

C. Gómez-Ferrer Gorriz¹
A. Micol Torres²
M. P. García López³
J. Gabarrón Llamas⁴
A. Fernández Moreno⁵

Aspectos psicopatológicos de
individuos con síndrome X frágil
de diferentes familias

- 1 Jefe de servicio de Psiquiatría Infantil.
Hospital General Universitario. Murcia.
2 Médico Interno Residente de Psiquiatría.
Hospital General Universitario. Murcia.
3 Psiquiatra. U.S.M. Torreveja.
4 Jefe de la Unidad Técnica de Genética Humana.
Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Murcia.
5 Prof. colaborador de Psiquiatría.
Hospital General Universitario. Murcia.

*Psychopathological aspects of
Fragile X Syndrome people of
different families*

Correspondencia:

C. Gómez-Ferrer Gorriz.
Plaza Circular nº 11-3º-A.
30008. Murcia.

RESUMEN

Presentamos el estudio citogenético de ocho niños de ambos sexos, entre los 4 y 13 años, con síndrome X-Frágil y la afectación familiar, recordando su fenotipo y clínica, pues aunque está bien delimitado, puede pasar inadvertido pese a su alta incidencia en la población general.

Exponemos el estudio psicopatológico: peculiaridades del retraso mental, lenguaje, rasgos de carácter, hiperactividad y estereotipias, ya que estos aspectos pueden ser importantes y decisivos para sospechar el diagnóstico.

Comparamos nuestros hallazgos con los procedentes de la revisión bibliográfica que hemos realizado de los últimos tres años.

PALABRAS CLAVE

Síndrome X-Frágil; Cromosopatía; Retraso mental; Infancia.

ABSTRACT

We explain the cytogenetic study of eight children that are between 4 and 13 years old, with the fragile X Syndrome and the familial affectation, remembering their phenotype and clinical characteristics, so although this syndrome is properly delimited, it may be skipped in spite of its high effect in the general population.

We expose the psychopathological study: characteristics of the mental deficiency, language, character, hiperactivity and stereotyped activity since this may be significant and decisive for suspecting the diagnostic.

We compare our discoveries with those originated in the bibliographic revision about the last three years we have achieved.

KEY WORDS

Fragile X Syndrome; Chromosopathy; Mental Deficiency; Childhood.

30 INTROUCCIÓN

Nos hemos interesado por el estudio psicopatológico de niños de ambos sexos con Síndrome X-Frágil, a raíz de la grave repercusión familiar que tuvo el diagnóstico que hicimos de dos hermanos cuando ya tenían un tercero también afectado, después de ser visto el mayor de ellos durante varios años en diversas consultas especializadas.

Al realizar estudio familiar se detectaron dos hermanas, primas de estos niños, portadoras del síndrome que no estaban identificadas.

Esto nos indica que el Síndrome X-Frágil puede pasar inadvertido en la infancia a pesar de estar bien definido, tanto en su genética como en su fenotipo, por ello hemos querido profundizar en su estudio psicopatológico que por ser también muy característico puede ser decisivo para sospechar el diagnóstico en los primeros años de la vida ya que muchos de sus rasgos físicos se hacen más patentes a partir de la adolescencia.

En relación con el Centro de Bioquímica y Genética Clínica de Murcia, hemos podido estudiar un total de ocho casos, en el espacio de cinco meses, de los que exponemos su citogenética, afectación familiar y modo de transmisión, el fenotipo y anomalías corporales, las peculiaridades del retraso mental y del lenguaje, los rasgos de carácter, conducta y demás síntomas psicopatológicos.

A pesar de que las niñas están menos afectadas, hemos estudiado a dos familiares de uno de los varones y también presentan gran parte de la sintomatología que había pasado casi inadvertida.

Hemos revisado bibliografía de los últimos tres años de estos aspectos psíquicos pero la mayoría de los trabajos se refieren, sobre todo, a la vida adulta o abarcan amplios rangos de edad. Haremos referencia a ellos y a su relación con nuestros hallazgos.

Aspectos biológicos: En la etiología del retraso mental se han reconocido tanto factores ambientales como hereditarios, siendo la causa una anomalía genética en alrededor del 45% de los casos de retraso mental (RM) severo (Opitz y cols., 1978).

El exceso del 25% de varones retrasados en instituciones⁽¹⁾, así como la descripción de varias familias con gran número de varones retrasados^(2,3), no llevó a los genetistas de la época a percibir la contribución de los genes ligados al X en el RM, hasta que un psicólogo de la educación en Wisconsin^(4,5) reconoció esta conexión.

