

**SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL
FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE**

Begoña Medina-Gómez
Isabel García-Alonso
Universidad de Burgos
bmedina@ubu.es

<http://dx.doi.org/10.17060/ijodaep.2014.n1.v2.427>

Fecha de Recepción: 14 Febrero 2014
Fecha de Admisión: 30 Marzo 2014

ABSTRACT

Fragile X syndrome (SXF) constitutes the first cause of hereditary intellectual disability. It is one alteration of the neurodevelopmental produced by a mutation in the FMR1 gene causing inadequate synthesis of the protein FMRP1. The absence of this protein would be responsible for the physical phenotype and behavioral that characterizes these people. This work intends to present the most relevant and significant characteristics that define the behavioral phenotype: hyperactivity and attention deficit, social anxiety, intellectual disabilities and learning problems, linguistic alterations and difficulties of social communication and sensory integration difficulties. The study was conducted on a sample of 26 adults with SXF who attend centers for people with intellectual disabilities. The same socio-educational guidance is provided to respond to the needs and proposed recommendations for the handling of misconduct that people with SXF can present.

Keywords: Protein FMRP1, Gene FMR1, Intellectual Disabilities, Alterations of Neurodevelopment, Checklist from Hagerman

RESUMEN

Síndrome X Frágil (SXF) constituye la primera causa de discapacidad intelectual de tipo hereditario. Es una de las alteraciones del neurodesarrollo producido por una mutación en el gen FMR1 que provoca la sintetización inadecuada de la proteína FMRP1. La ausencia de esta proteína sería la responsable del fenotipo físico y conductual que caracteriza a estas personas. En este trabajo se pretende dar a conocer las características más relevantes y significativa que definen el fenotipo conductual: hiperactividad y dificultades de atención, ansiedad social, discapacidad intelectual y problemas de aprendizaje, alteraciones lingüísticas y de comunicación social y dificultades de integración sensorial. El estudio se llevó a cabo en una muestra de 26 adultos con SXF que acuden a cen-

SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL **FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE**

tros para personas con discapacidad intelectual. Así mismo se facilitan orientaciones socioeducativas para dar respuesta a las necesidades y se proponen recomendaciones para el manejo de conductas inadecuadas que pueden presentar las personas con SXF.

Palabras clave: Proteína FMRP1, Gen FMR1, Discapacidad Intelectual, Alteraciones del Neurodesarrollo, Checklist de Hagerman.

ANTECEDENTES

El Síndrome X Frágil (SXF) constituye la primera causa de discapacidad intelectual de tipo hereditario y la segunda de tipo genético después del síndrome de Down. Es una de las alteraciones del neurodesarrollo no siempre bien conocida por los profesionales de la salud, los educadores y la sociedad. Este desconocimiento provoca que un porcentaje importante de afectados esté aun sin diagnosticar, por lo que no siempre se llevan a cabo las intervenciones de prevención y existen más dificultades a la hora de posibilitar una adecuada intervención educativa y social.

Se sabe que es un trastorno que se debe a la existencia de una porción del ADN anormalmente metilada y de mayor tamaño (expansión del triplete CGG que se amplía de generación en generación) que se localiza en el brazo largo del cromosoma X (región Xq27.3), producido por una mutación en el gen FMR1 (Fu et al., 1991). Como consecuencia de esta alteración, el gen no sintetiza la proteína FMRP1. La ausencia de esta proteína sería la responsable del fenotipo físico y conductual que caracteriza a las personas con el síndrome.

Todas las características del fenotipo que definen un síndrome no tienen por que aparecer en todos y cada uno de los pacientes diagnosticados, ni siquiera con la misma intensidad o en el mismo momento del desarrollo. Tampoco todos los individuos diagnosticados cumplen todos los criterios para su catalogación como persona con la alteración genética. Lo que el fenotipo define son los rasgos más frecuentes y significativos que suelen aparecer en el síndrome, pero rara vez un trastorno genético provocará una particular conducta en todas las personas afectadas (Brun-Gasca, 2006). Cada persona afectada tiene una diferente expresión del gen, un determinado nivel de proteína FMRP1 y un contexto específico. Estas diferencias podrían explicar la diversidad y la amplia gama de manifestaciones y peculiaridades que las personas afectadas presentan. Hay que tener en cuenta que las características son distintas según el género y la edad de las personas. Así, las mujeres suelen manifestar menor sintomatología al disponer en su repertorio genético de dos cromosomas X, compensando el uno los problemas funcionales del otro. Hay rasgos que en edades tempranas pueden pasar desapercibidos (alteraciones cráneo-faciales, macroquidismo, etc.) y que llegada la adolescencia se hacen evidentes (Artigas-Pallares y Narbona, 2011; Ferrando y Puente, 2008). La aplicación de la Checklist de Hagerman (Hagerman, Amirí y Cronisher, 1991) permite un primer screening ante puntuaciones superiores a 16 puntos, se aconseja realizar un estudio molecular en el que se constate el número de repeticiones CGG, con la técnica PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

