

El Síndrome X Frágil

Feliciano J. Ramos Fuentes*

Enrique González Iglesias **

*Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

**Pediatra. C.A.P. Montijo (Badajoz)

Resumen

*El Síndrome X Frágil (SXF) es la causa más frecuente de retraso mental hereditario. Afecta principalmente a varones, quienes presentan rasgos físicos característicos que incluyen cara alargada, pabellones auriculares prominentes, y macoorquidismo postpuberal. Además del retraso mental, los afectados tienen anomalías del comportamiento, como hiperactividad y déficit de atención, y problemas con el lenguaje. Inicialmente el diagnóstico se realizaba por el estudio cromosómico, en el que se podía ver la fragilidad (rotura) en el extremo del cromosoma X, pero a partir de 1991, el diagnóstico citogenético fue sustituido por el molecular, con el que se estudiaba directamente la mutación en el gen responsable del síndrome, denominado **FMR1**. Dicha mutación consiste en la expansión anormal de un triplete de nucleótidos -CGG- que en individuos afectados supera las 200 copias (mutación completa). Las mujeres portadoras sanas (madres de los varones afectados) tienen entre 55 y 200 copias (premutación), y que también poseen los llamados "varones transmisores normales". La clonación del gen **FMR1** permitió la caracterización de su proteína -**FMRP**-, cuya función aún se desconoce. Una vez realizado el diagnóstico de SXF, es obligado el asesoramiento genético a la familia, identificando a los familiares de riesgo, posibilidad de diagnóstico prenatal y de portadores sanos y plan de intervención para los afectados.*

Historia

En 1943, Martin y Bell¹ publicaron la primera descripción de una familia con retraso mental ligado al sexo en la que predominaban los varones afectados. En 1969, Lubs encontró un "marcador" en el cromosoma X de varones con retraso mental pertenecientes a una misma familia². Este hallazgo pasó prácticamente desapercibido ya que muchos in-

vestigadores no pudieron reproducir los hallazgos de Lubs. Fue en 1979, cuando un investigador australiano, Sutherland, descubrió que la fragilidad del cromosoma X sólo se expresaba cuando las células eran cultivadas con medio deficiente en ácido fólico.

La década de los 80 supuso la eclosión del SXF en la literatura, con numerosas publicaciones sobre su prevalen-

cia, manifestaciones clínicas o aspectos citogenéticos. El cariotipo fue el método diagnóstico hasta 1991, año en el que un grupo de investigadores identificaron el gen responsable del síndrome en el cromosoma X, el *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation-1*). Su descubrimiento tuvo una gran repercusión, no sólo por las nuevas posibilidades de diagnóstico que ofrecía, sino también porque la mutación encontrada suponía un nuevo mecanismo mutacional en patología humana que era hasta entonces desconocido: la expansión anómala de tripletes de nucleótidos en el ADN. Pos-

teriormente se identificó la proteína FMRP, cuya ausencia se asocia a la aparición del cuadro clínico del SXF, incluyendo el retraso mental.

Aspectos clínicos del Síndrome X Frágil

El síndrome X frágil (SXF) es la causa conocida más frecuente de retraso mental hereditario, afectando aproximadamente a 1 de cada 4.000 varones de la población general³. Su nombre proviene de la presencia de una rotura (fragilidad) en el extremo inferior del cromosoma X en las células de las personas afectadas.

Tabla 1. Hallazgos clínicos en el Síndrome X Frágil

Físicos	Comportamiento
Macrocefalia	Retraso mental
Frente amplia	Retraso del lenguaje
Cara alargada	Hiperactividad
Orejas grandes	Déficit de atención
Paladar ojival	Autismo
Mentón prominente	Timidez
Testículos grandes	Lenguaje repetitivo, ecolalia
Manos y pies grandes	Rechazo a ser tocado
Hiperlaxitud articular	Aleteo de las manos
Soplo cardíaco (prolapso mitral)	Evita contacto ocular
Otitis de repetición	Mala adaptación a cambios
Estrabismo	Problemas sensoriales
Convulsiones	Crisis de rabietta

