

## SINDROME FRAGIL X. REPORTE DE 14 PACIENTES

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

*Dra. Haydée Rodríguez Gúas\** y *Dra. Aracely Lantigua Cruz\*\**

Se describe el síndrome frágil X (retraso mental ligado al cromosoma X con marcador citogenético) como la segunda causa de origen genético de retraso mental. Se presenta en este trabajo el estudio clínico y citogenético en 14 pacientes estudiados en el Departamento de Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica.

### INTRODUCCION

Muchas y variadas son las causas que determinan la presencia de retraso mental (RM); sin embargo ya Penrose en 1938<sup>1</sup> reportaba un exceso de varones, del 25 al 50 %, en todas las edades de los pacientes con retraso mental de su estudio, lo que se atribuyó a factores de selección social, variabilidad biológica o mayor susceptibilidad a agentes que provocan daño cerebral en este sexo.

La herencia ligada al cromosoma X como posible contribución a la frecuencia mayor de RM en el sexo masculino, fue considerada a partir del año 1943 cuando Martín y Bell describieron un nuevo síndrome caracterizado por RM inespecífico, con patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X.<sup>2</sup>

En 1969, Lubs<sup>3</sup> explicó la asociación entre la fragilidad del cromosoma X y el RM ligado a este cromosoma y se le denominó síndrome frágil X.

Trabajos epidemiológicos calculan una incidencia anual de esta entidad de 1:3 000 nacidos vivos, y se considera la causa de RM más común después del síndrome de Down.<sup>4</sup>

Motivados por la importancia que representa para el Programa de Prevención de Enfermedades Hereditarias el diagnóstico y registro de familias con esta entidad, exponemos el análisis de las características clínicas y citogenéticas de 14 pacientes diagnosticados en nuestro servicio y que constituyen los primeros pacientes reportados en nuestro medio.

\* Especialista de I Grado en Genética Clínica.

\*\* Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Jefa del Departamento de Genética Clínica. Profesora Auxiliar.

## MATERIAL Y METODO

### ESTUDIO CLINICO

A todos los pacientes se les realizó un estudio clínico detallado que incluyó antecedentes personales, estudio familiar con la correspondiente confección del árbol genealógico en todos los casos, así como el examen físico en el que se prestó especial atención a la observación de los genitales externos, y se tuvo en cuenta que el macroorquidismo constituye un signo de gran valor clínico: se realizó el análisis del volumen testicular mediante la comprobación con el orquidómetro Prader, y se consideró macroorquidismo cuando el volumen testicular excedía de 25 mL, según Turner et al.<sup>5</sup> (figura 1).

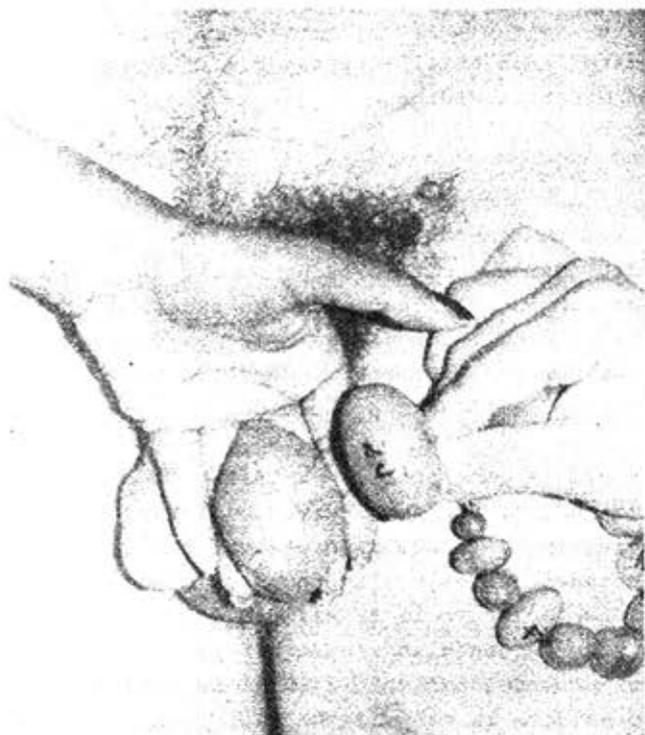


FIGURA 1. Volumen testicular mayor de 25 mL, según la comparación con el orquidómetro Prader.

