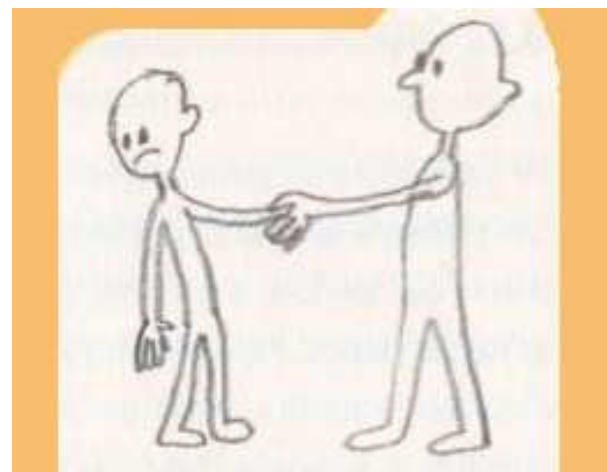
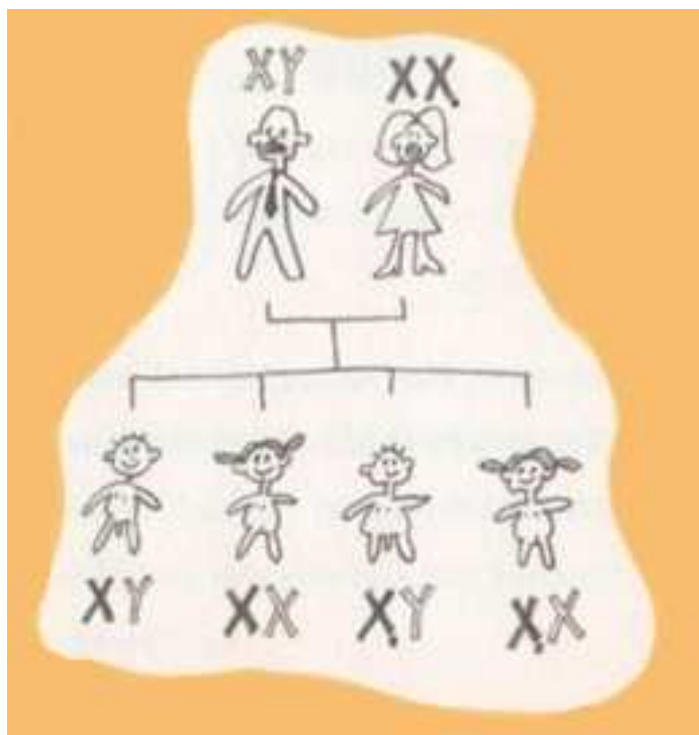


SÍNDROME DEL CROMOSOMA X-FRÀGIL: SEGUIMENT I DIAGNÒSTIC



AGRAÏMENTS

Aquest treball l'he pogut realitzar gràcies un seguit de persones que m'han ajudat molt durant aquest procés.

En primer lloc, donar les gràcies a la meva tutora del treball de recerca, ja que m'ha ajudat en tot moment i ha tingut molta paciència amb mi. En segon lloc, a **l'Associació Catalana de la Síndrome X-Fràgil**, ja que m'han proporcionat informació referent a la Síndrome i també el contacte del psicòleg de l'Associació que m'han ajudat molt. En tercer lloc, al psicòleg de l'Associació, **Eduardo Brignani**, que m'ha ajudat a entendre el funcionament de l'Associació. En quart lloc, a la genetista de la Universitat de Girona, **Marina Roldan** que m'ha aportat molts coneixements sobre el tema. Tanmateix, **l'Hospital Clínic** gràcies als seus coneixements i experiència que m'han aportat a través de la PCR m'han ajudat a entendre aquesta tècnica i a més a més el funcionament de la Síndrome, ja que m'han facilitat molta informació. En cinquè lloc, agrair a la **família** que m'ha explicat la seva experiència i també els contactes que m'han proporcionat. També agrair a **Josep Artigas- Pallarés** i la **Carme Brun** per tots els coneixements que m'han proporcionat sobre l'àmbit mèdic i psicològic. Per últim, agrair a la **meva família** pel suport que m'han donat en tot moment.