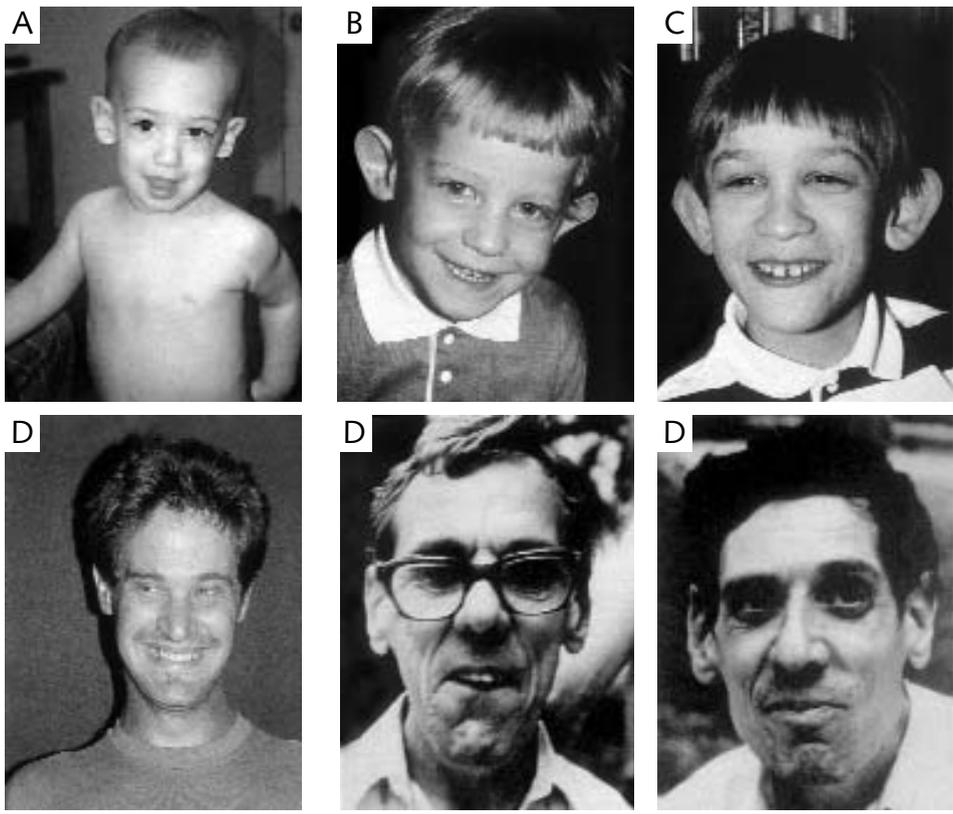
El SXF afecta principalmente a varones, ya que las mujeres, al tener dos cromosomas X, pueden "compensar" la anomalía de uno de ellos con la otra copia.

Los principales hallazgos clínicos del SXF están expuestos en la Tabla I. La primera manifestación clínica suele ser el retraso en la aparición del lenguaje, o la hiperactividad y déficit de atención.

Estos síntomas suelen ser el motivo inicial por el que se consulta al Pediatra.

Respecto a la apariencia física externa de los niños afectados destaca la presencia de unos pabellones auriculares grandes y salientes (orejas de soplillo), que en ocasiones se acompañan de una cara alargada con mentón prominente (Figura 1A). Estos rasgos físicos se van

Figura 1. Fenotipo característico del Síndrome X Frágil. A. En el niño pequeño; B. En el niño mayor; C. En el adolescente; D. En el adulto. (Figuras 1B, C y D: con permiso de The National Fragile X Foundation-USA).



acentuando con la edad (Figura 1B), siendo más fácil reconocer el fenotipo en varones adolescentes o adultos (Figs. 1C y D). De éstos, el 80% tienen unas orejas grandes y prominentes, una cara alargada y estrecha con un mentón prominente y unos testículos de tamaño superior al normal (macroorquidismo) (Figura 2). En los niños pequeños los testículos suelen ser de tamaño normal y sólo el 10-20% presenta macroorquidismo antes de la pubertad⁴.