En nuestro país no existe un programa de rastreo para identificar de forma precoz, tanto a mutados completos (>200 repeticiones de CGG) como a permutados (entre 50-200 repeticiones). Este hecho limita que los afectados puedan beneficiarse de estimulación temprana o de una atención especializada lo antes posible. Las primeras sospechas surgen en el seno familiar, pero la confirmación del diagnóstico no se suele producir antes de los 3 años y más tarde en mujeres o portadores, cuando se incorporan al sistema educativo. Suelen estar centradas en el fenotipo conductual cuando se observan comportamientos tales como: falta de control de impulsos, rasgos autistas, hiperactividad, retraso en el lenguaje (Diez-Itza, López, Martínez, Miranda y Huelgo, 2014; Hagerman, 2002) y en la existencia de historia familiar de discapacidad intelectual. En este momento identificar el fenotipo conductual es básico para los profesionales del ámbito sanitario, educativo

y social, ya que va a permitir el diagnóstico precoz y la localización de adultos que aun están sin identificar.

O' Brien (2002, p. 1) propuso como definición del fenotipo conductual "*patrón característicos de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que de forma consistente se asocian a un trastorno biológico*". Las características del fenotipo conductual del SXF más comúnmente aceptadas son:

Hiperactividad y dificultades de atención: Se manifiesta al menos en el 80% de los varones y comprenden la triada de inatención, impulsividad e hiperactividad. Estos déficits tienen que ver con la incapacidad para inhibir estímulos, planificar respuestas, dificultades en atención selectiva, dividida y sostenida, produciéndose una sobreestimulación (Hall, Berry-Kravis, Hagerman, Hagerman, Rice y Leehey, 2006; Wilding, Cornish y Muniz, 2002), que entorpece la organización, integración y entendimiento de estímulos del mundo externo o interno, además favorece la hipersensibilidad a sonidos y provoca problemas en las transiciones o cambios de entorno (Medina-Gómez, 2014).

Ansiedad social: Las manifestaciones más frecuentes de la ansiedad social son las estereotipias (aleteo, conductas de rascado o mordedura de manos), las conductas agresivas (rotura de objetos, golpear a otras personas), las conductas disruptivas (lloros, resistencia a los cambios, negativismo, aferrarse a objetos o personas), las reacciones compulsivas, la agitación psicomotriz y verbal (huida, gritos, rabieta), etc. (Cornish, Munir y Wilding, 2001). Estas conductas se manifiestan principalmente en edades tempranas, ante situaciones nuevas, en situaciones con excesivos estímulos (ruidos, personas), en situaciones cuyo nivel de exigencia supera el nivel de competencia de la persona y cuando el individuo está más ansioso o experimenta frustración (Symons, et al., 2010).

Discapacidad intelectual y problemas de aprendizaje: Los niños con SXF tienen problemas con los aprendizajes por su limitación cognitiva y su particular manera de procesar la información. El déficit intelectual es variable, puede ir desde dificultades ligeras de aprendizaje hasta déficits cognitivos graves (a mayor número de repeticiones CGG mayor afectación). Los estudios demuestran que estos alumnos presentan dificultades en el procesamiento secuencial, a nivel fono-articulatorio, en la integración de información, en el razonamiento aritmético, en memoria de trabajo, en centrar y cambiar la atención de un estímulo a otro, a nivel visoespacial y en el razonamiento abstracto (Cornish, et al., 2005; Westmar y Maller, 2007). Por el contrario, se han observado mejores niveles de competencia en el procesamiento simultáneo siempre que el material se presente de un modo conjunto (Kaufman, et al., 2004).