### ESTUDIO CITOGENETICO

Se realizó cultivo previo de linfocitos de sangre periférica, en medio 199, deficiente de ácido fólico<sup>6</sup> y según la microtécnica de cultivo<sup>7</sup> y se utilizó plasma del propio paciente como suplemento exógeno<sup>8</sup>; se realizó el análisis de 11 metafases con bandas G<sup>8</sup> (se descartaron aberraciones estructurales) y el conteo de 100 metafases con coloración estándar, y se localizaron por coordenadas, las que presentaron sitio frágil en el extremo ter-

minal de cromosomas del grupo C; se procedió a la decoloración-bandas CTG, según el método de De Arce, que permite realizar la identificación del cromosoma marcador (figura 2).



FIGURA 2. A: Metafase con coloración Giemsa; B: La misma metafase una vez aplicadas las bandas G. La flecha indica el sitio frágil.

## RESULTADOS

### ESTUDIO CLINICO

Reporte de los 14 pacientes estudiados:

J. A. G.: Macroorquidismo, frente alta, orejas grandes y prominentes, paladar ojival, prognatismo, pectus excavatum, manos cuadradas, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Lenguaje representativo. Hiperquinético. Talla (T): 25-50 percentil, circunferencia cefálica (CC): 2-98 percentil.

En la figura 3 se observan los rasgos fenotípicos de este propositus y su hermano, cuyo estudio clínico no está incluido en esta serie.

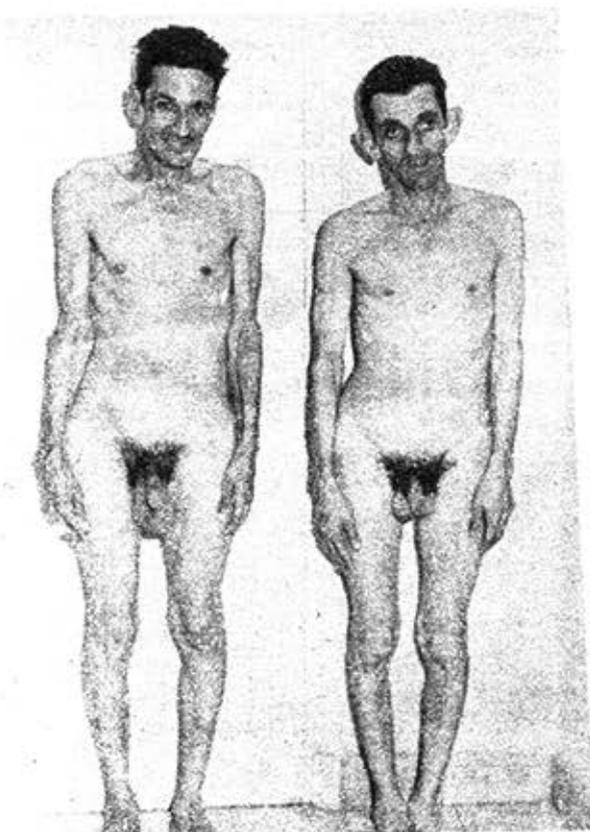


FIGURA 3. Rasgos fenotípicos del propositus J.A.G. y su hermano.

P. F. A.: Macroorquidismo, criptorquidia derecha, orejas grandes y prominentes, prognatismo, paladar ojival, manos cuadradas, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos, pectus excavatum. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa en oraciones cortas a veces con sentido lógico. T:90 percentil, CC: 2-98 percentil, peso (P) 75-90 percentil.

A. B. G.: Volumen testicular normal, criptorquidia bilateral, frente alta, paladar ojival, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos, pectus carinatum. No refiere antecedentes familiares de retraso mental. RM moderado. Se expresa con oraciones sencillas. Hiperquinético. T: 50-75 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 10-25 percentil.

J. A. R. P.: Megaloorquidia y macrogenitosomía congénitas, orejas grandes y prominentes, prognatismo, manos cuadradas, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa con palabras sueltas y gritos. Hiperquinético, autoagresivo e hipererótico. T: 50-75 percentil, CC: 2-98 percentil.

J. R. P.: Megaloorquidia y macrogenitosomía congénitas, orejas grandes y prominentes, prognatismo, pectus excavatum, manos cuadradas, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos, hiperlaxitud ligamentosa. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa con pala-

bras sueltas y gritos. Hiperquinético, autoagresivo e hipererótico. T:10-25 percentil, CC: 2-98 percentil.

En la figura 4 se observan los signos físicos encontrados en 2 hermanos, los cuales constituyen los propositi de nuestro estudio.

