



NECESIDADES EDUCATIVAS ESPECIALES

ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA.

M^a Isabel García
Begoña Medina
Universidad de Burgos
Irene Rodríguez
J.C.Rodríguez
Asociación Aspanias
Fernando Viguria
Gerencia Servicios Sociales
Álvaro da Silva
Diputación de Burgos
Javier Arnáiz
Autismo Burgos
Sonia Berezo
Gerencia Servicios Sociales

RESUMEN

El Síndrome X Frágil es un trastorno hereditario, constituye la segunda causa más frecuente de discapacidad intelectual después del síndrome de Down y la primera causa de discapacidad intelectual hereditaria.

En España se han realizado estudios de prevalencia (Artigas y cols. 2001; Mila y cols., 1997...). Sin embargo, en nuestra comunidad (Castilla y León) aun no disponemos de estudios amplios y creemos que el 80% de los afectados está sin diagnosticar. Consideramos una necesidad prioritaria el establecer diagnósticos certeros al menos por dos razones: por un lado, un diagnóstico genético favorece la necesaria y adecuada intervención educativa con los sujetos afectados y por otro, tras el diagnóstico se podrían establecer los mecanismos oportunos de prevención, ofreciendo el adecuado consejo genético a las familias portadoras. De este modo se podría romper la cadena de transmisión de este tipo de anomalías.



ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA

El objetivo general del estudio es facilitar el diagnóstico certero del máximo número de sujetos varones afectados en la provincia de Burgos y el análisis y consejo genético de sus familiares. Para ello médicos psiquiatras y psicólogos de las distintas instituciones públicas y centros privados que atienden a personas con discapacidad intelectual en Burgos hemos seleccionado, de los centros que colaboran, a 276 varones discapacitados intelectuales mayores de 16 años, que consideramos de mayor riesgo, por presentar ciertas características físicas y conductuales y mayores puntuaciones en el Checklist de Hagerman. Exponemos, a continuación los sujetos, la metodología transversal utilizada con sus 4 fases, los resultados y las conclusiones del estudio.

Palabras clave: discapacidad intelectual; diagnóstico del Síndrome X frágil; fenotipo conductual.

ABSTRACT

Syndrome X Fragile is second only to Down syndrome, as the hereditary illness that constitutes the most frequent cause of intellectual disability, and it is the primary cause of hereditary intellectual disability.

In Spain, many studies have been carried out into the prevalence of people affected by this syndrome (Artigas and colleagues, 2001; Mila and colleagues, 1997...). However, in the Autonomous Community of Castile and Leon there are as yet no extensive studies available and we consider that 80% of those subjects affected still remain undiagnosed. This is an especially worrying fact that constitutes a problem. We consider that there is a priority need for accurate diagnosis in our area for at least two reasons: firstly, genetic diagnosis greatly assists relevant and very necessary educational programmes for those affected. Secondly, following diagnosis, appropriate preventive mechanisms can be put in place to combat the syndrome that offer suitable genetic counselling to families carrying the mutated gene. This is the only way to break the chain of transmission established by such disorders.

The main aim of our study is to facilitate accurate diagnosis of the maximum number of male subjects affected by this syndrome in the province of Burgos and to offer genetic testing and counselling to their families. In order to do this, we have selected 276 intellectually disabled males over the age of 16, residing in or attending all of the public and private centres in the province of Burgos whom we consider to be at greatest risk because they registered the highest scores on the Hagerman Checklist. We describe, then cross, the methodology used with their 4 phases and the results of the study.

Key Word: intellectual disability; diagnosis of the Fragile X Syndrome; behavioral phenotype.

INTRODUCCIÓN

Hoy sabemos que el Síndrome X frágil, SXF, es una enfermedad monocigótica, ligada al cromosoma X, región Xq27.3 y producida por una mutación en el gen FMR1. La secuencia genética relacionada con el SXF puede presentarse de tres formas: normal, permutada o mutación completa. La secuencia normal contiene un número de tripletes entre 5 y 55 repeticiones; los sujetos con premutación disponen entre 55 y 200 repeticiones y los afectados de mutación completa más de 200 repeticiones (por lo general entre 1000 y 2000), observándose en este último grupo casos de mosaicismo y de metilación. Los últimos años se han observado además una gran complejidad de nuevos sub-fenotipos de aparición tardía.