Alteraciones en el lenguaje y comunicación social: La comunicación de los individuos con SXF presentan una capacidad verbal y de comprensión que puede ser elevada, pero muestran dificultades en la comunicación no verbal (ej. evitación de la mirada) siendo determinante la ansiedad social, impulsividad, hipersensibilidad y los aspectos sensoriales (Sudhalter y Belsler, 2001). El retraso en la adquisición de las primeras palabras suele ser el motivo principal de las consultas iniciales a profesionales (Calvo, Quintero, Pérez y Sánchez, 2014). Una vez que el niño ha iniciado el lenguaje, la ampliación de vocabulario se produce con relativa facilidad (Artigas-Pallares y Brun-Gasca, 2004; Brun-Gasca, et al., 2001). Las características concretas que definen el lenguaje de estas personas se pueden resumir en dificultades fonológicas, semánticas, sintácticas y pragmáticas (aceleración, repetición de palabras, preguntas y frases en ocasiones de manera diferida, lenguaje tangencial poco centrado en un tema de conversación, planificación motora del habla que se manifiesta por una pobre articulación de sonidos, no respetan el turno de palabras, no miran al interlocutor a la cara evitando la mirada) y en la comprensión (Diez-Itza y Miranda, 2007; Diez-Itza, et al., 2013). Todas estas dificultades constituyen un hándicap para la adquisición de nuevos aprendizajes y para el mantenimiento de interacciones sociales.

Dificultades de integración sensorial: Los niños con SXF presentan problemas para la integra-

SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE

ción sensorial que van desde la defensa táctil a la imposibilidad de estar en lugares muy estimulantes (Calvo, et al., 2014). Presentan dificultades para organizar y entender los estímulos del mundo externo, ya sean auditivos, táctiles o visuales que se puede explicar por la hipersensibilidad hacia estímulos sensoriales. Las exclamaciones verbales en voz alta, manifestaciones muy afectuosas, reprimendas, gritos, contacto físico (abrazos, besos, etc.), ruidos, muchedumbres, excesos de estímulos, producen una sensación de agobio que generan conductas reactivas como el aleteo de manos, estereotipias, autoagresiones, gritos, rabietas, defensa táctil, etc. (Artigas-Pallares y Narbona, 2011). La defensa táctil se manifiesta a través de gestos esquivos, distanciamiento físico, situarse en lugares apartados, especialmente si el estímulo es nuevo e imprevisto, incide en zonas del cuerpo muy sensibles o lo puede provocar texturas que pueden resultar especialmente molestas.

En los apartados siguientes se expone el estudio realizado para identificar los rasgos del fenotipo conductual más frecuentes en una muestra de adultos con SXF, aplicando el protocolo HRD-2 (García-Alonso y Medina-Gómez, 2008).

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo describir las características del fenotipo conductual más frecuentes en adultos con el SXF, detectadas tras la aplicación de un protocolo (HRD-2) y, en base a estas, reflexionar y establecer pautas para la orientación en la psicoeducación de estas personas así como facilitar recomendaciones para el manejo de las conductas inadecuadas de cara a conseguir un mayor desempeño ocupacional en todas las áreas de su vida.

PARTICIPANTES

26 varones con el SXF, usuarios de 7 centros de atención a personas con discapacidad intelectual y del desarrollo de Burgos. Se trata de una muestra de personas diagnosticadas de manera certera a partir de la utilización de pruebas genéticas. Los participantes son adolescentes y adultos mayores de 16 años. Según el grado de discapacidad intelectual, la mayoría, el 52% presentan una discapacidad moderada, el 40% una discapacidad severa y un 8% leve. Los datos han sido recogidos, tras la solicitud del consentimiento informado a los familiares-tutores, por profesionales sanitarios de las instituciones participantes en el estudio a los que acuden los evaluados.