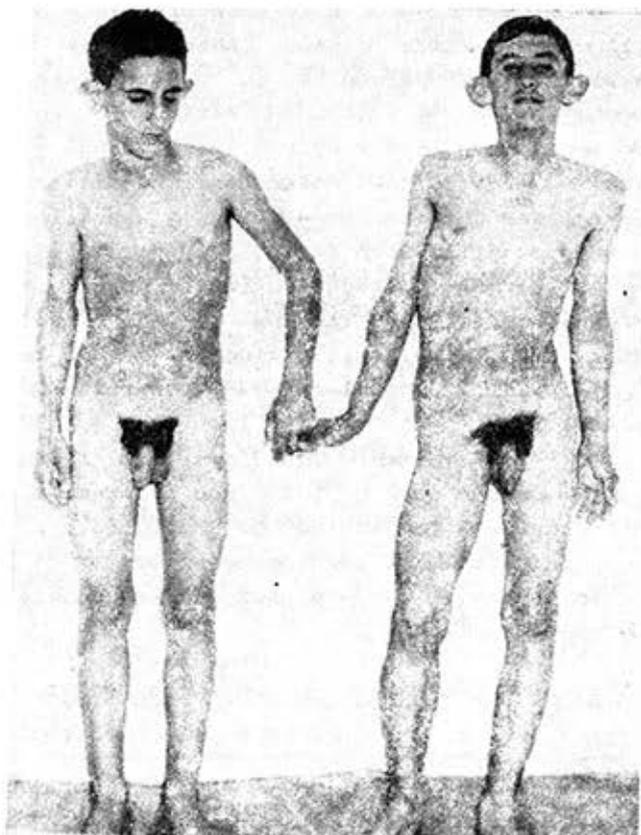


FIGURA 4. Hermanos J.A. R.P. y J.R.P. con similitud en su fenotipo.

A. O. S.: Volumen testicular normal, paladar ojival, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa con oraciones cortas y sencillas. Hiperquinético. T:10 percentil, CC: 2-98 percentil.

E. O. S.: Volumen testicular normal, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa con oraciones cortas y sencillas. T: 25-50 percentil, CC: 2-98 percentil.

T. J. O. F.: Macroorquidismo, prognatismo, pectus excavatum, manos grandes, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Hiperquinético.

O. A. M.: Macroorquidismo, frente alta, prognatismo, paladar ojival, pectus excavatum, manos grandes, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos, hiperlaxitud ligamentosa. No refiere antecedentes

familiares de RM; RM severo. Lenguaje perseverativo, hiperquinético y agresivo. T: 50 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 50 percentil.

A. P. G.: Macroorquidismo, pectus excavatum, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. Se expresa con oraciones cortas y sencillas. Hiperquinético. T: 3-10 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 10-25 percentil.

D. R. L.: Se desconoce el coeficiente de inteligencia a causa de su edad (11 meses); emite gritos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. Autismo. T: 75 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 50-75 percentil.

L. M. P. M.: Volumen testicular normal, orejas grandes y prominentes, prognatismo, paladar ojival, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM moderado. Se expresa con oraciones cortas y sencillas. T: inferior a 3 percentil, CC: 2-98 percentil, P: inferior a 10 percentil.

A. R. R.: Volumen testicular normal, paladar ojival, pectus excavatum, manos grandes, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos, hiperlaxitud ligamentosa. No refiere antecedentes familiares de RM. Alalia. T: superior a 90 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 50-75 percentil.

A. M. M.: Macroorquidismo, orejas grandes y prominentes, pectus excavatum, pies anchos y planos con separación entre el 1ro. y 2do. dedos. Antecedentes familiares de RM ligado a X. RM severo. T: 90 percentil, CC: 2-98 percentil, P: 10-25 percentil.

En la tabla 1 se muestran las frecuencias de los rasgos clínicos en estos pacientes.

**TABLA 1. Frecuencia de los rasgos clínicos en los pacientes estudiados**

Rasgos clínicos	Frecuencia (%)
1. Macroorquidismo	8/14 (57.14)
2. Megaloorquidia y macrogenitosomia congénitas	2/14 (14.28)
3. Criptorquidia uni o bilateral	2/14 (14.28)
4. Frente alta	3/14 (21.42)
5. Paladar ojival	9/14 (64.29)
6. Prognatismo	6/14 (42.85)
7. Orejas prominentes	8/14 (57.14)
8. Pectus excavatum o carinatum	8/14 (57.14)
9. Manos grandes	10/14 (71.42)
10. Pie ancho y plano	13/14 (92.85)
11. Separación entre el 1ro. y 2do. dedos de los pies	13/14 (92.85)
12. Hiperlaxitud ligamentosa	3/14 (21.42)
13. Retraso mental ligado a X	10/13 (76.92)
14. Presencia de lenguaje	13/14 (92.85)
15. Autismo infantil	1/14 (7.14)

En la mayoría de los propósitos la información del embarazo y parto fue normal y en todos los casos el desarrollo psicomotor estuvo retardado.