En el examen físico, los niños con SXF suelen tener un tono muscular dismi-

nuído con laxitud de las articulaciones de las manos (dedos hiperextensibles); en algunos pacientes el dedo pulgar puede llegar a dislocarse. La piel de estos niños es fina, suave y con textura aterciopelada, siendo frecuente ver numerosas arrugas en las palmas de las manos. Suelen tener un paladar elevado y los pies pueden ser planos. Estas y otras anomalías se consideran debidas a la existencia de una alteración del tejido conectivo en el SXF. Entre los problemas derivados de la misma, el prolapso de la válvula mitral es un hallazgo

Figura 2. Macroorquidismo en un varón con Síndrome X Frágil



habitual en los afectados, siendo necesario realizar un examen cardiológico y ecocardiograma. Menos frecuente es la aparición de hernias o dislocaciones articulares⁵.

Una patología común entre los niños con SXF son las otitis de repetición, que aparecen en más de la mitad de los casos y que suelen precisar tratamiento para evitar la instauración de hipoacusia, que podría afectar negativamente el desarrollo del lenguaje⁶.

Los problemas oftalmológicos son también comunes en el SXF. Estudios recientes han demostrado la existencia de estrabismo en el 35% de los niños afectados. Dicha anomalía es especialmente visible cuando el niño está cansado, pudiendo ser de tipo convergente o divergente. Otros problemas oculares, menos frecuentes, son el nistagm, ptosis o caída de los párpados. La existencia de miopía o hipermetropía es también más frecuente en estos niños que en la población general. Todos estos datos hacen necesaria una evaluación oftalmológica de los niños con SXF antes de los 4 ó 5 años de edad⁷.

Aproximadamente un 20% de pacientes tienen convulsiones que pueden manifestarse de forma y grado diferentes. Desde episodios de "mirada fija" hasta convulsiones tónico-clónicas ge-

neralizadas (tipo gran mal) pueden ocurrir numerosas formas intermedias. Tras un primer episodio es obligada la realización de un electroencefalograma (EEG), siendo habitual la necesidad de instaurar tratamiento con alguno de los anticonvulsivantes disponibles como la carbamacepina o el valproato sódico⁸.

Se conoce la existencia de ciertas anomalías en el cerebro de pacientes con SXF que presentan convulsiones. Estudios de TAC o resonancia magnética cerebrales han demostrado la presencia de aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (con frecuencia asociados a un aumento del perímetro de la cabeza), o una disminución del tamaño del vérmix del cerebelo, que se ha relacionado con los problemas de integración sensorial tan frecuentes en pacientes con el síndrome⁹.

El Síndrome X Frágil en niñas

Aunque el SXF se da principalmente en varones, hay casos de niñas y mujeres afectadas, que en general presentan una clínica menos marcada que los varones. Las niñas afectadas suelen presentar problemas de aprendizaje, aunque en algunos casos pueden tener retraso mental¹⁰. Entre un 50-80% de mujeres con SXF tienen un cociente intelectual inferior a 85 y muchas requie-

ren apoyo educativo, siendo habituales los problemas con las matemáticas, la aritmética y de las áreas motora y sensorial¹¹.

Alteraciones del lenguaje y comportamiento en niños con Síndrome X Frágil

El retraso en el inicio del lenguaje es uno de los signos más comunes y precoces en niños con SXF. Dicho de otro modo, en todo niño o niña en el que exista un retraso anormal en la aparición del lenguaje debe descartarse el diagnóstico de SXF.

Por otro lado, una vez que el niño comienza a hablar, suele presentar problemas en su forma de expresión, principalmente lenguaje repetitivo o perseverante, presente en más del 90% de los niños con SXF y que consiste en la repetición de una misma palabra o pregunta una y otra vez, sin que el niño reaccione a la orden que se le transmite.

Entre los trastornos del comportamiento más comunes en los pacientes con SXF se encuentra, en primer lugar el desvío de la mirada ante el contacto ocular con otra persona. También es frecuente la existencia de defensa táctil o aversión a ser tocados, especialmente por personas que les son desconocidas. Como ya mencionamos anteriormente,

los niños con SXF muestran a menudo falta de concentración en las actividades que realizan, distrayéndose fácilmente ante la mínima interferencia. También se muestran muy impulsivos en sus reacciones ante estímulos externos, manifestando una hiperactividad permanente¹².

Un aspecto interesante en el comportamiento de estos niños es la dificultad para cambiar de una actividad a otra. A menudo se ven apabullados por los estímulos externos ambientales (visuales o sonoros) y con frecuencia muestran signos de frustración, que se manifiestan en forma de episodios de rabieta. Es habitual que éstos ocurran en centros comerciales, tiendas o lugares donde hay mucha gente o ruido.