ÍNDEX

1- PRÒLEG	1
2- INTRODUCCIÓ	5
PART TEÒRICA.....	6
3- CONEIXEMENTS PREVIS	6
3.1. La cèl·lula.....	6
3.2. L'ADN	7
3.3. Introducció a la genètica	8
3.3.1. Genètica molecular	8
3.3.2. Genètica mendeliana.....	11
3.3.3. Herència lligada al sexe.....	13
3.3.4. Mutacions.....	15
4- CONCEPTE SÍNDROME X-FRÀGIL.....	16
5- MANIFESTACIONS CLÍNQUES	20
5.1. Manifestacions físiques.....	20
5.1.1. Fenotip físic.....	20
5.1.2. Repercussió al nas, coll i oïda.....	22
5.1.3. Manifestacions oftalmològiques.....	22
5.1.4. Manifestacions cutànies.....	22
5.1.5. Manifestacions osteoarticulars.....	23
5.1.6. Manifestacions endocrinològiques.....	23
5.1.7. Manifestacions cardíques.....	24
5.2. Manifestacions neuropsicològiques.....	24

5.2.1. Fenotip cognitiu-conductual.....	24
5.2.2. Manifestacions neurològiques.....	26
5.2.3. Problemes amb la son.....	26
5.2.4. Problemes d'integració sensorial.....	27
5.2.5. Aspectes psicolingüístics.....	28
6- TRASTORNS ASSOCIATS AL X- FRÀGIL (TAXF).....	31
6.1. Síndrome de tremolors/atàxia associat al X-fràgil (STAAXF)	31
6.2. Insuficiència ovàrica primària associada a la SXF (FXPOI)	32
6.3. Trastorn d'Espectre Autista (TEA)	33
7- TÈCNiques DE DIAGNÒSTIC MOLECULAR	34
7.1. Amplificació per reacció de la cadena polimerasa (PCR).....	34
7.2. Southern- blot.....	37
7.3. Cariotip.....	38
7.4. Tècnica immunohistoquímica.....	40
8- INTERVENCIIONS TERAPÈUTIQUES	42
8.1. Epilèpsia.....	42
8.2. Trastorn de dèficit d'atenció/ hiperactivitat. (TDAH)	44
8.2.1. Estimulants.....	44
8.2.2. Fàrmacs.....	45
8.3. Ansietat i problemes obsessius.....	47
8.4. Insomni.....	47
9- INVESTIGACIONS RECENTS	48
9.1. Estudi molecular a 8 famílies cubanes amb la Síndrome X-Fràgil.....	48

9.2. Aparició de possibles tractaments nous	48
9.2.1. STX209	48
9.2.2. Phosphoinositide-3 (PI3).....	49
9.2.3. Combinació d'antioxidants.....	50
9.3. Relació entre Epilèpsia i Síndrome X-Fràgil	50
PART PRÀCTICA	51
10- ENTREVISTES.....	51
10.1 Genetista.	51
10.2. Neuropediatre.	57
10.3. Psicòleg de l'Associació Catalana de la SXF.	59
10.4. Psicòloga.	62
11- ESTUDI D'UN CAS	65
12- REALITZACIÓ D'UNA PCR A L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA. ...	77
13- CONCLUSIONS	84
13.1. Conclusions entrevistes	84
13.2. Conclusions finals	85
14- BIBLIOGRAFIA.....	89

1- PRÒLEG

Davant de l'oportunitat d'aprofundir en algun àmbit, és difícil seleccionar i veure què és el que realment t'interessa. Una vegada escollit el tema motiu d'estudi s'ha d'acotar i diferenciar la informació necessària per aprofundir-hi més àmpliament.

En el meu cas, tenia clar que volia investigar sobre l'àmbit mèdic. Alguns dels temes que m'interessaven varen ser: efectes immunològics, com ara les vacunes; enfocament global de diferents patologies (part psicològica i simptomàtica) i genètica. A partir d'aquí vaig anar preguntant i buscant quins temes serien més interessants. Finalment, vaig decidir aprofundir en la Síndrome X-Fràgil¹.

Anteriorment, mai havia sentit a parlar de la SXF, però al saber que era una malaltia genètica considerada com a estranya i a més afecta diferents àmbits doncs, vaig veure que s'adaptava als criteris que jo buscava. Seguidament, vaig marcar-me una temporització per organitzar-me bé i aconseguir acabar el treball a temps:

¹ Durant el treball utilitzaré tant Síndrome X-fràgil com SXF.

	JULIOL	AGOST	SETEMBRE	OCTUBRE	NOVEMBRE	DESEMBRE
Cerca d'informació (Bibliogràfica)						
Estructuració treball i elaboració del marc teòric						
Seguiment del cas						
Redactar cas						
Entrevistes						
Redactar entrevistes						
Revisar treball						
Revisar bibliografia						

Font: Elaboració pròpia.

No he plantejat una hipòtesis per aquest treball perquè resulta que totes les que em vaig plantejar, com ara *“Tothom qui té les orelles allargades pateix la SXF”*, trobava de seguida la resposta a través de la teoria i això no em permetia fer un treball de camp.