## ESTUDIO CITOGENETICO

El sitio frágil Xq27 se detectó y comprobó en los 14 varones retrasados mentales que se estudiaron. La tabla 2 muestra el número de células que expresan el cromosoma frágil X del total examinado por cada paciente. En la tabla 3 se presentan los resultados del estudio citogenético realizado a los familiares disponibles al análisis.

**TABLA 2. Porcentaje de fragilidad del cromosoma X en los pacientes y grado de retraso mental**

Pacientes	Edad	Grado de retraso mental	Número de metafases con fragilidad del cromosoma X por el total de células examinadas
J. A. G.	35	Severo	7/100
P. F. A.	13	Severo	9/100
A. M. M.	21	Severo	15/100
A. B. G.	11	Moderado	6/100
J. A. R. P.	24	Severo	21/100
J. R. P.	14	Severo	28/100
A. O. S.	14	Severo	23/100
E. O. S.	10	Severo	16/100
T. J. B. F.	26	Severo	5/100
O. A. M.	14	Severo	8/100
A. P. G.	14	Severo	9/100
D. R. L.	11 m		4/100
L. M. P. M.	16	Moderado	2/100
A. R. R.	19	Severo	6/100

## DISCUSION

### ESTUDIO CLINICO

En un estudio realizado por Brondum-Nielsen<sup>10</sup> a 27 varones fra (X) las características correspondientes al embarazo y parto fueron normales, lo que coincide con los pacientes de nuestra serie.

**TABLA 3. Hallazgos clínicos, citogenéticos y familiares de los pacientes con retraso mental (RM) y fra (X)**

Paciente	Edad	Sexo	% fra (X)	Estado mental	Datos familiares
Familia 1					RM ligado a X
1. J. A. G.	35	M	7	RM	Propositus
2. R. A. G.	40	M	9	RM	Hermano de 1
Familia 2					Se desconocen
3. P. F. A.	13	M	9	RM	Propositus
Familia 3					RM ligado a X
4. A. M. M.	21	M	15	RM	Propositus
5. M. M. O.	39	F	0	RM	Madre de 4 y 6
6. I. T. M.	9	F	0	IN	Hermana de 4
Familia 4					Antecedente negativo de RM
7. A. B. G.	11	M	6	RM	Propositus
8. E. G. F.	32	F	0	IN	Madre de 7
Familia 5					RM ligado a X
9. J. A. R. P.	24	M	21	RM	Propositus
10. J. R. P.	14	M	28	RM	Propositus
11. M. A. P. G.	51	F	2	IN	Madre de 9, 10 y 12
12. M. R. P.	27	F	NU	IN	Hermana de 9 y 10
13. P. N. R.	3	M	NU	IN	Sobrino de 9 y 10, hijo de 12
Familia 6					RM ligado a X
14. A. O. S.	14	M	23	RM	Propositus
15. E. O. S.	10	M	16	RM	Propositus
16. C. S. E.	35	F	13	RM	Madre de 14 y 15
17. M. S. E.	31	M	20	RM	Tío de 14 y 15, hermano de 16
18. J. C. S. E.	18	M	31	RM	Tío de 14 y 15, hermano de 16
19. O. E. P.	60	F	2	RM	Abuela de 14 y 15, madre de 16, 17 y 18
Familia 7					RM ligado a X
20. T. J. B. F.	26	M	5	RM	Propositus
Familia 8					Antecedente negativo de RM
21. O. A. M.	14	M	8	RM	Propositus
Familia 9					RM ligado a X
22. A. P. G.	14	M	9	RM	Propositus
Familia 10					RM ligado a X
23. D. R. L.	11	M	4		Propositus
24. L. L. H.	21	F	3	IN	Madre de 23
Familia 11					RM ligado a X
25. L. M. P. M.	16	M	2	RM	Propositus
26. E. M. M.	37	F	4	RM	Madre de 25
Familia 12					Antecedente negativo de RM
27. A. R. R.	19	M	6	RM	Propositus
28. D. R. P.	47	F	0	IN	Madre de 27 y 29
29. M. R. R.	17	F	0	IN	Hermana de 27

Nota: IN: inteligencia normal; NU: células no útiles.

Kahkonen et al.<sup>11</sup> reportaron el retraso en el desarrollo psicomotor en pacientes fra (X); tal característica fue manifestada por los varones de nuestro estudio.