Tras el descubrimiento del cromosoma X frágil, descrito por primera vez como "marcador X" por Lubs en 1969⁽⁶⁾, y su reconocimiento clínico general como una causa principal de RM ligado al cromosoma X (RMLX), se han vuelto a estudiar las familias inicialmente descritas, revelándose la existencia del X frágil. Se trata de un Sitio Frágil (SF) raro en la posición Xq27.3, cuya expresión citogenética parece estar relacionada con ciertas condiciones de cultivo, concretamente la deficiencia en el medio de ciertos precursores de la síntesis de ADN.

Los varones que llevan el cromosoma X frágil visible en una proporción variable de sus células, tienen un tipo característico de RM hereditario conocido como el síndrome del X frágil (fra X). Su definición como síndrome data de hace aproximadamente una década, aunque lo más probable es que haya existido en poblaciones humanas desde la antigüedad.

Prevalencia del Síndrome X frágil: actualmente el síndrome X frágil se considera la forma más común de RM heredado. En base a los estudios de población realizados en Suecia e Inglaterra^(7,8), se ha estimado una prevalencia de varones afectados de aproximadamente 1/1250. La prevalencia de hembras afectadas es aproximadamente 1/2000, y como solo un tercio del total son afectadas, la prevalencia global de hembras portadoras es alrededor de 1/700.

Diagnóstico del Síndrome X-Frágil: Aunque existen ciertos rasgos físicos que se observan frecuentemente en varones con el síndrome X frágil (cara larga, orejas grandes, y macroorquidismo), la variabilidad de algunos de ellos, como el macroorquidismo, particularmente antes de la pubertad, y la escasa manifestación de otros en los primeros años de vida, ha hecho difícil identificar consistentemente los varones a riesgo. Por ello, el diagnóstico definitivo del individuo afecto depende todavía de la expresión citogenética del marcador X frágil y la identificación molecular de la mutación FRAXA.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Casuística

Hemos podido estudiar ocho casos, seis varones y dos hembras pertenecientes a cinco familias.

En la figura 1, presentamos el árbol genealógico de la familia A, de la que hemos estudiado tres miembros

