAN UNEN, L.; BONTEKOE, C.; GALJAARD, H.; OOSTRA, B. A.; HOOGEVEEN, A. T.: «Differential expression of Fmr-1, FXR1 and FXR2 proteins in human brain and testis», *Hum. Mol. Genet.*, 6: 1315-1322, 1997.
- TURNER, G.; WEBB, T.; WAKE, S.; ROBINSON, H.: «Prevalence of fragile X syndrome», *Am. J. Med. Genet.*, Jul. 12, 64 (1): 1967, 1996.

- VERKERK, A. J.; PIERETTI, M.; SUTCLIFFE, J. S.; FU, Y. H.; KUHL, D. P. A.; PIZZUTI, A. y col.: «Identification of a gene (Fmr-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome», *Cell*, 65: 905-914, 1991.
- VIANNA-MORGANTE, A.; COSTA, S.; PARES, A.; VERRESCHI, I.: «FRAXA premutation associated with premature ovarian failure», *Am. J. Med. Genet.*, 64: 373-375, 1996.
- VITS, L.; DE BOULLE, K.; REYNIERS, E.; HANDIG, I.; DARGY, J. K.; OOSTRA, B.; WILLEMS, P. J.: «Apparent regression of the CGG repeat in Fmr-1 to an allele of normal size», *Hum. Genet.*, 94: 523-526, 1994.
- WANG, Z.; TAYLOR, A. K.; BRIDGE, J. A.: «Fmr-1 fully expanded mutation with minimal methylation in a high functioning fragile X male», *J. Med. Genet.*, May. 33 (5): 376-378, 1996.
- WARREN, S. y NELSON, D.: «Advances in molecular analysis of fragile X syndrome», *J.A.M.A.*, 271 (7): 536-542, 1994.
- WARREN, S. T.; ASHLEY, C. T. JR.: «Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome», *Annu. Rev. Neurosci.*, 18: 77-99, 1995.
- WERTZ, D. C.; REILLY, P. R.: «Laboratory policies and practices for the genetic testing of children: a survey of the Helix network», *Am. J. Hum. Genet.*, Nov. 61(5): 1163-1168, 1997.
- WILLEMSEN, R.; BONTEKOE, C.; TAMANINI, F.; GALJAARD, H.; HOOGVEEN, A.; OOSTRA, B.: «Association of FMRP with ribosomal precursor particles in the nucleolus», *Biochem Biophys Res Commun*, Aug. 5. 225 (1): 27-33, 1996.
- WILLEMSEN, R.; MOHKAMSING, S.; DE VRIES, B. y col.: «Rapid antibody test for fragile X syndrome», *Lancet* 345: 1147-1148, 1995.
- WILLEMSEN, R.; ANAR, B.; DE DIEGO, Y. y col.: «Non-invasive test for fragile X Syndrome using hair root analysis», *N. England J. Medicine*, 1998 (in press).

Bibliografía Divulgativa

- AGUIRRE, A. Y FERNÁNDEZ-RÚA, J. M.: «La neurociencia proyecta rayos de luz sobre numerosos desórdenes del cerebro», *ABC de la Ciencia*, 27 de marzo de 1998.
- BORRERO, J.: «ABC de la Sanidad», *ABC de Sevilla*, 10 de abril de 1997.
- CARRASCO, M.; PINTADO, E.; LUCAS, M.; DE DIEGO, Y.; HMACHDA, A.: «Intentemos prevenir lo que hoy no podemos curar: La deficiencia mental ligada a la fragilidad del cromosoma X», *Revista Clave*, Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalías. Madrid. 1996.
- DE DIEGO, Y.: *Síndrome X Frágil*, Edición de bolsillo. Libro publicado por I Jornada Andaluza sobre el Síndrome X Frágil. Sevilla. 13 de julio de 1998.
- LÓPEZ, M.: «El Síndrome X Frágil: La causa más común de subnormalidad en el Hombre», *Mundo Científico*, n.º 141, vol. 13: 1066-1068.
- PINTADO, E.; DE DIEGO, Y.; HMADCHA, A. y LUCAS, M.: «Diagnóstico Molecular del Síndrome X Frágil», capítulo 10 del libro *Diagnóstico Molecular en Genética Médica*, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Dirigido por Lucas, M. (1998).
- RAMOS, F. J.: «El Síndrome X Frágil. Material educativo de la Fundación Nacional del X Frágil de Estados Unidos», editado por IMSERSO 1998. Número 53 *Colección Rehabilitación*.
- RUIZ, M. J.; GÓMEZ-FERRER, C.: «Revisión de los tratamientos en el Síndrome X Frágil», *Revista Electrónica de Psiquiatría*, n.º 4, vol. 1, Diciembre 1997.

Apéndice 2. Glosario

A: Abreviatura de Adenina.