Per tant, doncs, els objectius que m’he proposat per aquest treball són els següents:

- *Aprofundir i conèixer la Síndrome X-fràgil.*
- *Aconseguir veure diferents punts de vista sobre la SXF des de camps diferents.*
- *Estudiar un cas concret.*

Després d’establir la temporització i els objectius vaig començar a llegir i buscar tota mena de documentació (articles, llibres, webs, vídeos, entre d’altres) per poder aprofundir i entendre com funciona aquesta patologia.

Tanmateix, vaig contactar amb una genetista de la Universitat de Girona, Marina Roldán, per obtenir més informació i també per entendre millor la part genètica que afecta aquesta malaltia. Aleshores, ella em va recomanar alguns llibres de genètica.

Un altre contacte que em va facilitar molta informació va ser l’Associació Catalana de la Síndrome X-Fràgil. També, em van ajudar a contactar amb el psicòleg de l’associació, Eduardo Brignani, que de seguida va acceptar ajudar-me a través d’una entrevista.

Gràcies a les lectures que vaig fer per tenir una primera base sobre el tema, vaig començar a entendre en què consistia la SXF i així començar a redactar la part teòrica.

A principis de setembre, vaig aconseguir el contacte d’una família que, a part d’explicar-me la seva experiència em van proporcionar el contacte de la psicòloga, Carme Brun i el neuropediatre, Josep Artigas.

Finalment, a partir de la meva recerca vaig adonar-me que l'Hospital Clínic de Barcelona realitzava el diagnòstic que es practica amb la SXF. Aleshores, vaig provar de contactar-hi i de seguida van accedir que jo anés a veure els processos seguits.

2- INTRODUCCIÓ

La Síndrome X-Fràgil és la causa més comuna de retard mental hereditari. Es tracta d'una malaltia genètica causada per la falta d'una proteïna. Els símptomes poden ser molt diversos: dèficits cognitius, que poden oscil·lar des de les dificultats del llenguatge fins a un retard mental greu; trets físics característics: com ara cara allargada i asimètrica, mandíbula prominent, orelles grans, etc.; aspectes socials i de conducta; aspectes de la parla i del llenguatge; i aspectes sensorials.

Aquesta patologia és congènita, és a dir que apareix des del naixement, i es mostra en la infantesa sense importar la raça ni el nivell socioeconòmic. En la població general, una de cada 400 dones n'és portadora sana i un de cada 1200 homes és una portador sa. Aproximadament, 1/3 de les portadores de la mutació completa poden tenir algun grau de dèficit intel·lectual.

L'estructura del treball es divideix en dues parts, per una banda hi ha la part teòrica i per l'altra, la part pràctica. Pel que fa la part teòrica, comença amb un conjunt de coneixements previs relacionats amb la SXF. A continuació, em centraré amb tots aquells aspectes més importants d'aquesta malaltia com ara la seva causa, els símptomes, el diagnòstic, entre d'altres. Per últim, la part pràctica inclou les entrevistes realitzades i també el procediment que segueixen a l'Hospital Clínic per realitzar-ne el diagnòstic.

A part de les entrevistes, es veurà l'estudi d'una persona afectada, a través de l'experiència dels seus familiars. L'estudi d'aquesta persona està format per diverses etapes de la seva vida, ja que actualment té 23 anys i aleshores, s'ha pogut veure la seva evolució fins a l'edat adulta. Les diferents parts que hi ha són: abans del naixement i naixement, primers anys i diagnòstic, medicacions, interessos de l' infància i joventut, escolarització i vida adulta. A través d'aquest seguiment podrem veure tots aquells trets característics de la SXF. Val a dir que he escrit el treball amb el consentiment de la família.

PART TEÒRICA

3- CONEIXEMENTS PREVIS

3.1. La cèl·lula

Tot ésser viu està format per un conjunt d'unitats mínimes, **les cèl·lules**, que realitzen totes les funcions vitals (alimentar-se, relacionar-se i reproduir-se).

Existeixen diversos tipus de cèl·lules com són, per una banda, les **cèl·lules procariotes**, formades pels bacteris i per altra banda, les **cèl·lules eucariotes**, dividides en animals i vegetals, estan formades per la resta d'éssers vius.

Entre els tipus de cèl·lules eucariotes podem distingir algunes diferències, però el que es pot veure és que totes dues estan formades per una membrana cel·lular, un citoplasma, un nucli i orgànuls cel·lulars. A continuació, es pot veure l'estructura que presenta una cèl·lula animal, ja que en farà esment al llarg del treball.