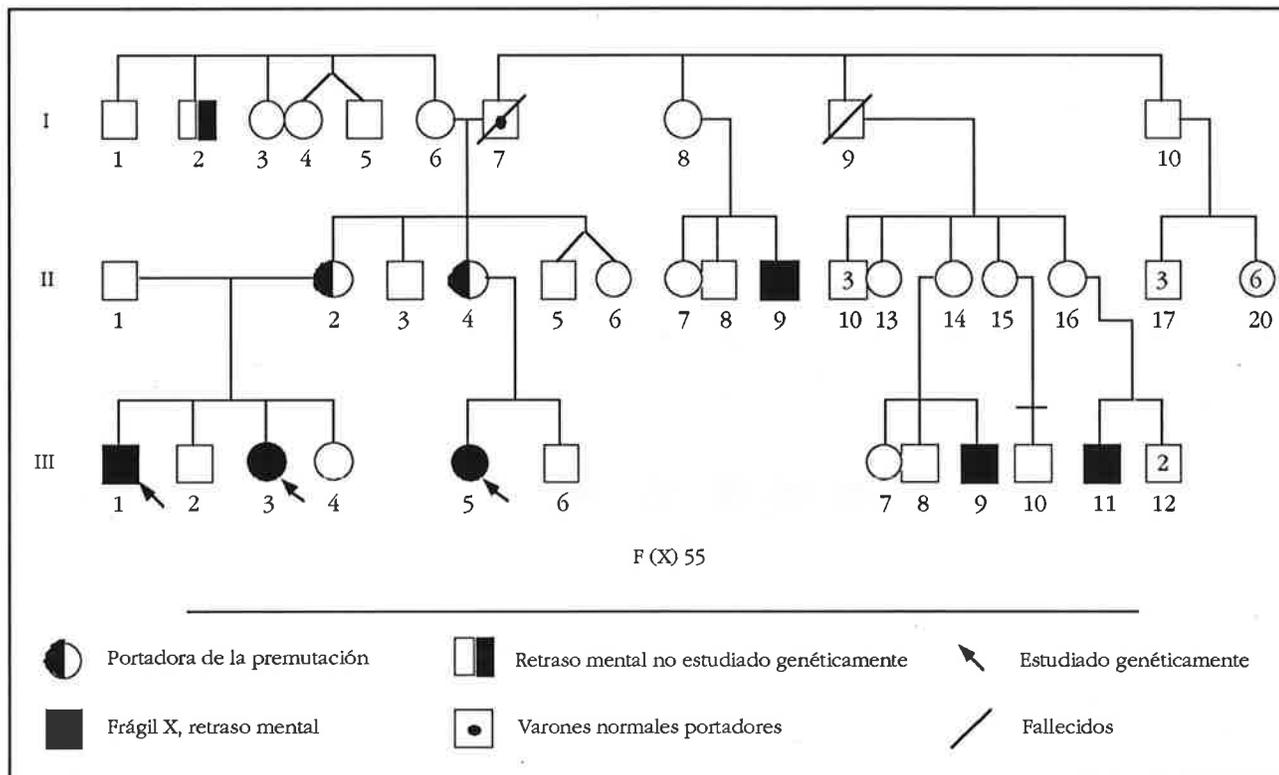


Figura 1. Árbol Genealógico de la Familia A.

afectados: el varón primogénito (nº 1), una hermana (nº 3) y una prima hermana (nº 5).

En la figura 2, se muestra el árbol genealógico de la familia B, que ha promovido este trabajo, de la que hemos estudiado a los dos hermanos varones (nº 5 y 6), en quienes sospechamos este síndrome y que al confirmarse se detectó también en el tercer hermano (nº 7), todos varones, y en las dos primas hermanas (nº 8 y 9) a quienes no hemos podido estudiar por negar el permiso la familia.

Los otros tres varones restantes estudiados, pertenecen a otras tantas familias.

Edades

Las edades que tenían cuando acudieron por vez primera a nuestra consulta son: cuatro años (n=2); seis-ocho años (n=4); 11-13 años (n=2); rango: 4,3-13,1; edad media: 7:10 años.

RESULTADOS

Edad al realizar el diagnóstico

Es importante comparar la edad de los niños cuando acuden a la primera consulta especializada y la que tienen cuando se sospecha el diagnóstico y se realiza el cariotipo, indicando el tiempo transcurrido entre ambas (Fig. 3).

Exponemos en cada caso estos eventos, correspondientes a los seis varones ya que las dos niñas son secundarias a uno de estos diagnósticos, sin haber acudido previamente a ninguna consulta.

Vemos que la edad de la primera consulta es entre uno y seis años (Media: tres años) y el diagnóstico se efectúa entre los 4 y 12 años (Media: 6;9 años), después de transcurridos entre unos meses y ocho años (Media: tres-seis años). Sólo en el caso dos se sospechó y realizó el diagnóstico en la primera consulta, a los seis años de edad. Los casos 4 y 5 se diagnosticaron a los 10 años.