NECESIDADES EDUCATIVAS ESPECIALES

El SXF esta poco diagnosticado en nuestra Comunidad y es la forma más común de enfermedad hereditaria teniendo una alta incidencia en las personas con discapacidad intelectual (Tejada, 2006).

OBJETIVOS

El objetivo general fue detectar el máximo número posible de personas afectadas con Síndrome X frágil. Para trabajar de una forma operativa y funcional se elaboraron objetivos más específicos que fueron marcando la metodología procesual.

Seleccionar a varones discapacitados intelectuales mayores de 16 años atendidos en los centros públicos y privados de la provincia de Burgos que consideramos de mayor riesgo por manifestar mayores puntuaciones en el Checklist de Hagerman.

Diagnosticar de forma certera a través del estudio del análisis molecular del gen.

Tras el establecimiento del diagnóstico, investigar a los miembros de su familia que pueden ser portadores de la mutación o premutación. De esta manera se podrían facilitar los sucesivos estudios a otros miembros de la familia del sujeto afectado.

Ofertar o facilitar el oportuno consejo genético a los casos nuevos (si procede) y a cada familia en particular.

Comprobar cómo se comporta la Escala de Hagerman, su utilidad, efectividad, sensibilidad y especificidad a la hora de detectar a sujetos con X frágil. Relacionar las puntuaciones obtenidas con los casos verdaderos y falsos positivos. Investigar los ítems más relevantes que están presentes en la población estudiada.

MÉTODOLOGÍA

Sujetos

El grupo decidió centrarse en varones porque la sintomatología clínica es más clara, y además, porque en el estudio posterior del pedigrí familiar nos permite centrarnos exclusivamente en la línea materna, con lo que se facilita el consejo genético.

El proyecto original contemplaba la valoración de 550 varones afectados de discapacidad intelectual y atendidos en centros de discapacitados de Burgos (ciudad y provincia). Esta cifra correspondía a la práctica totalidad de la población masculina antes citada. Ante la imposibilidad, con el presupuesto asignado, de llevar a cabo el análisis de todos estos sujetos, los esfuerzos se centraron en aquellos centros que consideramos podía haber un mayor número de afectados (Centros de la Asociación ASPANIAS, Asociación AUTISMO-BURGOS y Centro el CID. La muestra quedó reducida a 285 sujetos varones pertenecientes a estos centros. De estos, 57 sujetos fueron seleccionados y valorados con métodos de genética molecular.

Instrumentos utilizados

Se elaboró una hoja de recogida de datos (HRD-1), que se cumplimentó por los profesionales de los centros. Con ella se han recogido datos de los 285 sujetos de estudio. Consta de 5 apartados: identificación y datos personales; medida y aspectos médicos; conducta; aspectos psiquiátricos y



ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA

checklist de Hagerman. La HRD-1 se completó siguiendo unas normas y criterios generales consensuados por el grupo

La técnica de genética molecular que se ha usado por los laboratorios ha sido el PCR. Esta técnica procede a la amplificación a nivel de promotor del gen FMR-1 (xq27.3) empleando oligonucleótidos que abarcan la región CGC polimórfica (los estudios bajo esta técnica tienen una certeza diagnóstica cercana al 99%).