Muchos niños con SXF presentan problemas de integración motosensorial debido principalmente a sus dificultades para tolerar estímulos sensoriales. El adecuado tratamiento de estos problemas redundará en una mejoría en el comportamiento del niño, especialmente en su hiperactividad y agresividad.

Autismo en niños con Síndrome X Frágil

Un porcentaje importante de niños con SXF tienen un comportamiento que recuerda al de los niños autistas¹³. Los

rasgos más habituales son el contacto ocular escaso, la defensa táctil, la perseveración (en el lenguaje o en los actos) o el aleteo o mordedura de las manos. Sin embargo, y a diferencia de los verdaderos autistas, los niños con SXF muestran interés por relacionarse socialmente, lo que provoca un tipo de comportamiento peculiar tipo "encuentro-desencuentro" en las relaciones con sus semejantes. Un ejemplo curioso es el que se puede apreciar cuando dos pacientes con SXF se saludan, al darse un apretón de manos ambos vuelven la cabeza (y muchas veces todo el cuerpo) hacia un lado para evitar el contacto ocular con el que tienen enfrente.

Genética y Herencia del Síndrome X Frágil

El SXF es la causa más frecuente de retraso mental hereditario, y la segunda causa, después del síndrome de Down, de retraso mental de origen genético¹⁴. El hecho de que el SXF sea hereditario es sumamente importante e implica un riesgo para los demás miembros de la familia del individuo afectado.

El predominio de varones afectados en el SXF y la existencia de algunas mujeres afectadas hizo pensar inicialmente que el SXF seguía una herencia dominante ligada al X. Sin embargo, pronto

se comprobó que muchas familias no encajaban en este tipo de herencia mendeliana convencional y depende del tipo de mutación genética que tiene cada paciente. Los varones afectados tienen la llamada "mutación completa", mientras que las madres portadoras tienen una "premutación", que al pasar a su hijo puede "expandirse a mutación completa"¹⁵.

En las familias afectadas existen lo que denominamos "varones transmisores normales", que suelen ser los abuelos maternos de los niños afectados, es decir, los padres de las madres portadoras. Estos varones transmisores son individuos aparentemente normales, sin rasgos físicos de SXF ni déficits intelectuales y en su estudio genético se observa que tienen una "premutación", que es similar a la de sus hijas porque no suele expandirse cuando la transmiten¹⁶. Todos estos aspectos hacen necesario un adecuado asesoramiento genético a las familias de riesgo tanto postnatal como prenatal.

Genética molecular del Síndrome X Frágil

En 1991 se identificó el gen responsable del SXF, denominado FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*), en la región Xq27.3, donde estaba el lugar frágil cuya presencia en el cariotipo era hasta enton-

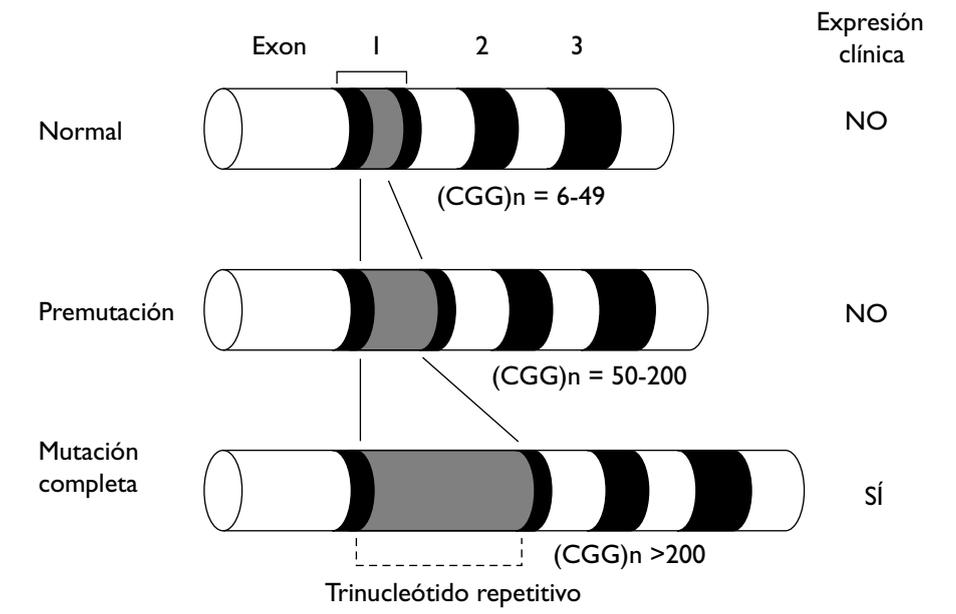
ces el método diagnóstico de elección. El gen FMR1 tiene un tamaño de 38 Kb y 17 exones, en el primero de los cuales existe un trinucleótido repetitivo -CGG- no codificante (no transcrito a ARNm).