Adenina: Base nitrogenada que forma parte del ADN y del ARN.

ADN: Ácido desoxirribonucleico; se encuentra principalmente formando parte de los cromosomas. Es la molécula en la que está codificada la información genética.

ADNc: Ácido desoxirribonucleico complementario de un ARNm

ADN genómico: ADN que forma parte de los cromosomas.

ADN repetitivo: Secuencia de longitud variable que se repite un número de veces alto en el genoma.

Alelo: Nombre que se le da a dos formas distintas de un mismo gen en los cromosomas homólogos.

Alelos múltiples: Cuando aparecen más de dos formas de un gen concreto en la población.

Aminoácido: Molécula que posee un grupo carboxilo y uno amino, forma parte de todas las proteínas.

Amniocentesis: Procedimiento usado en el diagnóstico prenatal para obtener amniocitos.

Amniocitos: Células de origen fetal que se encuentran en el líquido amniótico.

Anticipación: Tendencia observable, en algunos tipos de enfermedades, en las que los síntomas aparecen más graves y precoces en generaciones sucesivas.

Autosomas: Cromosomas que aparecen en las células del organismo y son distintos a los sexuales; en los humanos aparecen 22 pares en cada célula somática.

Base nitrogenada: Componente de los ácidos nucleicos, en los que aparecen cinco tipos distintos de bases: Adenina, Citosina, Guanina, Timina y Uracilo.

Biopsia de vellosidades coriónicas: Procedimiento utilizado en el diagnóstico prenatal para obtener una muestra de tejido fetal.

C: Abreviatura de Citosina.

Carácter: Característica o rasgo que se observa en un individuo y forma parte de su fenotipo.

Célula: Unidades básicas de las que se componen los organismos pluricelulares.

Célula germinal: Aquellas células del organismo que transmiten la información genética a la siguiente generación de individuos.

Cigoto: Óvulo que ha sido fecundado por un espermatozoide.

Citogenética: Rama de la genética que se ocupa del estudio de los cromosomas.

Citoplasma: Parte de la célula limitada por la membrana externa y la nuclear.

Congénita: Anomalía presente en el individuo al nacer.

Cromosomas: Estructuras filiformes que se observan en los núcleos de las células en el momento de la división celular, están formados por ADN y proteínas, y en ellos está codificada la información genética que sirve para determinar todas las funciones y formas de las células de un organismo vivo.

Cromosomas sexuales: Par de cromosomas distinto a los pares autosómicos, que están implicados, entre otras funciones, en la determinación del sexo del organismo, en la mujer son dos cromosomas X, y en el varón un X y un Y.

CpG: Región o isla de ADN rica en citosinas y guaninas, regula la transcripción de los genes eucariotas, entre ellos el gen Fmr-1.

Delección: Pérdida de un fragmento cromosómico.

Diagnóstico preimplantacional: Detección de un trastorno hereditario antes de la implantación, realizada en un embrión tras una fecundación "in vitro".

Diagnóstico prenatal: Pruebas empleadas para determinar si el feto presenta alguna alteración que le provoque alguna enfermedad.

Dominante: Carácter que se manifiesta siempre en los individuos aunque los dos alelos del gen o genes que lo determinan sean diferentes (heterocigotos).

Dosis génica: Cantidad total de genes de un individuo.

Efecto fundador: Efecto observado en algunas enfermedades genéticas, en las que los individuos afectados en la actualidad, tienen un antepasado común.

Fenotipo: Características físicas, bioquímicas y fisiológicas de un individuo, que resultan de la interacción entre genotipo y el entorno.

Fmr-1: Gen del retraso mental ligado al sitio frágil 1, situado en el locus FRAXA.

Fmr-2: Gen del retraso mental ligado a sitio frágil 2, situado en el locus FRAXE.

G: Abreviatura de Guanina, base nitrogenada componente del ADN.

Gameto: Célula germinal del organismo, puede ser óvulo o espermatozoide y contiene una sola copia de cada cromosoma (dotación genética haploide).

Gen: Parte de la secuencia del ADN que codifica para una secuencia de aminoácidos en la proteína.

Genoma: Conjunto de todos los genes de una célula.

Genotipo: Constitución genética de un individuo.

Haplotipo: Variantes que se observan en una región cercana, ligada a un gen o alelo concreto, del mismo cromosoma.

Heterocigoto: Individuo que muestra dos alelos distintos en un gen concreto en el par de cromosomas homólogos.

Homocigoto: Individuo que muestra dos alelos idénticos en un gen concreto en el par de cromosomas homólogos.

Inactivación del cromosoma X: Proceso que ocurre en las células femeninas debido a que llevan dos cromosomas X, para compensar la dosis génica respecto a las células masculinas que sólo llevan un cromosoma X.