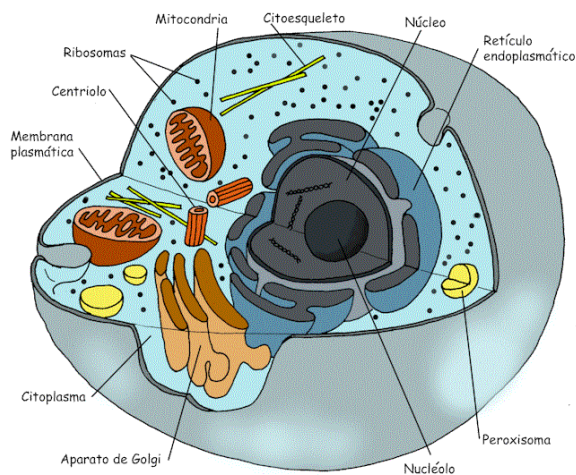


Fig.1. Estructura de la cèl·lula animal. (Membrana cel·lular, citoplasma, nucli i orgànuls)

<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/introd.htm>

La cèl·lula animal, en el seu nucli, conté l'**ADN** que disposa de tota la informació genètica. La cèl·lula és capaç de reproduir-se per crear un organisme nou i reforçar estructures que es poden haver trencat. Podem distingir dos tipus de divisió cel·lular: **la mitosi i la meiosi**. La mitosi proporciona cèl·lules idèntiques a l'anterior, amb la mateixa quantitat d'informació genètica, com ara les cèl·lules de la pell.

La meiosi proporciona unes cèl·lules diferents a la cèl·lula anterior o a la cèl·lula mare, com ara els òvuls o els espermatozoides. Així doncs, les cèl·lules noves que s'han produït a la meiosi, anomenades gàmetes, es diferencien de la cèl·lula mare ja que contenen la meitat d'informació genètica.

Tanmateix, en el procés de creació dels gàmetes, a l'hora de duplicar la informació per després dividir-la i donar lloc a quatre gàmetes, es poden produir certes alteracions que poden desenvolupar alguna malaltia, com és el cas de la SXF.

3.2. L'ADN

Es pot situar a l'interior de la cèl·lula, concretament al **nucli**. L'ADN (Àcid DesoxiriboNucleic) és un **àcid nucleic** compost d'una doble i llarga cadena de desoxirribonucleòtids. Les dues cadenes, que tenen forma de **doble hèlix**, estan unides per bases nitrogenades (Adenina "A", Timina "T", Citosina "C" i Guanina "G") i els diferents desoxirribonucleòtids estan units per àcid ortofosfòric. A més, aquestes cadenes són complementàries² entre sí i permeten realitzar la seva duplicació.

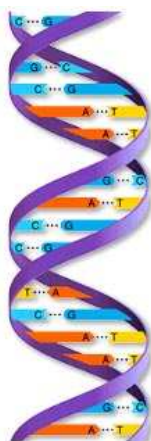
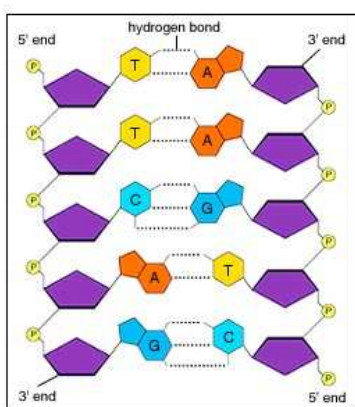


Fig.2. Estructura de l'ADN.

<http://adnestructurayfunciones.wordpress.com/2008/08/15/adn/>

Quan la cèl·lula comença el cicle de divisió cel·lular, sigui mitosi o meiosi, automàticament l'ADN, que es troba dispers pel nucli, comença a condensar-se fins arribar a formar-se el **cromosoma**, que només es pot distingir durant la divisió cel·lular i té com a funció facilitar el repartiment de la informació genètica. En el cas dels humans, tenim 23 parelles de

cromosomes.

² Cadenes complementàries: Cadenes que aporten la mateixa informació.

Així doncs, és per això que els cromosomes faciliten el repartiment durant la mitosi o la meiosi. En el cas de la mitosi, les cèl·lules que s'obtenen són **diploides**, és a dir que tenen el mateix nombre de cromosomes (46 cromosomes). A més, tots els seus cromosomes són homòlegs entre ells (porten la mateixa informació per un mateix caràcter). En canvi la meiosi dóna lloc a cèl·lules **haploides**, que són aquelles que tenen un sol joc de cromosomes (23 cromosomes). A més, tots els seus cromosomes són diferents. Les cèl·lules formades durant la meiosi s'anomenen **cèl·lules sexuals**, que estan pensades per unir-se a una altra cèl·lula. En el moment que es fecunden dues cèl·lules sexuals, aleshores, s'obté el joc complet de cromosomes.

3.3. Introducció a la genètica

3.3.1. Genètica molecular

A finals del S.XIX es va començar a investigar on es trobava exactament el material genètic. Aleshores, després de diversos experiments varen poder arribar a la conclusió que el material genètic es trobava a l'ADN. A partir d'aquests experiments es va originar la **Genètica molecular**, que és la ciència que estudia l'estructura i les funcions dels gens.