METODO

El protocolo HRD-2 es una hoja de recogida de datos elaborado a partir de estudios que hemos realizado anteriormente, consta de tres apartados que han mostrado su idoneidad al observarse diferencias significativas de los ítems entre los resultados obtenidos de varones adultos con discapacidad intelectual y SXF y afectados con discapacidad intelectual sin este síndrome (García-Alonso y Medina-Gómez, 2008). En un primer momento (Cuadro 1), se anotan los datos de identificación del centro donde acude el evaluado, el nombre de la persona que cumplimenta el protocolo y los datos específicos del participante: nombre, tipo de residencia, edad, grado de discapacidad, diagnóstico de SXF y la comorbilidad con otras enfermedades. En el primer apartado, se recogen ítems sobre medidas y aspectos médicos, especificando características del fenotipo físico frecuente en este colectivo y que no se reflejan en el Checklist de Hagerman. En el siguiente apartado se recogen aspectos de la conducta de estas personas, muy significativos, que aparecen con mayor frecuencia en la bibliografía sobre el fenotipo conductual y que tampoco están descritas en el Checklist de Hagerman. Y por último, se incluye el instrumento elaborado por Hagerman, et al., (1991) que consideramos útil para la detección precoz de posibles candidatos a presentar la alteración genética ligada al cromosoma X.

El protocolo lo cumplimentaron los profesionales médicos o psicólogos de los diferentes centros que atienden a personas con discapacidad intelectual.

Cuadro 1. Hoja de recogida de datos. HRD-2

Hoja de recogida de datos HRD-2				
Centro _____		Persona que cumplimenta el protocolo _____		
Nombre de la persona evaluada _____		Nº de referencia en el centro _____		
Interno/ Externo _____		Edad: _____ Género _____		
Grado de discapacidad intelectual: 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 presente 0	Cuestionable dudoso o borderline 1	Presente 2	
Discapacidad intelectual				
Hiperactividad				
Dificultades de atención				
Defensa táctil				
Aleteos de manos				
Mordida de manos				
Dificultad en el contacto ocular				
Habla repetitiva				
Hiperextensibilidad Articulación metacarpo- falángica				
Orejas grandes y/o prominentes				
Macroorquidismo				
Surco simiesco o línea de Sydney				
Historia familiar de discapacidad intelectual				

SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL
FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE

RESULTADOS

La tabla 2 muestra los porcentajes de los participantes que han puntuado en los ítems que definen las características del fenotipo conductual en el protocolo HRD-2. Observamos que todos los participantes tienen discapacidad intelectual, esto se explica porque la muestra fue seleccionada en centros de atención a personas con este diagnóstico (los estudios demuestran que al menos el 80% de los varones tienen discapacidad intelectual). Todas las características obtienen puntuaciones de frecuencia que están por encima del 25%. Los porcentajes más bajos, corresponden a aleteos y mordida de manos (27 y 34,6%). La observación de los datos evidencia que los ítems donde puntúan la mayoría de participantes es en aproximación-evitación en situaciones sociales y dificultades de atención, obteniéndose puntuaciones próximas al 100%. Timidez, dificultades en el contacto ocular y habla repetitiva son características que presentan más del 80% de las personas estudiadas. Más de la mitad de los participantes presentan angustia ante situaciones de relación social, estereotipias y defensa táctil (61,5%) e hiperactividad (65,4%). El 57,7% manifiesta agresividad contra personas y objetos en algún momento.

Tabla 2. Resultados en porcentajes de las características del fenotipo conductual

	%
Discapacidad intelectual	100
Dificultades de atención	96,2
Aproximación-evitación en situaciones sociales	96,2
Habla repetitiva	88,5
Dificultades en el contacto ocular	85,5
Timidez	84,6
Hiperactividad	65,4
Angustia ante situaciones de relación social	61,5
Estererotipias	61,5
Defensa táctil	61,5
Agresividad contra personas u objetos	57,7
Mordida de manos	34,6
Aleteos de manos	27,0

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Existen características conductuales que se manifiestan con mucha frecuencia en las personas con SXF como son: las dificultades de atención y conducta de aproximación-evitación en situaciones sociales, el habla repetitiva, las dificultades en contacto ocular, etc. En 2004 un estudio similar al nuestro con 30 varones, llevado a cabo por Artigas-Pallares y Brun-Gasca, obtuvo datos que tienen bastante similitud con los nuestros.

Los máximos porcentajes los obtuvieron en conductas relacionadas con la inquietud psicomotora, ansiedad, inmadurez y manifestación vergonzosa. Concretamente obtuvieron las siguientes frecuencias: el 100% de los participantes puntúa en los enunciados “no puede sentarse quieto, intranquilo, es demasiado activo” y “se muestra nervioso, sensible o tenso”; en el 94,3% se manifiestan conductas tales como “actúa demasiado inmaduro para su edad” y “es vergonzoso”; el 85,7% se muestra “tímido”; el 80% “tiene problemas con la pronunciación o el habla” y “el trabajo escolar es deficiente”; el 77,1% “es demasiado dependiente de los adultos”; el 77,1% “no puede sentarse quieto”, “está intranquilo o es demasiado activo”, “repite actos una y otra vez”, “incordia y manifiesta torpeza” y “dice palabrotas”; el 74,3% “exige mucha atención”, “se enfurruña o incomoda fácilmente” y se “muestra impulsivo”; con porcentajes superiores al 68% les siguen enunciados referidos a “las rabietas”, “el mal genio”, “le gusta llamar la atención”, “es asustadizo”, “manifiesta tics” y “grita mucho”.