El 85 % de los pacientes manifestaron el RM severo (coeficiente de inteligencia inferior a 50 según la Organización Mundial de la Salud (OMS)), lo que coincide con los reportes de Veenema et al.<sup>12</sup> quienes detectaron que los varones fra (X) presentaron RM de severo a profundo; acompañado a esta afección mental existe gran alteración del lenguaje: emisión de palabras en oraciones cortas y sencillas que a veces tienen sentido lógico y llegan a ser perseverativos en 3 de tales pacientes.

El perfil psicológico de los pacientes diagnosticados con el síndrome frágil X ha sido objeto de estudio de varios investigadores.<sup>5,13</sup>

Turner et al.<sup>5</sup> reportaron un niño (4 %) con autismo entre los 25 varones que manifestaron RM y sitio frágil X. Uno (7.14 %) de los 14 pacientes del presente estudio manifestó esta alteración psiquiátrica. La hiperactividad se manifiesta en la mayoría de los varones y en alguno de éstos la auto-agresividad y el hipererotismo son el resultado del trastorno de conducta que sufren.

El macroorquidismo se presentó en 8 (57.15 %) de los pacientes (tabla 1) y coinciden con los estudios de Brown et al.<sup>14</sup> y Nielsen et al.,<sup>15</sup> que reportan al macroorquidismo como uno de los signos clínicos más importantes en el síndrome frágil X. Dos varones de la presente serie manifestaron megaloorquidia y macrogenitosomia congénitas. Cantù et al.<sup>16</sup> registraron el surgimiento de este signo desde el nacimiento. Otros autores como Turner et al.<sup>5</sup> señalan que dicho signo aparece más frecuentemente después de la pubertad. En el 33.33 % del total de varones que presentan el macroorquidismo, este signo fue detectado cuando los varones se hallaban en el periodo puberal. Por otra parte, 3 de los varones que presentan volumen testicular normal se encuentran en el periodo prepuberal; es posible que ésta sea la razón de la normalidad en su tamaño testicular y que cuando estos pacientes lleguen al periodo pospuberal, manifiesten también este importante signo descrito en el síndrome del cual padecen.

Nosotros detectamos la criptorquidia en 2 (14.28 %) del total de pacientes, lo que puede atribuirse a la elevada frecuencia de esta anomalía congénita en nuestro país, al igual que el RM, por esta razón debe esperarse la coincidencia de ambos signos en una misma persona.

Otros rasgos fenotípicos: paladar ojival, prognatismo, orejas prominentes, deformidad del pectus, son observados en aproximadamente la mitad de estos retrasados mentales. Estos signos orientan hacia la disfunción del tejido conectivo.

Opitz<sup>17</sup> sugirió la posibilidad de una anomalía del tejido conectivo basado en el examen de un varón, quien inesperadamente mostró el sitio frágil X, razón por la que poco tiempo después este investigador predijo y confirmó la presencia de fra (X) en 2 hermanos que manifestaron los signos propios de la displasia del tejido conectivo.

Enfermedades como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos tienen algunas características en común con el síndrome frágil X, tales como orejas grandes<sup>18</sup> y prominentes.<sup>19</sup>

Sin embargo, dichos signos no se representaron en el resto de nuestros pacientes. La frente alta sólo fue descrita en 3 (21.42 %) del total. Fryns<sup>20</sup> reporta este signo en la mayor parte de los pacientes de su muestra.

Este patrón de rasgos faciales está ausente en varios de los pacientes estudiados. Los pies anchos y planos con separación entre 1ro. y 2do. dedos, puede ser la expresión del daño cerebral y la hipotonía resultante (figura 5).



FIGURA 5. Variabilidad de rasgos faciales: A y B: Pacientes fra (X) que presentan la dismorfia facial descrita en el síndrome; C y D: pacientes fra (X) que no manifiestan los rasgos faciales descritos en el síndrome.

También observamos una elevada frecuencia de familias de pacientes fra (X), en las cuales existen antecedentes de RM ligado a X (tabla 1), inclusive esta afección mental es más frecuente en estos pacientes que el macroorquidismo. El macroorquidismo y los antecedentes de RM ligado a X son las características clínicas más importantes detectadas en el presente estudio. Analizamos 3 parámetros antropométricos: talla, circunferencia cefálica y peso. Hagerman et al.<sup>21</sup> reportaron que los varones fra (X) pre-

sentaron una altura normal, mientras que Meryash et al.<sup>22</sup> encontraron que los pacientes fra (X) manifestaron una estatura pequeña, de acuerdo con su edad. La mayor parte de nuestros pacientes mostraron una talla entre el 10 y el 75 percentil. Las diferencias entre estos estudios pudieran atribuirse al carácter multifactorial de este parámetro, más que al defecto génico de esta entidad. Meryash et al.<sup>22</sup> reportaron que los varones fra (X) presentaban circunferencia cefálica aumentada con respecto a su altura y sugirieron que la presencia de microcefalia en varones de una familia con antecedentes de RM ligado a X, debe hacer pensar en una entidad diferente. Nuestros resultados coinciden con los de Hagerman et al.,<sup>21</sup> pues estos pacientes mostraron valores de circunferencia cefálica normal para su edad.