PROCEDIMIENTO

Se ha trabajado con metodología transversal y se ha desarrollado en cuatro fases a lo largo de 2006-07. Durante los primeros meses del 2006 se elaboró la HRD-1. Tras ello, el cuestionario se cumplimentó por los profesionales de cada centro y ha servido para la recogida de datos de los 273 adultos varones incluidos finalmente en el estudio. Con los datos obtenidos se abrió una base de datos en el paquete estadístico SPSS, recogiendo las puntuaciones de cada sujeto en cada uno de los cuatro apartados, así como la puntuación global. Se estableció el corte de 12 puntos en el Test. de Hagerman, y puesto que con la dotación económica era imposible realizar un estudio de genética molecular a todos los que teníamos previsto, se decidió de forma unánime, al objeto de obtener mejores resultados y ser más eficaces, hacer el estudio genético sólo a aquellos sujetos que tenían una mayor probabilidad de padecer el síndrome y desconocíamos la causa de su discapacidad intelectual.

Los miembros del grupo elaboraron, en octubre de 2006 los protocolos de consentimiento informado, se informó a las familias de los sujetos propuestos para el estudio y los protocolos fueron firmados.

Durante el mes de diciembre del 2006 se realizaron un total de 40 análisis a 40 sujetos (35 pertenecientes a los centros de la Asociación ASPANIAS y 5 a la Asociación Autismo Burgos). Los resultados llegaron el 12 de febrero de 2007 y se detectaron 11 muestras positivas.

A lo largo de los meses siguientes, las reuniones se centraron en sistematizar las actuaciones que realizarían los profesionales de los centros para dar a conocer la no afectación o afectación de los sujetos estudiados molecularmente, y llevar a cabo el seguimiento de las familias y la elaboración de los árboles genealógicos oportunos.

A principios del año 2007, se siguieron haciendo esfuerzos por detectar a 17 sujetos del Centro El CID, perteneciente a la Junta de Castilla y León. Tras el pertinente análisis se obtuvieron 2 nuevos casos, y un factible caso Klinefelter. En esta Institución se obtuvo un porcentaje algo inferior al del año 2006, debido principalmente a que la responsable del centro, como médico y ante la evidente imposibilidad de analizar a todos los sujetos que pretendíamos con la subvención del proyecto, ya había realizado analíticas, desde su institución, de los casos más claros y previsibles. Tras ello se informó a las familias evaluadas y se aconsejó genéticamente a los afectados.

Puesto que como se sabe, los varones afectados por este síndrome la rama de procedencia es el X de la madre, se preguntó e indagó por los árboles genealógicos de ésta. Ello ha contribuido a la obtención de claras y evidentes conexiones de afectados en los grupos familiares (incluso de familiares de personas atendidas en diferentes centros de nuestra provincia).

El número de sujetos afectados por el Síndrome y detectados en esta investigación asciende por tanto a 13 sujetos. A estos hay que añadir los sujetos ya identificados anteriormente que eran 13. El total, por tanto de individuos hasta el momento detectados en los centros es de 26.

Posteriormente, se estudió, con el SPSS, el cuestionario (HRD-1), estableciéndose las dos muestras: 1) la de sujetos no diagnosticados en el momento actual de X frágil, y 2) la de sujetos



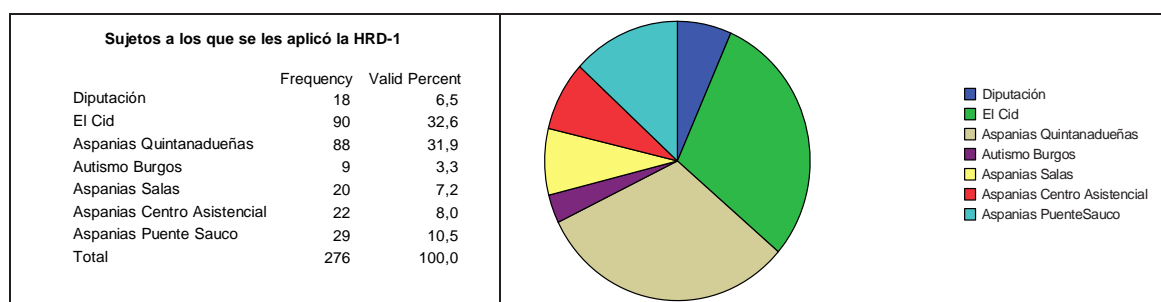
NECESIDADES EDUCATIVAS ESPECIALES

afectados. Con ambas muestras se obtuvieron los datos y se hicieron comparaciones en todos los subapartados propuestos.