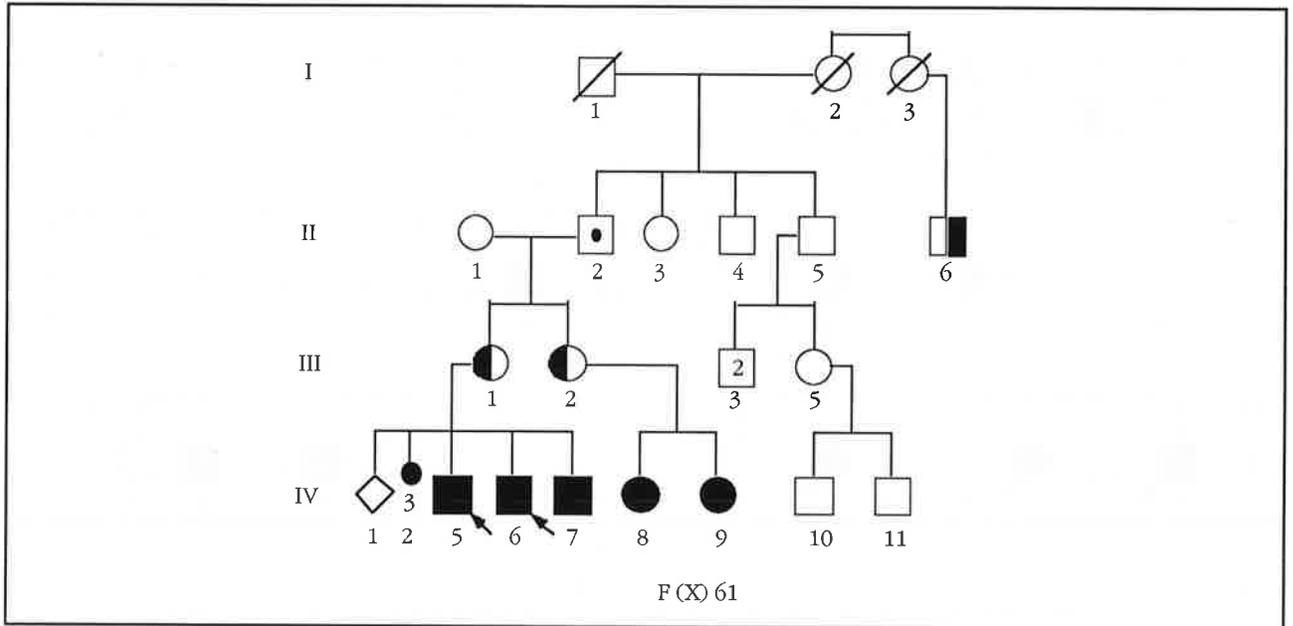


Figura 2. Arbol genealógico de la Familia B.

Citogenética de los casos

Resumimos el diagnóstico citogenético de los casos estudiados y las edades en que se realizó, así como la afectación familiar.

Caso 1.- Varón de cuatro años. Hijo único. Se confirma la expresión citogenética de la fragilidad del cromosoma X en el 24% de las células y se identifica la mutación FRAXA por análisis molecular. La madre y abuela materna son portadoras de la premutación. Una hermana y dos hermanos de la madre son normales.

Caso 2.- Varón de seis años. Una hermana menor normal. Expresión citogenética en el 3% de las células y mutación FRAXA. La madre y tía materna son portadoras de la premutación, probablemente heredada del padre, ya fallecido. Tres hermanos varones normales.

Caso 3.- Varón de cinco años. Una hermana mayor normal. Expresión citogenética en el 48% de las células y mutación FRAXA. La madre y tía materna son portadoras de la premutación, heredada del padre. Un hermano normal. Varios familiares de esta rama también afectados de la premutación.

Caso 4.- Varón de 10 años (Fig. 1, nº 1). Una hermana (nº 3) diagnosticada de Frágil-X a los siete años, estudiada

por nosotros. Un varón y una mujer normales (nº 2 y 4). Expresión citogenética en el 12% de las células y mutación FRAXA. La madre y tía materna son portadoras de la premutación, heredada del padre. Tienen dos hermanos normales. La tía tiene una hija con mutación completa (nº 5), diagnosticada a los 12 años y estudiada por nosotros. Un hijo varón normal. Hay otros familiares del abuelo materno también afectados de la premutación.

Casos 5 y 6.- Varones de diez y cinco años (Fig. 2, nº 5 y 6). Antecedentes de varios abortos. Se identifica en ambos la mutación FRAXA y en el hermano de tres años a quien se había realizado el cariotipo fetal sin aplicar técnicas de fragilidad por no haber sido aún diagnosticados los hermanos. El menor no ha podido ser estudiado. La madre y tía materna son portadoras de la premutación heredada del padre. La tía tiene dos hijas portadoras de la mutación completa que no han podido ser estudiadas.

Características fenotípicas

Medidas antropométricas: Hallados los percentiles para talla, peso y perímetro cefálico, en siete casos se objetiva que la mayoría están en percentiles superiores

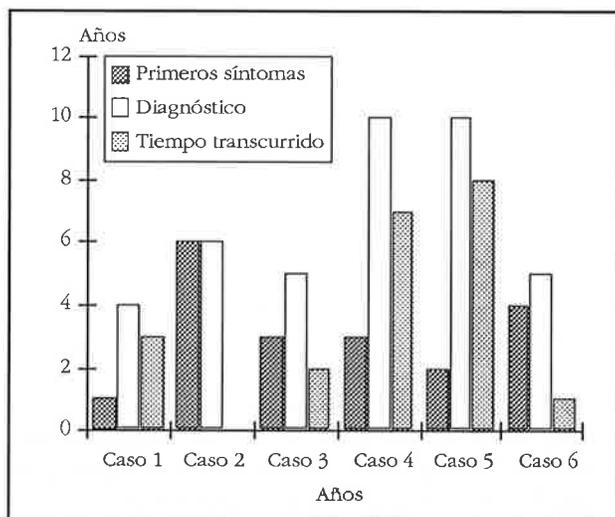


Figura 3. Edad de diagnóstico por cariotipo. Sólo los casos primarios.

al 90 en los tres parámetros, incluso mayor que 95 en Peso y P. cefálico en seis casos, lo que está de acuerdo con el síndrome.