La obesidad fue reportada por Brown et al.<sup>23</sup> en un estudio realizado en una familia con el sitio frágil X; sin embargo, la mayor parte de los varones de nuestra serie presentan valores para el peso entre el 25 y el 75 percentil.

## ESTUDIO CITOGENETICO

La menor frecuencia del sitio frágil X encontrada en nuestro trabajo fue del 2 % con un rango del 2 al 28 %. El rango hallado, por Lubs et al.<sup>24</sup> varió entre el 1 y el 35 % y el obtenido por Soudek et al.,<sup>25</sup> entre el 1 y el 40 %, por lo que pensamos que existen pequeñas variaciones entre el porcentaje de las diferentes investigaciones que puedan ser la causa de factores tales como: el envejecimiento de la sangre y del medio de cultivo, la expresión de la fragilidad vista como un factor individual, experiencia del investigador. Esta amplia variación de la expresión del sitio frágil X, como se observa en la tabla 2, es un indicio de que algunos individuos son capaces de expresar la fragilidad del cromosoma X en una proporción de células más altas que otros, lo que respalda lo observado por Hecht et al.<sup>26</sup> acerca de que la variación en la proporción de linfocitos fra (X) es menor dentro de la misma familia que entre familias diferentes, por lo que demostraron que la expresión citogenética del fra (X) en varones está bajo control genético puro.

Además de estudiar a nuestros propositi también analizamos citogenéticamente a 4 familiares del sexo masculino. En la tabla 3 se muestra que éstos son fra (X) positivos y retrasados mentales; sin embargo, otros autores, entre ellos Dakar et al.<sup>27</sup> demostraron el fra (X) en varones con inteligencia normal.

En la misma tabla también observamos que no todas las portadoras obligadas estudiadas manifiestan la fragilidad del X; según reporta Penzashaden<sup>28</sup> la mitad de las hembras heterocigóticas mentalmente normales no expresan el sitio frágil X, hecho éste que es explicado por otros autores: Sutherland<sup>29</sup> que también encontró el mismo hallazgo, basado en el efecto de la edad y de la correlación entre el deterioro mental y la expresión del fra (X) en las hembras heterocigóticas. Por otra parte Fryns<sup>20</sup> reportó que existe una correlación insuficiente entre el tanto por ciento de células que