Los individuos normales tienen entre 6 y 54 CCGs, con una media de 30. La mayoría de las mutaciones del gen FMR1 se producen por expansión anormal (excesiva) del trinucleótido CGG. Según el tamaño de la expansión distinguimos 2 tipos de mutaciones: premutación, que comprende entre 55 y 200 CCGs, y sin efectos clínicos aparentes; y

mutación completa, con más de 200 CCGs, y que da lugar al síndrome (Figura 3)¹⁷.

Las mutaciones del gen FMR1 tienen la particularidad de que son dinámicas, es decir, cambian al pasar de generación en generación e incluso en una misma persona durante las fases tempranas de la embriogénesis. Los alelos con menos de 55 CCGs son normales y estables (no se expanden) mientras que los alelos que tienen entre 55 y 200 CCGs (premutación) son inestables y tienden a expandirse¹⁸.

Figura 3. Esquema de parte del gen FMR1 y la expansión del triplete CGG en el primer exon (modificado de ref. 16).

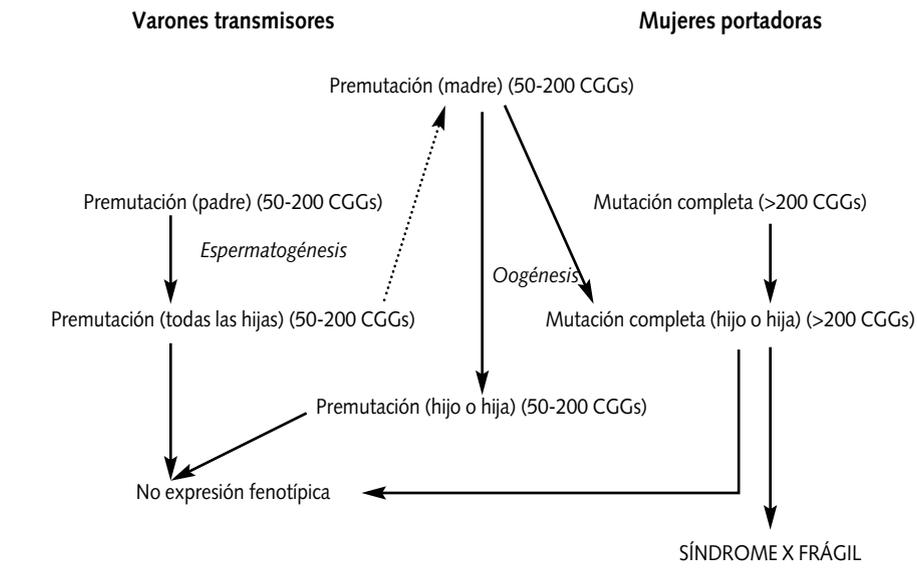


En una familia con SXF, la transmisión del síndrome depende del tamaño de la expansión y del sexo de la persona que la transmita. Por ello, sólo las mujeres portadoras de una premutación tienen riesgo de tener descendientes afectados (hijos o hijas) con la mutación completa (Figura 4). En general, el 100% de las premutaciones con más de 90 CCGs suelen expandirse a mutaciones completas (>200 CCGs). La inestabilidad de la secuencia de trinucleótidos repetitivos también depende de secuencias AGG intercaladas entre los CCGs.

Hay una "zona gris" entre 43 y 55 CCGs, en la que se solapan alelos normales con alelos premutados, siendo difícil predecir individualmente si se producirá o no la expansión a mutación completa¹⁹. Es posible que esos alelos se transmitan sin expandirse de una generación a otra, incluso ha habido algún caso anecdótico de regresión de una premutación a un alelo normal.