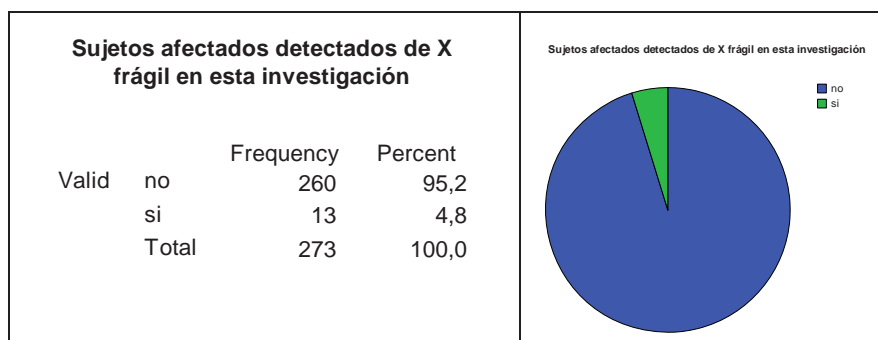
SUJETOS DE LAS MUESTRAS

La hoja de recogida de datos (HRD-1) se aplicó a 276 sujetos. La distribución de estos por centros se encuentra recogida en la grafica 1; en la 2 se observa el porcentaje de personas diagnosticadas en este estudio y en la 3 las dos muestras del estudio, en azul la de los no afectados hasta el momento del Síndrome, y en verde los afectados

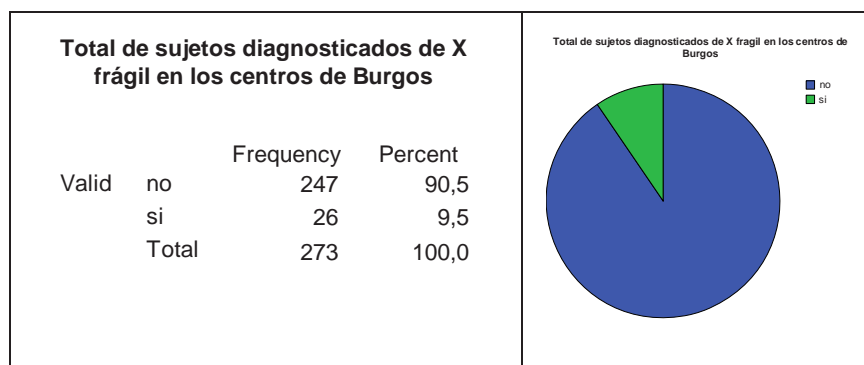
Gráfica 1. Distribución de los sujetos del estudio por centros y porcentaje



Gráfica 2. Sujetos afectados detectados de X frágil en esta investigación



Gráfica 3. Total de sujetos diagnosticados en la actualidad de X frágil en los Centros de Burgos. Ambas muestras.





ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA

RESULTADOS Y ANALISIS DE LOS DATOS

Todos los aspectos que figuran cada apartado de la HRD-1 fueron estudiados con estadísticos descriptivos de frecuencias y porcentajes en ambos grupos del estudio.

Para valorar si las diferencias encontradas entre ambos grupos son significativas utilizamos, en las variables ordenadas y categóricas, los estadísticos del Chi-cuadrado. En aquellas variables cuantitativas (sumas totales) utilizamos el Test de Levene y la prueba T para la igualdad de medias con un nivel de confianza del 95%.

Con respecto a la muestra

Tras poner en práctica los motivos de exclusión planificados, la muestra con la que hemos trabajado en este estudio asciende a 276 sujetos con discapacidad intelectual atendidos en centros de Burgos, Puesto que en nuestra provincia el censo de sujetos que cumplen estas características está en torno a 500-550, el porcentaje de sujetos que ha participado en este estudio, es superior al 50% de esta población.