Familia 6

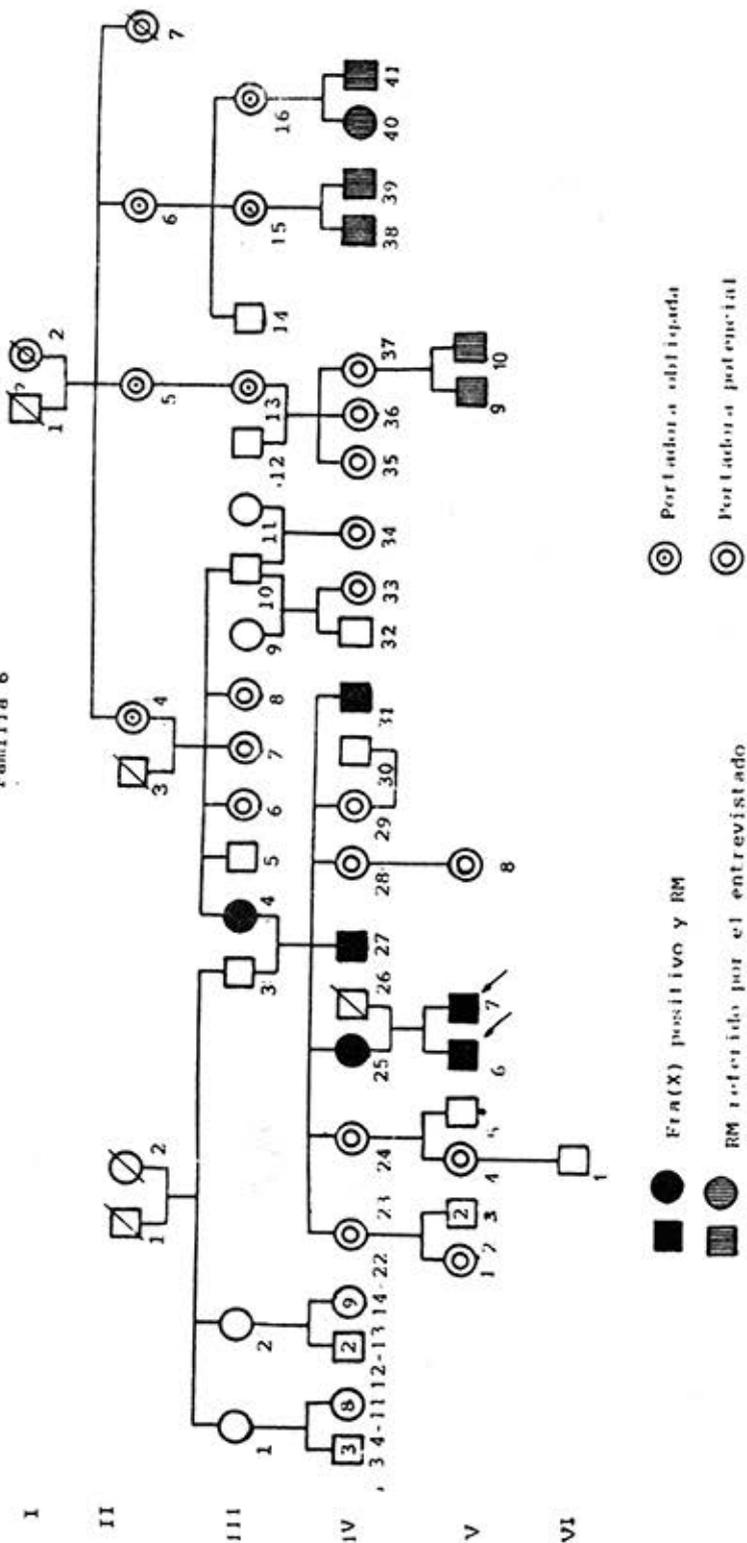


FIGURA 6. Arbol genealógico de la familia de los propositus A.O.S. y E.O.S. El gran número de enfermos potenciales en edad reproductiva (generaciones IV y V) indica la importancia que en el orden preventivo tiene el diagnóstico y registro de pacientes y familias.

manifiestan el cromosoma marcador X y el estado mental, lo que unido a la variabilidad en la expresión fenotípica de esta entidad en varones crean dificultades en el asesoramiento genético; estas razones han estimulado la realización de diferentes investigaciones en el estudio de los marcadores del ADN, los cuales pueden ser de gran utilidad clínica.

En la figura 6 se muestra el pedigree de la familia 6, en la cual algunos miembros fueron estudiados citogenéticamente, y se observó que el gen fra (X) parece haber sido transmitido a los propositi V-6 y V-7 por la abuela por vía materna III 4 a través de su hija IV-25, cuyos porcentajes de fragilidad son expuestos en la tabla 3. Además, en el mismo pedigree se aprecian otros familiares fra (X) y parejas de hermanos retrasados mentales que no pudieron ser analizados citogenéticamente, lo cual muestra evidencias a favor de una herencia ligada a X.

## CONCLUSIONES

1. El patrón de herencia de RM ligado a X y el macroorquidismo constituyen las características clínicas más importantes en el fenotipo del síndrome frágil X. El resto de las características reportadas por otros autores también están presentes en nuestra serie, pero con mayor variabilidad.
2. La variación en la frecuencia de fragilidad en el estudio citogenético coincide con lo reportado por otros autores, quienes plantean que esta variabilidad pudiera estar génicamente determinada.

Estas conclusiones sugieren que se deben realizar estudios citogenéticos en busca del frágil X, en todo paciente del sexo masculino con retraso mental inespecífico y antecedentes familiares de RM ligado a X con macroorquidismo o sin éste, así como las mujeres que dentro de las familias estudiadas presentan criterios de enfermas obligadas o potenciales y aun en aquellos varones que no presentando estas características posean evidencias de retraso mental inespecífico de origen prenatal.

## SUMMARY

Brittle X syndrome (mental retardation linked to chromosome X with cytogenetical marker) is described as the second cause of mental retardation genetically originated. A clinical and cytogenetical study carried out at the Department of Clinical Genetics, National Center of Medical Genetics, is presented in this paper.