Rasgos fenotípicos (Tabla 1): recogimos los datos referentes a los típicos rasgos físicos propios del síndrome, aunque no todos son patentes en la infancia. Presentamos y destacamos los más frecuentes y manifiestos.

Facies: la mayoría de los niños tienen cara alargada, frente ancha y abombada, orejas grandes y anchas, en eversión, con lóbulo engrosado. Menos frecuente es la implantación baja de orejas y ninguno tenía aún prognatismo ni ojos azules. En tres casos había hipertelorismo y epicantus.

Miembros: todos tienen las manos anchas y gruesas (todavía no son largas) y marcada hiperlaxitud ligamentosa. En tres hay una mayor defensa táctil, y en dos surcos simiescos.

Genitales: dada la edad de los pacientes, sólo en dos hay macroorquidismo.

Exploraciones complementarias: se realizó EEG en cinco casos siendo normales. TAC en dos casos siendo también normales.

Características psíquicas

Cuando hemos visto a unos cuantos de estos niños Frágil X, constatamos que también tienen unas peculia-

Tabla 1 Rasgos fenotípicos

	Si	No
Facies		
Cara alargada	6	2
Frente ancha y abombada	7	1
Orejas grandes	7	1
Orejas anchas	8	0
Orejas en eversión	7	1
Lóbulo engrosado	6	2
Implantación baja	2	4
Ojos azules	0	8
Hipertelorismo	3	5
Epicantus	3	5
Prognatismo	0	8
Miembros		
Manos anchas	8	0
Largas	0	8
Gruesas	7	1
Surcos simiescos	2	4
Surcos plantares		1
Hiperlaxitud ligamentosa	8	0
Mayor defensa táctil	3	3
Genitales: Macroorquidismo		
	2	4

ridades psíquicas que, incluso, pueden hacer sospechar el diagnóstico más aún que las vistas anteriormente.

Encontramos retraso mental con síntomas hiperquinéticos y psicóticos pero en conjunto resultan diferentes a cada uno de estos tres cuadros paidopsiquiátricos. El retraso, en cualquiera de los grados en que se presente, no es uniforme como suele ocurrir en el deficiente mental, sino que es variable y disarmónico según los aspectos explorados. Incluso parece más intenso por la influencia del carácter: timidez y terquedad. La hiperquinesia es muy acentuada e incontrolada y los síntomas psicóticos son aislados y variables de un caso a otro, menos intensos que en las psicosis y con mejor contacto que en ellos, aunque tal vez más pobre. Queda resumido en la tabla 2. Destaca la mirada huidiza, pero a partir de un cierto contacto, con más intencionalidad que en el psicótico. Algunas estereotipias motoras: golpean, muerden, gestos de manos, etc.

El lenguaje es siempre escaso en los primeros años y defectuoso en la pronunciación, con dislalia, defecto de vocalización, muy rápido, en voz baja, repetitivo.

En el carácter son descritos como alegres porque suelen sonreír y son cariñosos, incluso les consideran burlones. Todos son tímidos, tercos, nada razonables (en esto más parecido a los psicóticos que a los retrasa-

Tabla 2 Características psíquicas

	Sí	No
<i>Mirada huidiza</i>	5	3
<i>Estereotipias motoras</i>		
Golpear y morder manos	0	8
Otras	4	4
<i>Lenguaje</i>		
Repetitivo	5	2
Rápido	2	5
Defectos de pronunciación	6	2
<i>Carácter</i>		
Alegres	8	0
Tímidos	8	0
Tercos	8	0
No razonables	8	0
Atención deficiente	8	0
Hiperactividad	7	1
Cariñosos	7	1
Nerviosos	7	1
Irritables	6	2
Miedosos	6	2
Rabietas	6	2
Agresivos	5	3
Burlones	3	5

dos), con deficiente atención e hiperactividad. La mayoría son nerviosos, irritables, con rabietas, miedosos y agresivos.

Escolaridad

Todos tienen retraso escolar, como es obvio, encontrándose en los siguientes niveles: uno en guardería, dos en preescolar, cuatro en EGB, aunque no bien superado el curso. De ellos, cinco reciben clase de apoyo, y uno está en Centro de Educación Especial.

Exploración psicológica (Tabla 3)

Aunque de momento tenemos pocos casos nos ha parecido de gran interés hacer la mayor exploración psicológica posible, para conocerles mejor y así poder identificarles y orientarles.

También en estos aspectos observamos gran variabilidad en los niveles de un test a otro e incluso dentro de una misma prueba, distinto al retraso mental.