El 92,8% corresponden a Burgos capital y el 7,2% al centro que Aspanias tiene en la provincia en Salas. Algunos sujetos que están siendo atendidos en centro de la capital están en régimen de internos y muchos de ellos pertenecen al medio rural.

En cuanto a la gravedad de la discapacidad intelectual hemos podido observar que el 92% presentan una discapacidad cognitiva de mayor gravedad, en concreto, de tipo moderado o grave, encontrando sólo dos casos con discapacidad leve. Este hecho, lo consideramos con cautela, al ser sólo 26 los casos, pero manifiesta una evidencia, coincidente con anteriores estudios realizados por otros profesionales (Brum, 2005).

Medidas y aspectos médicos

Referente al aspecto físico, forma de la cara, en el 94,8% de los sujetos afectados se manifiesta esta característica, La diferencia entre medias de ambos grupos, resultó ser significativa. Al igual que los subapartados siguientes: prognatismo y paladar hendido. En el límite de la significación se encuentra la característica de pies planos valgus. En cuanto a la epilepsia se encontró también significatividad, pero en este caso, las diferencias vienen caracterizadas por la no afectación en la personas con SXF.

En el resto aspectos médicos valorados: otitis frecuente, estrabismo y prolapso de la mitral, los resultados obtenidos por ambos grupos no han manifestado especiales diferencias. En cuanto a valores de peso, talla e Índice de masa corporal, los resultados tampoco han ofrecido característica peculiar alguna.

Conducta

En todos los subapartados que hemos valorado, salvo autolesión, hemos encontrado diferencias importantes y significativas, los sujetos con X frágil obtienen, puntuaciones más altas en: aproximación evitación en situaciones sociales, angustia ante situaciones de relación social, estereotipias y agresividad contra personas u objetos



NECESIDADES EDUCATIVAS ESPECIALES

En lo que se refiere a la conducta de autolesión obtienen porcentajes más bajos, no encontrándose diferencias con el grupo no afectado. La suma de todos estos subapartados resultó ser significativa al 95% de confianza

Aspectos psiquiátricos

En este apartado no se han encontrado datos dignos de mención, tan sólo podríamos reseñar el bajo consumo de fármacos de las personas afectadas de X frágil tanto por motivo de epilepsia como por otros problemas psiquiátricos. En estos dos subapartados las diferencias encontradas sí han sido significativas, manifestando la práctica ausencia de necesidad de fármacos en las personas con SXF.





Checklist de hagerman






La puntuación total en él obtenida ha sido la responsable del cribaje realizado para la selección de sujetos por parte de los profesionales. Prácticamente todos los aspectos estudiados en este checklist han resultado con diferencias significativas en ambos grupos.

Así, las dificultades de atención, la conducta de defensa táctil, el aleteo de manos, la mordida de manos, el macroorquidismo, la conducta hiperactiva, la dificultad en el contacto ocular, el habla repetitiva, la hiperextensibilidad, el surco simiesco o línea de Sydney, las orejas grandes o prominentes y la historia de retraso mental han obtenido puntuaciones que grupalmente en los SXF manifiestan ser diferentes a los de la población sin SXF.

Tras analizar estos resultados, consideramos importante priorizar aquellas conductas que se manifiestan más frecuentemente en las personas con SXF, esto nos ayuda al conocimiento de la sintomatología y al diagnóstico de nuevos casos. La grafica 4. muestra sólo las características que han resultado ser significativamente diferentes, priorizados por frecuencia de manifestación.