Seguidament, van començar a estudiar l'ADN observant la seva estructura, les seves funcions i també els processos que seguia per poder transmetre la informació genètica.

Aquests processos, que l'ADN sempre segueix, tenen com a funció transmetre la informació genètica, que en aquells moments l'organisme necessita, per així poder obtenir una proteïna amb una funció determinada. A partir d'aquesta idea principal n'han establert un esquema que està considerat com a **dogma central**³.

³ Dogma central de la Biologia Molecular: Hipòtesis de Francis Crick (1958) on diu que cada fragment d'ADN dóna lloc a una proteïna.

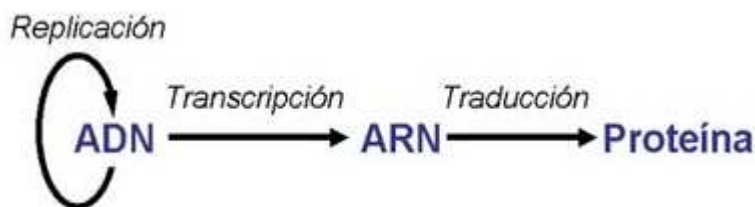


Fig.3. Dogma central de la Biologia Molecular.

<http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Transcripcion/Transcripcion.htm>

1. Replicació de l'ADN: L'ADN necessita duplicar-se quan ha de transmetre la informació genètica. Primer de tot, es **duplica** o replica i aleshores, més endavant, aquest ADN replicat serveix de matriu per poder formar una **cadena complementària**.

Replicación semiconservativa

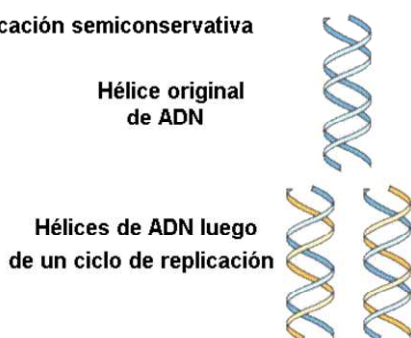


Fig. 4. Replicació semiconservativa

Font: <http://www.biologia.edu.ar/adn/adntema1.htm>

Meselson i Stahl (1957) van demostrar que la replicació que segueix l'ADN és la **semiconservativa**. Aquest tipus de replicació fa que la doble hèlix de l'ADN es separi creant una altra cadena complementària. Aleshores, com a resultat s'obtenen dues molècules d'ADN formades per dos brins, per una banda hi ha l'original, que actua com a patró, i per l'altra hi ha el bri nou, que és complementari a l'original.

2. Transcripció: En aquest procés hi intervé l'**ARNm**⁴ que és una sola cadena d'àcid nucleic formada per ribonucleòtids i a més conté les mateixes bases nitrogenades excepte la Timina "T" que en comptes d'ella utilitza l' Uracil "U". Aleshores, l' ARNm és l'encarregat de sintetitzar i transportar la informació cap el citoplasma ja que l'ADN està tan protegit que no pot sortir del nucli.

Primer de tot, l'ARN es **col·loca al principi de la seqüència d'ADN** que li interessa transcriure (també anomenat gen), en el cas de la SXF, el que interessa és el gen FMR1. Aquesta seqüència forma part d'una de les dues cadenes que s'ha replicat anteriorment.

⁴ ARNm: Àcid RiboNuclèic missatger

Un cop col·locat a la senyal del principi del gen FMR1 que s'anomena **promotor** perquè és el que indica on s'ha de començar, aleshores l'ARN comença a **acoblar-se** dins la seqüència creant una altra cadena complementària ja que d'aquesta manera segueix aportant la mateixa informació. La cadena complementària ve determinada segons les bases nitrogenades; l'Adenina "A" té com a complementària la Timina "T" i en el cas de l'ARN, l'Uracil "U"; i la Guanina "G" té com a complementària la Citosina "C" i viceversa. A partir d'aquí, l'ARN va seguint la seqüència fins arribar a la senyal de **terminació** que és on acaba la síntesis de l'ADN.

En el cas de les cèl·lules eucariotes cal afegir un altre pas ja que tots els gens (seqüències d'ADN) d'aquest tipus de cèl·lules no són continus, sinó que estan compostos, per una banda, pels exons que són els fragments que tenen significat a l'hora de codificar-los i permeten sintetitzar una proteïna i per altra banda, hi ha els introns que són tots aquells que no tenen significat i no codifiquen cap proteïna. Per tant, és necessari **eliminar** tots aquests **introns** per facilitar la traducció.

3.Traducció: En aquesta última fase, es **sintetitza una proteïna**, que en el cas de la SXF s'anomena FMRP i està formada a partir de la cadena del gen FMR1 d'ARNm que s'ha obtingut abans.