Al comparar los dos estudios, el nuestro y el de Artigas-Pallares y Brun-Gasca (2004), los valores más coincidentes son en dificultades de atención (96 y 100%), la timidez (84,6 y 85,7%), los problemas de lenguaje (88,5 y 80,0%), la hiperactividad (65,4 y 77,1%), la ansiedad social (61,5 y 71,4%) y las estereotipias o gestos nerviosos y tics (61,5 y 68,6%). Los datos en cuanto a hiperactividad, son ligeramente inferiores a los obtenidos por Artigas-Pallares y Brun-Gasca (2004), probablemente porque nuestra muestra es de adultos. En adultos la hiperactividad se reduce de forma importante aunque persiste algo de inquietud y el déficit de atención en tareas que requieren esfuerzo mental (Sullivan, et al, 2006).

En cuanto a las reflexiones que nos hacemos y las pautas de intervención específicas estamos de acuerdo con Apolonio y Franco (2013), Fernández, Puente y Ferrando (2011), y López-Pérez y Molsalve (2002) quienes proponen estrategias tales como: asegurarse de que atienden antes de dar instrucciones utilizando un lenguaje sencillo, repitiendo las órdenes o facilitando la información visual en un entorno con pocos estímulos distractores, proporcionar ambientes estructurados, conocidos y predecibles para la persona con SXF, introducir los nuevos estímulos progresivamente, ayudarle a seleccionar cuales son los estímulos o tareas más adecuadas a la situación. Cuando se observe inquietud motora, se aconseja dejarles después de finalizar la tarea que está llevando a cabo que se muevan por la sala, hagan un recado, den un paseo, etc.

En lo referente a los aspectos lingüísticos, en el HRD-2 se evalúa solo un ítem (habla repetitiva). Por lo que sería preciso aplicar otras pruebas de evaluación específicas para el estudio de la comunicación y características lingüísticas de este colectivo. Existen números trabajos, entre ellos Díez-Itza et al, (2013), donde se analiza de forma más exhaustiva los aspectos relacionados con el lenguaje y la comunicación social de las personas con SXF.

El resto de ítems comparados: ansiedad social, y estereotipias o gestos nerviosos y tic, aunque siguen teniendo porcentajes muy próximos, las ligeras diferencias pueden deberse a que los ítems no son literalmente exactos y a que la característica este más desglosada en matices, lo que puede afectar a que los porcentajes no sean totalmente coincidentes.

El instrumento empleado para nuestro estudio, recoge ítems que han manifestado ser diferentes de manera significativa con la población de discapacitados intelectuales pero no incluye todos los aspectos del fenotipo conductual. Sería interesante en próximas investigaciones utilizar herra-

SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE

mientas que valoren un mayor abanico de conductas que los diversos estudios consideran sensibles para la clasificación de la personas con SXF y valorar la posibilidad de agrupar determinados ítems en categorías que tengan la misma base neurocognitiva. Profundizar en estos aspectos permitiría elaborar un perfil conductual más representativo en esta población, lo que facilitaría una mejor identificación de los puntos fuertes y de las limitaciones de las personas con esta discapacidad.

La existencia de diferentes estilos de aprendizaje y características comportamentales, lleva a sugerir cómo la educación especial puede ser efectiva, pero en la mayoría de los casos, los individuos con SXF reciben los mismos servicios de educación especial y terapéuticos que están disponibles para los otros niños y adultos con discapacidad intelectual (Martin, Ausderau, Raspa, Bishop y Bailey, 2012). Las personas con SXF necesitan de un seguimiento multidisciplinar y de un programa de intervención precoz para su desarrollo que les permite la mejora de su potencial, de modo que sean integrados como miembros útiles de la sociedad. Por lo tanto, la intervención debe ir precedida por una evaluación multidisciplinar para la planificación de la atención educativa más adecuada a las necesidades emocionales y de comportamiento de los afectados, sin obviar, los problemas médicos asociados que pueden presentar (Braden et al, 1999). Consideramos que las intervenciones tienen que ser específicas para cada sujeto, dada la gran variabilidad individual.