Inestabilidad cromosómica: Punto de rotura del cromosoma que se asocia a ciertas patologías o alteraciones en la secuencia de nucleótidos.

"In vitro": En el laboratorio (literalmente, en cristal).

IQ (=CI): Coeficiente de inteligencia (valor numérico).

Ligamiento: Se dice que dos genes están ligados cuando están tan cerca en el cromosoma que se observa que se heredan juntos.

Ligamiento al cromosoma X: Genes situados en el cromosoma X.

Ligamiento al sexo: Caracteres que se encuentran determinados por genes situados en los cromosomas sexuales, X o Y.

Locus (Plural: loci): Lugar en el que se sitúa un gen en un cromosoma.

Macroorquidismo: Tamaño de los testículos por encima de la media de la población.

Mosaicismo: Presencia de distintos caracteres genéticos en los tejidos del organismo.

Mutación: Cambio ocurrido en el material genético que se hereda.

Núcleo: Estructura de las células eucariotas donde se sitúan los cromosomas.

Nucleótido: Unidades básicas del ADN, formadas por una base nitrogenada, una pentosa y un grupo fosfato; sirven de códigos para los caracteres heredables.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; se consigue amplificar parte del ADN.

Penetración: Proporción de individuos heterocigotos para un carácter, en los que se manifiesta aunque sea levemente.

Portador obligado: Individuo que por el análisis de su familia tiene que tener el carácter que se analiza.

Prevalencia: Cálculo de la proporción de individuos con un carácter en una población.

Proteína: Molécula biológica que está formada por cadenas de aminoácidos, y que determina una función celular.

Síndrome: Conjunto de características o síntomas que aparecen juntos en una patología o enfermedad.

"Southern-blot": Detección en los polimorfismos de restricción del ADN por hibridación con sonda marcada.

T: Abreviatura de Timina.

Telómero: Parte final de un cromosoma.

Terapia genética: Tratamiento de una enfermedad introduciendo el gen alterado en las células del organismo vivo.

Traducción: Proceso por el que un ARNm es interpretado como una secuencia de aminoácidos de una proteína.

Triplete: Secuencia de tres nucleótidos en la molécula de ADN o en el ARNm y que codifica para un aminoácido concreto en la proteína.

Xq 27.3-28: Bandas finales del brazo largo del cromosoma X.

Apéndice 3. Relación de direcciones útiles

CENTROS SANITARIOS CON UNIDADES DE GENÉTICA MÉDICA

- Andalucía
 - Hospital Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal. 14004 Córdoba.
☎ 957217000 Fax: 957202542
 - Hospital Universitario. Avda. Oloriz, 16. 18012 Granada.
☎ 958270200 Ext:197
 - Hospital Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas. 13014 Granada.
☎ 958241110 Fax: 958283147
 - Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Sánchez Pizjuán. 41009 Sevilla.
☎ 954901873 Fax: 954371284
 - Grupo de D. I. V. del Síndrome X Frágil. Dpto. Bioquímica Médica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Avda. Sánchez Pizjuán, 4. 41009 Sevilla.
☎ 9544559852 Fax: 954709041
Web: www.cica.es/aliens/dbqmus/x-fragil.htm
 - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 Sevilla.
☎ 954248009 Fax: 954371284.
 - Hospital Materno-infantil. C/ Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga.

- Aragón:
 - Hospital Miguel Servet. Plaza Isabel la Católica, 1-3. 50006 Zaragoza.
☎ 976354316

— Hospital Clínico Universitario. C/ San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

☎ 976556400

• Asturias:

— Hospital Central de Asturias. C/ Celestino Villasmil, s/n. 33006 Oviedo.

☎ 98108000

• Baleares:

— Centro de Detección Precoz y D. Genético. C/ Cecilio Melero, 18. 07003 Palma de Mallorca.

☎ 971726860

— Hospital Son Dureta. Avda. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

☎ 971175000

• Canarias:

— Hospital Materno-infantil. Avda. Marítima, s/n. 35116 Las Palmas.

☎ 928321222

— Facultad de Medicina. Campus de Ofra. Carretera La Cuesta-Taco. 37071 Tenerife.

☎ 922603450

• Cantabria:

— Hospital Valdecilla. C/ Valdecilla, s/n. 39011 Santander.

☎ 942202520

• Cataluña:

— Hospital Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

☎ 934272000

— Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

☎ 932275400

— Hospital San Juan de Dios. Carretera Esplugas, s/n. 08034 Barcelona.

☎ 932034000

- Galicia:

- Hospital Teresa Herrera. Avda. del Pasaje, s/n. 15006 La Coruña.
☎ 981285400

- Hospital General de Galicia y H. Gil Casas. C/ Galera, s/n. 15705 Santiago de Compostela.
☎ 981570122

- Madrid:

- Hospital Ramón y Cajal. Crta. de Colmenar, km 9, 100. 28034 Madrid.
☎ 913368334/913368541.