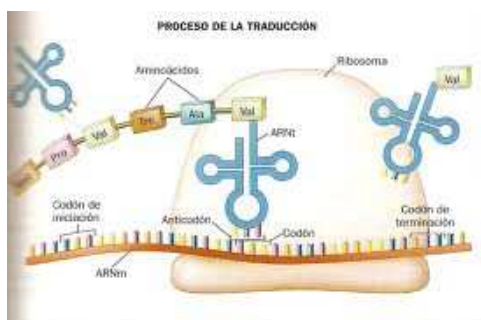


Fig.5. Traducció

Font: www.iesbinefar.es/quilez/login/index.php

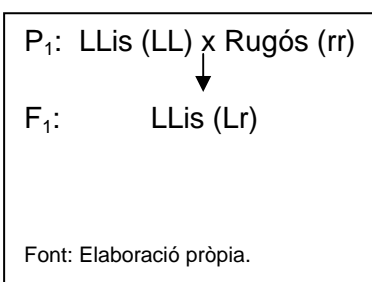
El procés es realitza en els ribosomes que estan situats al citoplasma, apareix també l'ARN de transferència que és qui ajuda a sintetitzar la proteïna. La cadena d'ARNm es col·loca en el ribosoma i aleshores, el de transferència va codificant segons el **codi genètic**, que associa un aminoàcid (molècula més senzilla de les proteïnes) cada 3 bases nitrogenades, fins arribar a tenir una cadena llarga d'aminoàcids que dona lloc a la proteïna FMRP. Un cop ja sintetitzada pot realitzar aquella funció per la qual ha estat formada. En aquest cas, la seva funció consisteix en transcriure altres gens i participar en la sinapsi neuronal.

3.3.2. Genètica mendeliana

La **Genètica mendeliana** està formada per un conjunt de lleis establertes per Gregor Mendel. Aquestes lleis expliquen la transmissió de caràcters durant la primera generació, la segona, la tercera, etc.

Gregor J. Mendel va néixer al 1822 a Hynice, conegut com a monjo genetista que va treballar amb pèsols. Ell va ser el primer en donar una explicació de la manera en què es transmetien els diferents caràcters de generació en generació. Va fer un experiment, on va explicar la transmissió dels caràcters rugosos i llisos en els pèsols. Així doncs, va ser el primer en explicar la transmissió de caràcters seguint els principis de la probabilitat estadística.

A través de l'experiment, va diferenciar, per una banda, diversos conceptes com ara els **caràcters dominants** que són tots aquells que es manifesten sempre que hi hagi la seva presència i, per altra banda, els **caràcters recessius** que són aquells que només es manifesten quan hi ha absència dels dominants. Per exemple, si tenim dos **al·lels** (variants d'un mateix caràcter) diferents "Aa", com ara el color dels ulls, blaus o marrons, en el cas que el color blau sigui dominant (A) davant del marró (a), aleshores el seu **fenotip** (els diferents caràcters que s'expressen) serà ulls blaus.



Mendel va començar el seu experiment amb un encreuament entre pèsols de **raça pura**⁵ de pell llisa i rugosa. Després d'encreuar-los, tota la F₁ (primera generació) tenia la pell llisa. Per tant, dels dos al·lels que hi havia, el de pell llisa era dominant davant la rugosa.

⁵ Raça pura: Aquell individu que té els al·lels iguals per un mateix caràcter (AA) o (aa)

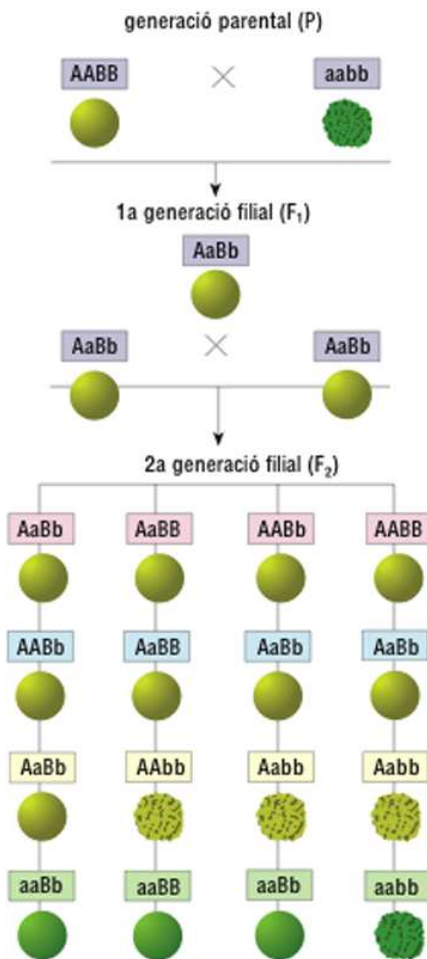
Acte seguit, va decidir encreuar aquells pèsols que havia obtingut a la primera generació (F₁) i en aquest cas, els resultats van variar donant pèsols llisos i rugosos en una proporció 3:1 (75% i 25%). L'explicació que es va donar va ser que degut a què els pèsols d'aquesta generació ja no eren de raça pura, a l'hora de la combinació, els al·lels es van separar i es van combinar entre ells a l'atzar i varen donar lloc pèsols rugosos que fins ara no s'havien manifestat.