El momento en el que la premutación se expande a mutación completa no se conoce con exactitud²⁰. Frente a la posibilidad de tratarse de un fenómeno pre-

Figura 4. Transmisión de la premutación y la mutación completa del gen *FMR1* en el Síndrome X Frágil.

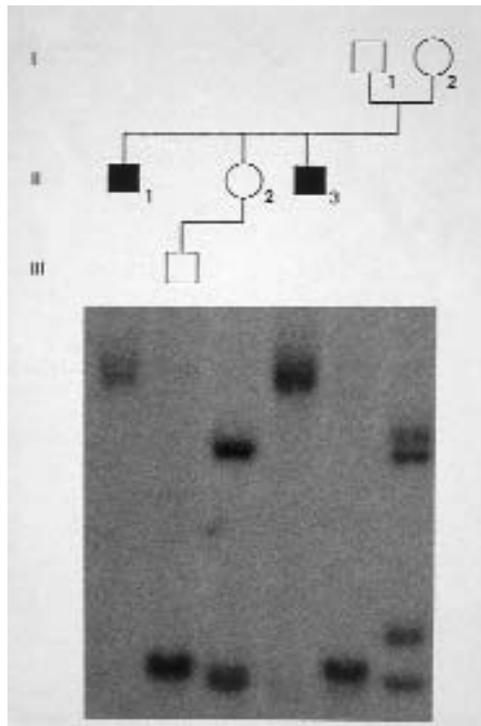


concepcional, basado en la presencia de mutaciones completas en el ovario de fetos femeninos, está el hallazgo exclusivo de premutaciones en los espermatoцитos de varones con mutación completa en sus células somáticas.

Los individuos con SXF tienen siempre más de 200 repeticiones CCG (mutación completa). La expansión a muta-

ción completa se suele acompañar de una hipermetilación del trinucleótido y de su región contigua, lo que da lugar a una interrupción de la transcripción de la proteína FMRP. La ausencia de esta proteína es la causa de retraso mental²¹. Todos los varones y la mayoría de mujeres con mutación completa hipermetilada son deficientes mentales.

Figura 5. Estudio molecular con la técnica de Southern de una familia con SXF



Los hermanos varones afectados II-1 y II-3 (relleno negro) presentan una expansión >200 CCGs (mutación completa) en su cromosoma X. Su hermana (II-2) tiene una premutación (50-200 CCGs) en el cromosomas X heredado de su madre (I-2) (señal superior), siendo por tanto ambas portadoras, el otro cromosoma X, heredado de su padre (I-1), es normal. El varón III-1 ha heredado el cromosoma X normal de su madre (II-2). La madre de los varones afectados (I-2) presenta varias señales, lo que indica que es un mosaico.

Debido a su inestabilidad mitótica, la mutación completa puede expandirse más o menos en las células somáticas de individuos afectados, por lo que los pacientes con SXF son realmente "mosaicos somáticos", pudiendo distinguirse 2 tipos: a) mosaicos de tamaño, con mutación completa y premutación, observadas en el 20-40% de los varones, y b) mosaicos de metilación, con diferente patrón de metilación en las células con mutación completa. La proporción de células con mutación completa no metilada puede variar entre 10-100%. Cuando el porcentaje es >60% la función intelectual puede ser normal²².

Diagnóstico Molecular del SXF

El diagnóstico del SXF se realiza actualmente a través del análisis del ADN del individuo, cuantificando la expansión de trinucleótidos CGG, tanto en afectados como en portadores. Las dos técnicas más utilizadas son el Southern blot y la PCR (Reacción en Cadena con Polimerasa).

En la primera técnica el ADN se fragmenta con una enzima de restricción, que lo corta de forma específica (Figura 5). En ocasiones se emplean 2 enzimas, una de ellas para lugares de corte sensibles a la metilación, denominados "islas CpG". Esta doble digestión sirve para

distinguir premutaciones grandes no metiladas de mutaciones completas poco metiladas²³.