Estamos de acuerdo con De Diego-Otero (2014) quien expone que hasta que se encuentre un tratamiento médico efectivo para el síndrome, la propuesta más utilizada pasa por una intervención multidisciplinar integrada, pacientes con esta alteración si recibe un programa de estimulación adecuada, un apoyo psicopedagógico certero presentan menos déficit cognitivos en la edad adulta.

La experiencia con estos alumnos demuestra que el abordaje de las dificultades debe realizarse de forma indirecta, salvo si suponen un peligro, para evitar manifestaciones de ansiedad social. La utilización de juegos, actividades lúdicas y gratificantes, iguales como modelos de aprendizaje, material gráfico de manera repetitiva, mejoran la comunicación y participación de estas personas (López-Pérez y Molsalve, 2002). Ha de esperarse a que sean ellos, lo que inicien las interacciones sociales o contactos físicos y mantener cierta distancia para que se sientan seguros (Medina-Gómez, 2014).

La aportación de este estudio es la constatación de que ciertos aspectos conductuales tienen una alta prevalencia en el SXF y que una intervención multidisciplinar precoz es esencial para subsanar estas dificultades. La obtención de pruebas más sensibles en la identificación mejoraría la evaluación individual de estas personas, lo que permitirá el establecimiento de las intervenciones más adecuadas para cada persona, trabajando a partir de las potencialidades. Seguir profundizando en el estudio de las actuaciones más afectivas debe ser un reto para investigadores y profesionales.

REFERENCIAS

- Apolónico, A. y Franco, V. (2013). Intervenção precoce na síndrome de X frágil. En V. Franco (Org.). *Síndrome de x frágil. Pessoas, contextos y percursos*. pp. 149-168. Evora: Aloendreo.
- Artigas-Pallares, J. y Brun-Gasca, C. (2004). ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del síndrome X frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad? *Revista Neurología*, 38(1), 7-11.
- Artigas-Pallares, J. y Narbona, J. (2011). *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: Viguera.
- Bayle, D. B., Bishop, E., Raspa, M. y Skinner, D. (2012). Caregiver opinions about fragile X population screening. *Genetics in Medicine*, 14, 115-121.
- Braden, M., Wilson, P., Stackhouse, O. T., O'Connor, R., Scharfenakker, M. A. y Hagerman, R. D. (1999). Desarrollo de un plan educativo individualizado para personas con síndrome X frágil. In F. J. Ramos Fuentes (Ed.). *El Síndrome X Frágil. Material Educativo de la Fundación Nacional del*