Observamos dificultad para lograr centrar su atención en la tarea que, de entrada, rehuyen o no se mantienen hasta la conclusión. En muchos casos ha

habido que hacerlo interrumpiendo, en diversos momentos o días.

Respecto a *Figuras Geométricas* sólo un caso, de 13 años, hace el rombo; tres, el cuadrado; dos, la cruz; y dos, sólo garabatos. El *Test de Gesellen* en los tres casos de menor edad y nivel muestra una mayor capacidad motriz y social que adaptativa y de lenguaje. La *Figura Humana*, en cinco casos; aunque alcanzan CI de 60 a 76, se caracterizan por ser desproporcionadas y desestructuradas.

El *L. Bender*, en cinco casos, con CI: 66-71, presenta todas las alteraciones de coordinación visuo-motora: distorsión, rotación, desintegración y perseveración. En el grafiado, en general, predomina el nivel de garabato, falta de coordinación grafomotora y los trazos son irregulares, sinuosos, inseguros e impulsivos.

El *Terman* lo hacen seis casos con CI entre 40 y 79, mostrando dispersión intertest, no hay edades completas resueltas, sino pruebas aisladas de varias de ellas. El *WISC*, sólo lo hemos podido obtener en tres casos, en uno de ellos con gran esfuerzo por la disgregación que presentaba, otro es la de mayor edad, y en la otra niña sólo la parte manipulativa por presentar un intenso Mutismo Selectivo que hacía imposible cualquier diálogo.

De acuerdo con las diversas investigaciones, también apreciamos niveles verbales menores que los manipulativos y gran variabilidad intertest, con bajo nivel en aritmética, memoria de cifras y comprensión.

DISCUSIÓN

Hemos revisado la bibliografía de los tres últimos años, procedente, sobre todo, del *American Journal of Medical Genetics*, que exponemos a continuación de forma resumida y agrupada según la principal sintomatología del síndrome Frágil-X, indicando en cada apartado los hallazgos efectuados por nuestro trabajo y por nuestra experiencia.

Retraso Mental

Sobre el grado de retraso mental hay unanimidad en que están más afectados los varones Frágil-X que las mujeres, siendo más frecuentes los grados medios, pudiendo ser representativa la distribución indicada por Wisniewski⁽⁹⁾ en 53 varones entre dos y 70 años

Tabla 3 Exploración psicológica.

Test	Nº de casos	Edad	C.I.	Características	Carácter. Generales
<i>Figuras geométricas</i>	<i>1 Caso: Rombo</i>	<i>2 Casos: Cruz</i>	<i>3 Casos: Cuadrado</i>	<i>2 Casos: Garabato</i>	
Gessell	3	4-6	30-57	Mayor capacidad motriz y social que adaptativa y de lenguaje .	Grafiado: Predomina el nivel de garabato, falta de coordinación
Figura humana	5	6-8	60-76	Desestructuración, desproporción.	grafomotora, trazos irregulares, sinuosos, inseguros.
L. Bender	5	7-11	66-71	Distorsión, Rotación Desintegración, Perseveración.	
Terman	6	6-13	40-79	Dispersión Intertest	
Wisc	3	8-13	60-64	Dispersión Intertest	

(media: 23,1) en los que había un 15% de retraso mental ligero, 49% retraso mental moderado, 26% severo y 9% profundo.

En nuestros casos hemos encontrado cinco de retraso mental ligero, dos de grado moderado y uno sólo severo.

Diversos estudios de seguimiento controlan la evolución del CI con la edad de los varones Frágil-X, tratando de determinar qué factores pueden influir en el hecho de que unos mantengan el mismo nivel de retraso mental, mientras que otros se deterioran.

Fisch y cols⁽¹⁰⁾ en un estudio multicéntrico de 1991, recoge las exploraciones realizadas a 60 varones Frágil-X entre 2 y 53 años con un CI de 14 a 93 obtenido con el Standford Binet L-M o el Wechsler, teniendo en el retest una edad entre 4 y 56 años y un CI entre 14 y 73, comprobando que el deterioro es independiente de que estén o no institucionalizados, suponiendo la existencia de procesos neurológicos dinámicos responsables de ello o la detención del normal desarrollo neurológico, todo lo cual no se ha comprobado.