Un método alternativo para el diagnóstico del SXF es determinar la expansión de CCGs con PCR. Esta técnica no suele ser útil cuando son más de 150 CCGs, ya que es difícil su amplificación. La mayoría de los laboratorios usan los 2 métodos, tanto para diagnóstico postnatal como prenatal.

En el diagnóstico prenatal hay que tener presente que el estado de metilación de las células fetales obtenidas por vellosidades coriales es poco fiable como método diagnóstico antes de las 12 semanas de gestación, ya que puede cambiar posteriormente²⁴.

Con estas técnicas se pueden diagnosticar la gran mayoría de los casos con SXF (expansión de CCGs y grandes deleciones del gen FMR1). Para detectar otro tipo de mutaciones (pequeñas deleciones o mutaciones puntuales) es preciso utilizar técnicas de secuenciación²⁵.

Recientemente se ha desarrollado una técnica de diagnóstico de SXF basada en la identificación de la proteína FMRP en el citoplasma de linfocitos circulantes utilizando un anticuerpo específico²⁶. Es un test rápido y poco invasivo (sólo se necesitan unas gotas de sangre), en el

que los individuos afectados tienen menos del 30% de células positivas (con FMRP), mientras que los normales tienen más del 40%. El problema de esta técnica es que no diferencia entre la premutación y la mutación completa, por lo que no sirve para la identificación de mujeres afectadas o portadoras. Su mejor aplicación estaría en programas de detección (screening) en poblaciones seleccionadas o en la población general (recién nacidos varones), lo cual está siendo actualmente evaluado, al igual que su aplicación para el diagnóstico prenatal.

Retraso mental y expresión de la proteína FMRP en el SXF

El principal problema médico del SXF es el retraso mental. El grado del mismo suele ser moderado (CI=35-55) en niños prepúberes y moderado a profundo (CI=20-40) en varones adultos²⁷. El retraso mental aparece siempre en varones afectados con mutación completa metilada, independientemente del tamaño de la expansión de CCGs. Diferentes estudios han confirmado la falta de correlación entre el CI y el número de CCGs de la expansión del gen FMR1²⁸.

Lo realmente importante es la cantidad de proteína FMRP disponible y por lo tanto el porcentaje de células que la

expresan, especialmente en el SNC. Una insuficiente producción de FMRP explicaría el déficit intelectual (CI <85) en el 50-80% de las mujeres con mutación completa. En ellas, al ser heterocigotas, la proporción de alelos mutados en su cromosoma X activo (incapaz de producir proteína FMRP) repercutiría en su desarrollo intelectual.

Tratamiento y manejo de los pacientes con SXF

Aunque es evidente que no existe tratamiento curativo para el déficit intelectual de los individuos con SXF, es posible tratar los problemas asociados, como la hiperactividad y déficit de atención, los problemas del lenguaje, alteraciones del comportamiento o las complicaciones médicas más prevalentes²⁹.

Entre los problemas médicos tratables están las convulsiones, presentes en un 20% de varones y en un 5% de mujeres con SXF. La terapia con anticomiciales debe instaurarse lo antes posible, siendo necesario un seguimiento periódico del paciente.

Los pacientes con SXF tienen problemas derivados de las alteraciones del tejido conectivo. Son frecuentes la luxación congénita de cadera en lactantes o las hernias inguinales. En edades más tardías, puede aparecer escoliosis, pies

planos, o prolapso de la válvula mitral, que requiere una valoración por parte del cardiólogo pediátrico.

Alrededor del 50% de niños con SXF padecen frecuentes episodios de otitis media aguda y sinusitis, que requieren tratamiento médico (antibióticos y/o diábolos). Alrededor de un 30-50% de pacientes presentan problemas oftalmológicos, destacando el estrabismo o los defectos de refracción (miopía o hipermetropía).

Las anomalías del comportamiento son probablemente lo más característico en varones afectados. Destaca la hiperactividad con déficit de atención, cuyo tratamiento farmacológico (p.e. metilfenidato) debe ir acompañado de terapia ocupacional. Aunque, en general, los individuos con SXF son tranquilos y afables, pueden presentar episo-

dios de rabieta o agresividad, especialmente durante la adolescencia o la vida adulta, debido a una sobreestimulación del individuo, que debe evitarse en lo posible.