## RESUME

On décrit le syndrome fragile X (arriération mentale liée au chromosome X avec marqueur cytogénétique) comme la deuxième cause à origine génétique de l'arriération mentale. Dans ce travail on présente l'étude clinique et cytogénétique de 14 cas étudiés dans le Département de Génétique Clinique du Centre National de Génétique Médicale.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PENROSE, L. S.: A clinical and genetic study of 1,280 cases of mental defect. Special Rep. Ser No. 229, London: Medical Research Council, 1938.
2. MARTIN, J. P.: J. BELL: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 6: 154, 1943.
3. LUBS, H.: A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21: 231-244, 1969.
4. BLOMQUIST, H. K. ET AL.: Frequency of the fragile X Syndrome in infantile autism. A Swedish multicenter study. *Clin Genet* 27: 113, 1985.
5. TURNER, G.: A. DANIEL; M. FROST: X-linked Mental Retardation, macroorchidism, and the Xq27 fragile site. *J Pediatrics* 96: 837, 1980.
6. SUTHERLAND, G. R.: Heritable fragile sites on human chromosomes. Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 197: 265, 1977.
7. LANTIGUA, A. ET AL.: Microtécnica de cultivo de sangre periférica utilizando plasma del propio paciente como suplemento. *ANIR*, 1987.
8. SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* II: 971, 1971.
9. De ARCE, M. A. ET AL.: Guidelines for the diagnosis of fragile X. *Clin Genet* 29: 95, 1986.
10. BRODUM-NIELSEM, K.: Diagnosis of the fragile X Syndrome (Martin-Bell Syndrome) clinical findings in 27 males with the fragile site at Xq28.F. ment. Defic Res 27: 211, 1983.
11. KAHKONEN, M. ET AL.: Marker X-associated mental retardation. A study of 150 retarded males. *Clin Genet* 23: 397, 1983.
12. VEENEMA, H. ET AL.: The fragile X Syndrome in a large family. I Cytogenetic and clinical investigations. *J Med Genet* 24: 23, 1987.
13. FRYNS, J. P. ET AL.: The psychological profile of the fragile X Syndrome. *Clin Genet* 25: 134, 1984.
14. BROWN, T. W.; P. M. MEZZACAPPA; E. C. JENKINS: Screening for fragile X Syndrome by testicular size measurement. *Lancet* II: 1055, 1981.
15. NIELSEN, K. B. ET AL.: Macroorchidism and fragile X in mentally retarded males. *Hum Genet* 61: 113, 1982.
16. CANTU, J. M. ET AL.: Inherited congenital normofuncional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum Genet* 33: 23, 1976.
17. OPITZ, J. M.: History, nosology and bibliography of X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* (in press).
18. BRONSON, E.; G. A. SUTHERLAND: Ruptured aortic aneurysm in childhood. *Brit J Child Dis* 15: 241, 1981.
19. Mc KUSICK, V. A.: Heritable disorders of connective tissue. 4th ed., St. Louis, CV Mosby Co., 1972.
20. FRYNS, J. P.: The fragile X syndrome: A study of 83 families. *Clin Genet* 26: 497, 1984.
21. HAGERMAN, R. J.; P. Mc BOGG; P. HAGERMAN: The fragile X Syndrome. History, diagnosis and treatment. *J Dev Beh Pediatr* 4: 122, 1983.
22. MERYASH, D. L. ET AL.: An anthropometric study of males with the fragile X Syndrome. *Am J Med Genet* 17: 159, 1984.
23. BROWN, T. W. ET AL.: Genetic linkage heterogeneity in the fragile X Syndrome. *Hum Genet* 71: 11, 1985.
24. LUBS, H. ET AL.: A large Kindred with X-linked mental retardation, Marker X and Macroorchidism. *Am J Med Genet* 17: 145, 1984.
25. SOUDEK, D.; W. PARTINGTON; J. S. LAWSON: The fragile X Syndrome I: familial variation in the proportion of lymphocytes with the fragile site in males. *Am J Med Genet* 17: 241, 1984.
26. HECHT, F. ET AL.: Genetic Control over fragile X chromosome expression. *Clin Genet* 29: 191, 1986.
27. DAKAR, M. G. ET AL.: Fragile X in a normal males; a cautionary tale. *Lancet* I: 780, 1981.

28. PENZASHADEH, V.: Conferencia sobre RM ligado a X. VIII Congreso Latinoamericano de Genética, II Congreso Cubano de Genética, La Habana, Cuba, 1987.
29. SUTHERLAND, G. R.: Heritable fragile sites on human chromosomes. I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. Am J Hum Genet 31: 125, 1979.

Recibido: 10 de marzo de 1988. Aprobado: 16 de abril de 1988.

Dra. Haydeé Rodríguez Gúas. Centro Nacional de Genética Médica, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 y avenida 31, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.