Gráfica 4. Porcentajes de sujetos SXF que manifiestan estas características

Medidas y Aspectos Médicos	25%	50%	75%	100%
Cara alargada: 84.6%				
Prognatismo: 57.7%				
Paladar hendido 53.8%				
Pies planos valgos 46,2%				

Conducta	25%	50%	75%	100%
Aproximación-evitación en situaciones sociales 96.2%				
Timidez 84.6%				
Angustia ante situaciones de relación social 61.5%				
Estereotipias 61.5%				
Agresividad contra personas u objetos 57.7%				



ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA

Checklist de Hagerman	25%	50%	75%	100%
Retraso mental 100%	<div></div>			
Dificultades de atención 96,2	<div></div>			
Dificultad en el contacto ocular 85.5%	<div></div>			
Habla repetitiva 85.5%	<div></div>			
Historia familiar de retraso mental 73.1%	<div></div>			
Hiperactividad 65.4%	<div></div>			
Orejas grandes y/o prominentes 65.4%	<div></div>			
Surco simiesco o línea de Sydney 61.5%	<div></div>			
Defensa táctil 61.2%	<div></div>			
Macroorquidismo 57.7%	<div></div>			
Hiperextensibilidad Artic- metacarpo- falángica (o doble articulación) 50%	<div></div>			
Mordida de manos 34.6%	<div></div>			
Aleteos de manos 27%	<div></div>			

CONCLUSIONES

- 1- Existen aspectos físicos, médicos y psicológicos que ayudan a seleccionar a los sujetos para el diagnóstico de genética molecular de SXF.
- 2- La manifestación de gran parte de estos aspectos está relacionada en gran medida con la afectación.
3. No todos los sujetos afectados manifiestan todos estos aspectos, la variabilidad es amplia.
4. La forma de optimizar los recursos diagnósticos consiste en seleccionar a aquellos sujetos que más puntuación obtengan en los aspectos que han resultado ser relevantes.
5. Las variables físicas, así como las conductas manifiestan han resultado ser predictoras de posibles afectaciones.
6. Al menos el 9,5% de sujetos varones con discapacidad intelectual que no sufren otra alteración están afectados, en nuestra provincia, con esta alteración cromosómica. Los 26 sujetos diagnosticados hasta el momento en Burgos supone una cifra provisional, pero no menor. Quedan aun estudios por hacer y el porcentaje previsiblemente será más alto.
7. El diagnóstico certero, junto con el consejo genético a las familias es la mejor forma de prevención de nuevas afectaciones.
8. El diagnóstico certero constituye una ayuda para el conocimiento de estas personas, para su atención e intervención.
9. Los resultados que se han encontrado corroboran otros estudios realizados fuera de nuestra comunidad. (Brum y Artigas, 2001; Tejada, 2001; Hagerman, Tejada, Ferrando Lucas,).
10. Nuestro grupo se ha nutrido de todas estas aportaciones y recogiendo los aspectos más relevantes del ámbito médico y del psicológico ha elaborado un cuestionario, que una vez corregido, creemos que sirve como protocolo para la detección de personas que pueden estar afectadas de esta alteración, la HRD-2, que en síntesis es una relación de aspectos que hemos encontrado diferentes significativamente del resto de sujetos con discapacidad intelectual no afectados por el síndrome.
11. Consideramos importante la preparación de los profesionales en las características de este síndrome, el juicio clínico y las habilidades de observación.



NECESIDADES EDUCATIVAS ESPECIALES

12. Es necesario optimizar y utilizar todos los recursos existentes en la comunidad, al objeto de detectar todos los sujetos con SXF lo antes posible

Hoja de Recogida de Datos para la Detección de Varones con Síndrome de X Frágil HRD-2

Centro_____ Nombre de la persona que cumplimenta el protocolo_____

Nombre del sujeto evaluado: (Iniciales)_____ Nº de Referencia en el Centro_____

Interno/ Externo_____ Edad: _____

Grado de discapacidad intelectual (DSM IV-TR) 1.Leve__ 2 Moderado__ 3 Grave__ 4.Profundo__

Diagnóstico de X frágil: 1.Si__ 2.No__

¿Está afectado de algún síndrome? 1.Si__ 2.No__ ¿Cuál?_____

Medidas y Aspectos Médicos	Si	No	Dudoso	Desconocido
Cara alargada: (medir longitud en caso de duda)				
Prognatismo:				
Pies planos valgos				
Paladar hendido				
NO padece epilepsia				