Al año siguiente, 1992, estos autores⁽¹¹⁾ revisan su estudio y otros anteriores de Lachiewicz y cols.⁽¹²⁾ sobre 21 varones en edades de tres a nueve años, retestados a los 5-20 años y de Hagerman⁽¹³⁾ de 24 varones entre 4 y 29 años que revisan entre los siete a 33 años. Son un total de 98 casos, después de eliminar algunos, a los que habían aplicado los mismos tests ya indicados y después de varias hipótesis causales referidas a los defectos del lenguaje que influyen en los conocimientos abstractos que deben aumentar con la edad; a factores genéticos o neurobiológicos que se manifiestan a partir de la pubertad,

etc., se inclinan a pensar que haya diferentes tipos de mutación en la alteración genética del Frágil-X y sean los determinantes de que el retraso mental fuera estático o dinámico según los casos, pero esta hipótesis está sin confirmar.

En las mujeres Frágil-X, por ser menos patente el retraso mental, se ha estudiado con más interés para valorar su manifestación; tanto en mujeres portadoras heterocigotas que suelen ser de inteligencia normal o límite, como en las afectadas de Frágil-X positivo.

Destaca un trabajo de Cronister⁽¹⁴⁾ que estudia a 43 mujeres afectadas, entre 2 y 36 años, hijas de 35 portadoras heterocigotas, obteniendo con la aplicación de Stanford y Wechsler los siguientes resultados:

- 24 mujeres (56%), CI < 85: Deterioro Mental.
- 10 mujeres (23%), CI < 70: Retraso Mental.
- 14 mujeres(33%), CI 70-84: Límite.
- 19 mujeres (44%), CI > 85: Normal.
- 7 mujeres (37%), trastornos de aprendizaje escolar, necesitando Educación Especial.

Concluyen que un total de 33 (77%) tienen deterioro mental o trastornos de aprendizaje.

Los autores tienen en cuenta estos hallazgos para el consejo genético, calculando que el 55% de los casos positivos pueden tener deterioro mental.

En esta misma línea se sitúa el trabajo de Brainard y cols⁽¹⁵⁾ que analiza más cualitativamente el déficit cognitivo hallado en 74 mujeres portadoras heterocigotas, de 16 a 68 años (media: 35), de los que 38 eran Frágil X negativo y 36 Frágil X positivo, con un nivel medio de fragilidad del 8%; se aplicó el WAIS, obteniendo como valores medios los siguientes resultados: CI verbal, 98; CI manipulativo, 101; CI total, 99. Se halló una fuerte

38 y conductuales, siendo más frecuentes en el grupo Frágil X: trastornos de evitación y del humor, así como estereotipias, trastornos de hábitos motores y menor destreza social interpersonal. También se vio correlación entre el lugar de la inserción del DNA alterado con el CI, problemas de atención, ansiedad y retraimiento.

La importancia que en las mujeres portadoras tienen estas diversas alteraciones se refleja en el estudio realizado por Reiss y cols. (30) aplicando unos cuestionarios sobre alteraciones cognitivas y de comportamiento como *screening* para detectar posibles afectadas entre familiares de Frágil-X positivos y, como paso previo al estudio citogenético. Entre los trastornos cognitivos se hacía referencia a haber tenido problemas de lenguaje, lectura, aprendizaje, en especial matemáticas; el haber recibido logopedia o clase especial, si se les había determinado su CI, así como datos sobre años de escolaridad, nivel de estudios y trabajo. Respecto al comportamiento, si tuvo problemas emocionales: nerviosismo, ansiedad o agresividad; o problemas de relación en casa, escuela o socialmente.

Otros estudios han querido relacionar las alteraciones cognitivas de mujeres Frágil X con las alteraciones moleculares según el tipo de herencia. Así, Hinton y cols. (31) comparan 11 mujeres cuyo Frágil X procede del padre, 9 de la madre y otras 15 madres de niños con alteraciones del desarrollo como grupo control. Las procedentes del padre no tenían diferencias significativas con el grupo control, mientras que en las que lo heredan de la madre había un subgrupo con mayor déficit en atención y memoria visual (según WAIS y Benton) y también era mayor la afectación molecular con más de 500 pares de bases insertados en el gen, frente a los otros grupos en que se encontraban menos de 500 pares.