- X frágil de Estados Unidos*. (pp. 203-231). Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Brun-Gasca, C., Artigas-Pallares, J., Ramírez, A., Lorente, I., Gabau, E., y Milà, M. (2001). Manifestaciones clínicas de la premutación frágil X en niños. *Revista Neurología*, 33- 263.
- Brun-Gasca, C. (2006). El fenotipo cognitivo-conductual. En M. I. Tejada (Dir.). *Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*. (pp. 31-36). Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- Calvo, R., Quintero, C., Pérez, L. y Sánchez, L. (2014). Aspectos médicos de los pacientes con síndrome x frágil. En B. Medina, I. García y Y. de Diego. (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona: Publicaciones Altaria.
- Cornish, K., Burack, J. A., Rahman, A., Munir, F., Russo, N. y Grant, C. (2005). Theory of mind deficits in children with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability research*, 49 (5), 372-378.
- Cornish, K., Munir, F. y Wilding, J. (2001). Perfil neuropsicológico y conductual de los déficit de atención en el síndrome X frágil. *Revista Neurología*, 33(1), 24-29.
- De Diego-Otero, Y. (2014). Propuestas de intervención multidisciplinar integrada para el Síndrome X frágil. En B. Medina, I. García y Y. de Diego. (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona. Publicaciones Altaria.
- Diez-Itza, E. y Miranda, M. (2007). Perfiles gramaticales específicos en el síndrome de Down. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 27(4), 161-172.
- Diez-Itza, E., Martínez, V., Miranda, M., Antón, A., García, I., Medina, B., et al. (2013). *Proyecto Syndroling: Análisis lingüístico comparado de tres síndromes genéticos neuroevolutivos: síndrome de Williams, síndrome de Down y síndrome X Frágil*. Plan Nacional de I+D+I. Ministerio de Economía y Competitividad.
- Diez-Itza, E., López, M. A., Martínez, V., Miranda, M. y Huelgo, J. (2014). Lenguaje y comunicación en el síndrome X frágil. En B. Medina, I. García y Y. de Diego. (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona: Publicaciones Altaria.
- Fernández, M. P., Puente, A. y Ferrando, M. T. (2011). Lectura y escritura en niños con síndrome x frágil: estrategias de intervención. *Anales de Psicología*, 27(3), 808-815.
- Ferrando, M. T. y Puente, A. (2008). Niñas con Síndrome X Frágil: un modelo para los trastornos específicos del desarrollo. *Revista Neurología*, 46, 17-19.
- Fu, Y. H., Kuhl, D. P., Pizzuti, A., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Richards, S., et al. (1991). Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, 67(6), 1047-1058.
- García-Alonso, I. y Medina-Gómez, B. (2008). Caracterización: fenotípica de varones adultos con diagnóstico de síndrome X frágil. *Intervención Psicosocial*, 17(2), 201-214.
- Hagerman, R. J. (2002). *Fragile X Syndrome: Diagnosis, treatment and Research*. Johns Hopkins University.
- Hagerman, R. J., Amiri, K. y Conister, A. (1991). Fragile X Checklist. *American Journal Human Genetic*, 38, 283-287.
- Hall, D. A., Berry-Kravis, E., Hagerman, R. J., Hagerman, P. J., Rice, C. D. y Leehey, M. A. (2006). Symptomatic treatment in the fragile X-Associated tremor/ataxia syndrome. *Mov. Disord.*, 1(10), 1741-1744.
- Kaufmann, W. E., Cortell, R., Kau, A. S. M., Bukelis, I., Tierne, E., Gra, R. M., ... y Stanard, P. (2004). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome. Communication, Social interaction, and specific behaviors. *American Journal of Medical Genetic*, 129^a, 225-238.
- López-Pérez, G. y Montalve, C. (2002). Principios generales de tratamiento. En G. Lopez, C. Montalve y J. Abad. (Coord.) *Necesidades educativas del alumnado con síndrome X frágil*.

SÍNDROME X FRÁGIL: DETECCIÓN E INTERVENCIÓN EN EL FENOTIPO CONDUCTUAL
FRAGILE X SYNDROME: DETECTION AND INTERVENTION IN THE BEHAVIOURAL PHENOTYPE

Madrid: Consejería de Educación.

- Martin, G., Ausderau, K., Raspa, M., Bishop, E. y Bailey, D. B. (2012). Therapy service use among individuals with fragile X syndrome. Findings from a U.S. parent survey. *Journal of Intellectual Disability Research*.
- Medina-Gómez, B. (2014). Fenotipo conductual: conocer para comprender. En B. Medina, I. García y Y. De Diego (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona: Publicaciones Altaria.
- O'Brien, G. (2002). The clinical relevance of behavioural phenotypes. In G. O'Brien (Ed.). *Behavioural phenotypes in clinical practice*. (pp. 1-12). London: Mac Keith Press.
- Sudhalter, V. y Belser, R. C. (2001). Conversational characteristics of children with fragile X syndrome: tangential language. *American Journal on Mental Retardation*, 106 (59), 389-400.
- Sullivan, K., Hatton, D., Hammer, J., Sideris, J., Hooper, S., Omstein, P. y Bailey, D. (2006). ADHD symptoms in children with FXS. *American Journal Medical Genetics*, 140, 2275-2288.
- Symons, F. J., Clark, R. D., Hatton, D. D., Skinner, M. Y. y Bailey, D. B. (2010). Self-injurious behavior in young boys with fragile syndrome. *American Journal of Medical Genetic*, 118(2), 115-121.
- Westmar, C. J. y Maller, J. S. (2007). FMRP mediates mGluR5-dependent translation of amyloid precursor protein. *PLoS Biol*, 5(3), 52.
- Wilding, J., Cornish, K. y Munir, F. (2002). Further delineation of the executive deficit in males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia*, 40, 1343-1349.