Conducta	Si	No
Timidez		
Aproximación-evitación en situaciones sociales		
Angustia ante situaciones de relación social		
Estereotipias		
Agresividad contra personas u objetos		

Checklist de Hagerman	No presen- te 0	Cuestiona- ble dudoso o borderline 1	Presen- te 2
Retraso mental			
Hiperactividad			
Dificultades de atención			
Defensa táctil			
Aleteos de manos			
Mordida de manos			
Dificultad en el contacto ocular			
Habla repetitiva			
Hiperextensibilidad Articulación metacarpo- falángica (o doble articulación)			
Orejas grandes y/o prominentes			
Macroorquidismo			
Surco simiesco o línea de Sydney			
Historia familiar de retraso mental			



ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME X FRÁGIL EN LA POBLACIÓN DE VARONES ADULTOS ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE DISCAPACITADOS INTELECTUALES DE BURGOS. DE LA CONDUCTA A LA GENÉTICA

BIBLIOGRAFÍA

- Artigas, J.; Brum, C.; Gabau, E. (2001). "Aspectos médicos y psicológicos del síndrome X frágil". *Revista de Neurología* 2(1), 42-54.
- Artigas, J.; Brum, C.; Gabau, E. y Lahuerta, A. (2001). "Resultados de una encuesta nacional sobre problemas médicos y neurológicos en el Síndrome X Frágil". *Revista de Neurología* 33 (3), 262-263.
- Brum, C. Artigas, J. Wilding, J. (2001). "Perfil neuropsicológico y conductual de los déficits de atención en el síndrome X Frágil". *Revista de Neurología* 33 (supl. 1), S24-S29.
- De Diego, Y.; Hmadcha, A.; Carrasco, M. y Pintado, E.; (1998). *Síndrome X frágil y discapacidad mental hereditaria*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ferrando, MT. *Síndrome X frágil, una enfermedad hereditaria. Un gran desconocido*. EDEA XF.
- García-Nonell, C. y cols. (2006). Autismo en el síndrome X frágil, *Rev. Neurología* 42 (supl.2), 95-98.
- Girmogen y Federación Española de SXF (2006). *Síndrome X frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*. Madrid. Real Patronato sobre Discapacidad
- Glover, G y Guillén, E. (2006). *Síndrome X Frágil*. *Revista de Neurología* 42 (suplemento 1), 51-54
- Hagerman, RJ.; Amiri, K. Conister, A. (1991). "Fragile X Checklist". *American Journal Human Genetic*, 38, 283-287.
- Hagerman, RJ. (2002). The psysical and behavioural phenotype, en Hagerman RJ y Hagerman, PJ. *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research*. London, 3ª ed.: Johns Hopkins Uni. Press, 3-53.
- Junta de Castilla y León (2003). *Anuario estadístico de Castilla y León 2003*. JCyL, Consejería de Hacienda y D.G. de Estadística.
- Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. BOE 1992, nº 262, 37.037-37.045.
- Mila, M.; Sánchez, A.; Badeñas, C.; Brum, C.; Jimenez, D.; Villa, P.; Castelv-Bel, S. y Estivill, X. (1997). "Screening for FMR2 mutations in 222 individuals from Spanish special schools: Identification of a case FRAXE- associated mental retardation". *American Journal Human Genetic*, 100, 503-507.
- Ramos, FJ. (1999). *El síndrome X frágil. Material educativo de la Fundación Nacional del X frágil de Estados Unidos*, Madrid. IMSERSO.
- Tejada, M.I. (2001). "La prevención del síndrome X frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos" *Revista de Neurología*, 33, (supl. 1, S14-S-49.
- Turner, G. Webb, T. ; Robingson, H. (1996). "Prevalence of fragile X syndrome". *American Journal Medical Genetic*, 64. 196-197.

Fecha de recepción 1 de Marzo 2008
Fecha de admisión 12 de Marzo 2008