F₁: LLis (Lr) x LLis (Lr)

	L	r
L	LL	Lr
r	Lr	rr

Prop: 3:1 (75% Llisos i 25% rugosos)

Font: Elaboració pròpia.



Per últim, va decidir fixar-se en dos caràcters a l'hora i va comprovar que la primera i segona generació era completament igual que els altres experiments, però on hi va haver un canvi va ser a la tercera generació. Es va poder veure que hi havia més caràcters, és a dir que apareixien diferents pèsols com, per exemple, llisos de color groc, llisos de color verd, rugosos de color groc, etc.(Fig.6). L'explicació que es donava, en aquest cas, era que al fixar-nos amb dos caràcters hi havia més al·lels i quan es combinaven entre ells, proporcionaven més varietat. La manera de combinar-se seguia tenint el mateix mecanisme, però a causa de la quantitat major d'al·lels, les proporcions que donaven eren de 9:3:3:1.

Així doncs, a partir de l'experiment va anomenar tres lleis que defensaven el següent:

Fig.6. Tercer experiment de Mendel.
http://www.encyclopedia.cat/fitxa_v2.jsp?NDCHEC=0041888

1- Llei de la uniformitat dels híbrids de la primera generació (F₁):

Sempre que hi hagi un encreuament entre dos homozigots o races pures, la seva generació només mostrarà un dels caràcters.

2- Llei de la separació o disjunció dels al·lells o llei de segregació dels caràcters: Tots aquells caràcters que a la F₁ no s'han manifestat, a la F₂ es manifestaran perquè els caràcters que s'han combinat són heterozigots, és a dir que no són de raça pura, i per tant tenen al·lells diferents.

3- Llei de l'herència independent de caràcters: Els diferents caràcters es combinen de forma independent donant com a resultat totes les combinacions possibles amb una proporció del 9:3:3:1.

Finalment, aquestes lleis varen ser molt útils per entendre gran part de l'aparició de certs caràcters, tot i que més endavant van veure que hi havia altres possibilitats d'heretar certs caràcters, com ara la Síndrome X-Fràgil. Aleshores, van elaborar altres teories, que seguien basant-se amb la llei de Mendel, però amb algunes variacions.

3.3.3. Herència lligada al sexe.

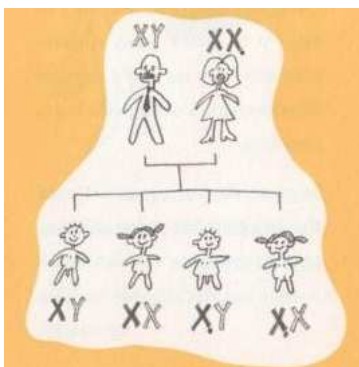


Fig.7. Herència lligada al sexe.

Font: Llibret divulgatiu de l'associació.

Posterior a Mendel van aparèixer noves teories ja que es va descobrir que la seva llei només era vàlida amb tots aquells caràcters que estaven situats en els 22 primers parells de cromosomes, és a dir, tots els cromosomes homòlegs que rebien el nom d'**autosomes**. En aquest cas, sempre tant homes com dones tenien la mateixa probabilitat d'adquirir un mateix caràcter. Quan varen observar que certs caràcters no es manifestaven amb la mateixa proporció tant en homes com en dones, en aquest

moment, varen descobrir que hi havia un conjunt de caràcters que es situaven a l'última parella de cromosomes, que corresponien als **sexuals**, i per tant, l'herència d'aquests caràcters estava **lligada al cromosoma X** o bé al **cromosoma Y**, tot i que freqüentment estaven lligats a la X.

En el moment que van descobrir l'herència lligada al sexe, aleshores, van investigar la causa de l'aparició de certs caràcters en diferents proporcions segons els sexes. La raó que varen trobar va ser que les dones tenien dues X, i per tant, la informació que no aportava una l'altra la podia tenir perquè eren dos cromosomes homòlegs, però en el cas dels homes tenien dos cromosomes diferents, per una banda la X i per l'altra, la Y. Per tant, si la X tenia algun caràcter que la Y no tingués, aquell caràcter es manifestava igualment encara que fos recessiu.