CONCLUSIÓN

Creemos que esta breve exposición del Síndrome X-Frágil es indicativa de su gran trascendencia individual, familiar y social, de ahí la necesidad de conocerlo y pensar en él para diagnosticarlo lo más precozmente posible y poder así realizar el adecuado consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Penrose LS. A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. *Special Rep Ser* Nº 229, London: Medical Research Council, 1938.
- 2 Renpenning H y cols. Familial sex-linked mental retardation. *Canad Med Assoc J* 1962;87:954-956.
- 3 Dunn HG y cols. Mental retardation as a sex-linked defect. *Am J Ment Defic* 1963;67:827-848.
- 4 Lehrke R. A theory of X-linkage of major intellectual traits. *Am J Ment Defic* 1972;76:611-619.
- 5 Lehrke RG. X-linked mental retardation and verbal disability. *Brith Defects Orig Art Ser* 1974;10(c):1-100.
- 6 Lubs HA. A marker-X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969;21:231-244.
- 7 Gustavson KII y cols. Prevalence of fragile X syndrome in mentally retarded boys in a Swedish county. *Am J Med Genet* 1986;23:581-588.
- 8 Webb TP, Bunday S, Thake A, Todd J. The frequency of the fragile X chromosome among schoolchildren in Coventry. *J Med Genet* 1986;23:396-399.
- 9 Wisniewski y cols. The Fra(X) Syndrome: Neurological, Electrophysiological, and neuropathological Abnormalities. *Am J Med Genet* 1991;38:476-480.
- 10 Fisch GS y cols. Relationship Between Age and IQ Among Fragile X Males: A Multicenter Study. *Am J Med Genet* 1991;38:481-487.
- 11 Fisch GS y cols. Longitudinal Changes in IQ Among Fragile X Males: Clinical Evidence of More Than One Mutation? *Am J Med Genet* 1992;43:28-34.
- 12 Lachiewicz AM y cols. Declining IQs of young males with the fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 1987;92:272-278.
- 13 Hagerman RJ y cols. Longitudinal IQ changes in fragile X males. *Am J Med Genet* 1989;33:513-518.
- 14 Cronister A y cols. Mental Impairment in cytogenetically positive Fragile X Females. *Am J Med Genet* 1991;38:503-504.
- 15 Brainard SS y cols. Cognitive Profiles of the Carrier Fragile X Woman. *Am J Med Genet* 1991;38:505-508.
- 16 Grigsby J y cols. Verbal Learning and Memory Among Heterogous Fragile X females. *Am J Med Genet* 1992;43:111-115.
- 17 Steyaert J y cols. Cognitive Profile in Adult Normal Intelligent Female Fragile X Carriers. *Am J Med Genet* 1992;43:116-119.
- 18 de von Flindt R y cols. Short-Term Memory and Cognitive Variability in Adult Fragile X Females. *Am J Med Genet* 1991;38:488-492.
- 19 Lida-Pulik H, Basquin M. Cognitive Disorders and Psychiatric Manifestations in the Fragile X Syndrome. Autism and Fragile X. *Psychiatr Infant* 1993;36(1):5-26.
- 20 Reiss AL, Freund L. Behavioral Phenotype of Fragile X Syndrome: DSM-III-R Autistic Behavior in Male Children. *Am J Med Genet* 1992;43:35-46.

- 21 Fisch GS. Is Autism Associated with the Fragiles X Syndrome? *Am J Med Genet* 1992;**43**:47-55.
- 22 Einfeld S, Hall W. Behavior Phenotype of the Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**43**:56-60.
- 23 Cohen IL y cols. Effects of Age and Communication Level on Eye Contacts in Fragile X Males and Non-Fragile X Autistic Males. *Am J Med Genet* 1991;**38**:498-502.
- 24 Sudhalter V. Expressive Semantic Deficit in the Productive Language of Males with Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**43**:65-71.
- 25 Sudhalter V. Syntactic Delay and Pragmatic Deviance in the Language of Fragile X Males. *Am J Med Genet* 1991;**38**:493-497.
- 26 Lowell RW, Reiss AL. Dual Diagnoses. Psychiatric Disorders in Developmental Disabilities. *Pediatr Clin North Am Jun* 1993;**40**(3):579-592.
- 27 Lachiewicz AM. Abnormal Behaviors of Young Girls with Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**43**:72-77.
- 28 Mazzoco MM. problem Solving Limitations Among Cytogenetically Expressing Fragile X Women. *Am J Med Genet* 1992;**43**:78-86.
- 29 Freund LS y cols. Psychiatric Disorders Associated with Fragile X in the Young Female. *Pediatrics* 1993;**91**(2):321-329.
- 30 Reiss AL y cols. Brief Screening Questionnaire for Determining Affected State in Fragile X Syndrome: A Consensus Recommendation. *Am J Med Genet* 1992;**43**:61-64.
- 31 Hinton VJ y cols. Mode of Inheritance Influences Behavioral Expression and Molecular Control of Cognitive Deficits in Females Carriers of the Fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992;**43**:87-95.