- Hospital la Paz. P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
☎ 913582600

- Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía, km 5, 400. 28041 Madrid.
☎ 913908000

- Hospital Clínico San Carlos. Ciudad Universitaria, s/n. 28040 Madrid.
☎ 913303258

- Hospital de Móstoles. C/ Río Júcar, s/n. 28935 Madrid.
☎ 916243000

- Murcia:

- Instituto de Bioquímica Clínica. Apdo. de Correos 61. 31100 Espinardo. Murcia.
☎ 968307227/968307239.

- Navarra:

- Hospital Virgen del Camino. C/ Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona.
☎ 948429990

- P. Valenciano:

- Hospital La Fe. C/ Campanar, s/n. 46009 Valencia.
☎ 963822700

RELACIÓN DE ASOCIACIONES DEL SÍNDROME X FRÁGIL

• Españolas:

- Asociación Andaluza del Síndrome X Frágil.
C/ Marina 16-18, 3.º C. 21002 Huelva.
☎ +34-959-280190/ +34-910-071050
E-mail: dediego@cica.es
- Asociación Canaria del Síndrome X Frágil.
Urb. Los Eucaliptos, 10-5.º C. Ginamar (Telde). 35220 Las Palmas de Gran Canaria.
☎ 928710290
- Asociación Catalana Síndrome X Frágil.
C/ Providencia, 42 (Hotel d'Entitats). 08024 Barcelona.
☎ 932036103 Fax: 932053173
<http://www.gencat.es/entitats/xfragil.htm>
- Asociación Galega do Síndrome X Frágil.
C/ Morteiral, 50 - Celas de Peiro Culleredo. 15189 A Coruña.
☎ 981668275
- Asociación Murciana Síndrome X Frágil.
C/ Doña Adela, 21-3.º A 30530 Cieza. Murcia.
☎ 968767525; Fax: 968762912
Email: mjms@serconet.es; jugar@ctv.es
<http://www.ctv.es/USERS/jogar/sxf.htm>
- Asociación Síndrome X Frágil de Madrid.
C/ San Emilio, 6-4.º-2. 28017 Madrid.
☎ 917253352-917398040-914071142
Email: jgab@ctv.es
<http://www.ctv.es/USERS/jgab>
- Asociación Síndrome X Frágil Riojana.
C/ Múgica. 1-2E. 26002 Logroño.
Email: ferayala@mx4.redestb.es
☎ 941241149 Fax: 299223

• Internacionales:

- Fragile X Syndrome Italian association.
E-mail: xfragile@tin.it
Página Web: <http://www.medicina.unige.it/ospiti/xfragile/english1.htm>
- FRAXA RESEARCH FOUNDATION (EEUU).
E-mail: fraxa@seacoast.com
Página Web: <http://www.fraxa.org/> (información en español)
- National Fragile X Foundation (EEUU).
1441 York St., Suite 303, Denver, CO 80206-2127.
Página Web: <http://www.nfxf.org>
- The Northern California Fragile X Association.
P.O. Box3812, Walnut Creek, California 9598.
Email: FragileX@oal.com
Página Web: <http://home.inreach.com/flipside/northern.htm>
- Fragile X Research foundation of Canada.
167 Queen ST. W., Brampton, Ontario, Canada L6Y1M5.
Email: FXRFC@ibm.net
Página Web: <http://dante.med.utoronto.ca/fragila-X/linksto.htm>
- The ARC'S Q&S on Fragile X
Página Web: <http://TheArc.org/faqs/fragqa.html>
- Policy Statement of the American College of Medical Genetics.
Página Web: <http://www.faseb.org/genetics/acmg/pol-16.htm>
- Erasmus University. Dept. of Clinical Genetics.
Dr. Molewaterplein, 50. 3015GE Rotterdam. The Netherlands.
☎ +31-10-4087152 Fax: +31-10-4362536
Página Web: <http://www.eur.nl/FGG/CH1/fragx/>

RECURSOS EDUCATIVOS EN INTERNET

- Centro de Profesores y Recursos Cartagena-La Unión.
Ministerio de Educación y Ciencia.
C/ Grecia, s/n. 30203 Cartagena (Spain).
☎ 968527316 Fax: 968500250

E-mail: cpr@lander.es

<http://www.lander.es/cprcartagena>

— Centro público de educación especial

C/ Ramón Flores Ponce, s/n 30203 Los Dolores. Cartagena (Spain)

☎ 968-512437. E-mail: fsoto@roble.pntic.mec.es

<http://roble.pntic.mec.es/>

— Software para educación especial.

<http://www.geocities.com/Athens/Acropolis/5334/index.htm>