Prácticamente todos los niños con SXF necesitan un programa de educación especial, que debe implantarse lo más precozmente posible. Estos programas deben incluir necesariamente una intervención sobre el lenguaje (logopedia) y sesiones de rehabilitación para las funciones motoras fina y gruesa. La participación coordinada de la familia, del centro educativo y del equipo multidisciplinar de profesionales en el manejo y seguimiento de los pacientes es clave para el desarrollo máximo de sus (limitadas) capacidades. El objetivo final es conseguir la máxima integración del individuo en la familia y la sociedad.

Bibliografía

1. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Psych* 1943; 6:154-157.
2. Lubs H. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21:231-244.
3. De Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 660-667.
4. Goldson E, Hagerman RJ. The fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 822-832.
5. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 23: 189-194
6. Hagerman RJ, Altshul-Stark D, McBogg P. Recurrent otitis media in the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1987; 141:184-187.
7. King RA, Hagerman RJ, Houghton M. Ocular findings in fragile X syndrome. *Dev Brain Dis* 1995; 8: 992-995
8. Wisniewski KE, Segan SM, Miezieski CM, Sersen EA, Rudelli RD. The fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *Am J Med Genet* 1991; 38: 476-480.
9. Reiss AL, Abrams MT, Greenlaw R, Freund L, Denckla MB. Neurodevelopmental effects of the FMR-I full mutation in humans. *Nat Med* 1995; 1: 159-167.
10. De Vries BB, Wieggers AM, Smits AP et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1025-1032.
11. Abrams M, Reiss AL, Freund L, Baumgardner L, Chase G, Denckla MB. Molecular neurobehavioural associations in females with the fragile X full mutation. *Am J Med Genet* 1994; 51: 317-327.
12. Hagerman RJ. Physical and behavioural phenotype. In: Hagerman RJ, Cronister A, Eds. *Fragile-X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996, pp. 186-198.
13. 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.
14. Ramos FJ. Deficiencia mental de origen genético. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 121-125.
15. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability:

resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67:1047-1058.

16. De Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 579-589.

17. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMRI mutation. *Am J Med Genet* 1996; 64 388-934.

18. Eichler EE, Holden JJ, Popovich BW et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMRI gene. *Nat Genet* 1994; 8:88-94.

19. Zhong N, Ju W, Pietrofesa J, Wang D, Dobkin C, Brown WT. Fragile X "gray zone" alleles: AGG patterns, expansion risks, and associated haplotypes. *Am J Med Genet* 1996; 64: 261-265.

20. Moutou C, Vincent MC, Biancalana V, Mandel JL. Transition from premutation to full mutation in fragile X syndrome is likely to be prezygotic. *Hum Mol Genet* 1997; 6:971-979.

21. Reiss AL, Freund LS, Baumgardner TL, Abrams MT, Denckla MB. Contribution of the FMRI gene mutation to human intellectual dysfunction. *Nat Genet* 1995; 11: 331-334.

22. McConkie-Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, et al. Evidence

that methylation of me FMR-I locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 800-809.

23. Oostra BA, Jacky PB, Brown WT, Rousseau F. Guidelines for the diagnosis of fragile X syndrome. *J Med Genet* 1993; 30: 410-413.

24. Willemsen R, Oosterwijk JC, Los FJ, Galjaard H, Oostra BA. Prenatal diagnosis of the fragile X syndrome. *Lancet* 1996; 348: 967-968.

25. Hammond LS, Macias MM, Tarleton JC, Shashidhar Pai G. Fragile X syndrome and deletions in FMRI: new case and review of the literature. *Am J Med Genet* 1997; 72: 430-434.

26. Willemsen R, Smits A, Mohkamsing S, et al. Rapid antibody test for diagnosing fragile X syndrome: a validation of the technique. *Hum Genet* 1997; 99: 308-311.

27. Curfs LM, Wiegers AM, Fryns JP. Intelligence and the fra(X) syndrome: a review. *Genet Couns* 1991; 2: 55-62.

28. Rousseau F, Heitz D, Tarleton J, et al. A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe StB12.3: the first 2,253 cases. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 225-237.

29. Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. In: Hagerman

RJ, Cronister A, eds. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1996; pp. 283-331.

30. Sobesky WE. The treatment of emotional and behavioral problems. In:

Hagerman RJ, Cronister A, eds. Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1996; pp. 333-346.