Tot i així, la manera de combinar-se els diferents caràcters segueix el mateix mecanisme que les lleis de Mendel, ja que en comptes de presentar-se amb al·lels independents, es presenta amb el cromosoma X portador d'un cert caràcter. Un exemple molt clar és el que està mostrat a la fig. 8 on representa el cas d'herència dominant lligada al cromosoma X.

F: Persona afectada de la síndrome de Rett

f: Persona no afectada

$X^F X^f \times X^f Y$

	X^f	Y
X^F	$X^F X^f$	$X^F Y$
X^f	$X^f X^f$	$X^f Y$

Fig.8. Aquesta suposada família, la mare està afectada de la Síndrome de Rett, mentre que el pare és completament sa. Un cop fet l'encreuament, ens trobem que les diferents probabilitats són:

25 % Nena completament sana	25% Nen completament sa
25% Nena afectada de la Síndrome	25% Nen afectat de la Síndrome

Font: Elaboració pròpia.

També, cal dir que **l'herència dominant lligada al cromosoma X** compleix que, en primer lloc, sempre que l'**home** estigui **afectat**, les seves filles seran **portadores**. En segon lloc, una **dona** heterozigota o **afectada** sempre transmetrà la malaltia a la **meitat de la seva descendència** sigui nen o nena (aquest punt és el que es veu a la fig.8). En tercer lloc, dins del promig, hi haurà **més homes afectats que dones**.

3.3.4. Mutacions.

Podem definir les **mutacions** com a qualsevol canvi o **alteració** de la informació genètica. Aquests canvis que es creen poden afectar o no a l'organisme, en els casos que afecta a l'organisme, pot causar certes **malalties**.

Hi ha diverses mutacions que poden desencadenar moltes malalties diferents. Em centraré, sobretot, a les **mutacions monogèniques** ja que són les que causen la Síndrome X-fràgil.

Les mutacions monogèniques consisteixen en alteracions que afecten a **un sol gen**, en el nostre cas, la mutació es situa en el gen FMR1. Aquest tipus de mutació en el gen FMR1 sol provocar l' absència d'una proteïna anomenada FMRP. La falta d' aquesta proteïna pot interferir en certs processos metabòlics que poden portar a desenvolupar una malaltia com és la SXF.

El gen FMR1 conté unes **repeticions en Tàndem**, és a dir repeticions d'un mateix triplet, que en aquest cas s'anomena CGG (Citosina-Guanina-Guanina). Aquest nombre de repeticions no sempre es manté amb la mateixa quantitat sinó que, per exemple, de generació en generació, el nombre de repeticions pot augmentar i per tant, provocar un canvi a la seqüència d'ADN. Per aquest motiu, es considera que són molt inestables, sobretot, durant la meiosi.

En els casos on apareixen aquest tipus d'alteracions s'anomenen mutacions d'expansions de repetició de trinucleòtids o també **mutacions dinàmiques**.

Tot i així, depenent de la quantitat d'expansió que es provoqui, es pot arribar a estar afectat de la Síndrome, desencadenant un conjunt de símptomes determinats o en el cas contrari, no desencadenar cap símptoma perquè l'expansió ha estat tan petita que no ha provocat cap canvi a l'organisme.

4- CONCEPTE SÍNDROME X-FRÀGIL

La **Síndrome X-fràgil** (SXF) o també anomenat síndrome de Martín-Bell és un **trastorn genètic** dominant que causa, principalment, retard mental. Tot i així, cada persona pot presentar diversos símptomes amb graus d'afectació diferents, com ara una persona afectada pot només manifestar hiperactivitat.

Normalment, afecta als dos sexes, ja que aquest tipus de malaltia ve donada a causa d'una **mutació monogènica** situada en el **cromosoma X**, un cromosoma sexual. En el cas de la Síndrome X-Fràgil, a part d'estar lligada al cromosoma X, té una **penetrància reduïda**, és a dir que en alguns casos tant homes com dones poden estar afectats i no presentar cap manifestació clínica ni psicològica. Per tant, doncs, un 80% d'homes i un 30% de dones afectats manifesten alguns símptomes clínics, mentre que la resta no.

Segons la població, aproximadament, afecta 1 de cada 2.500 homes i 1 de cada 8.300 dones. També, 1 de cada 400 dones i 1 de cada 1.200 homes són portadors de la malaltia sense cap manifestació clínica evident.

La mutació que causa la síndrome, a part de ser monogènica, també és **dinàmica** ja que consisteix en una expansió de triplets (CGG) situats a l'exó 1 del gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). Aquest està format per 17 exons i, concretament, la zona on es situen aquestes expansions s'anomena xq.27.3. Aquest locus (Situació) pertany a l'extrem del braç llarg del cromosoma X.

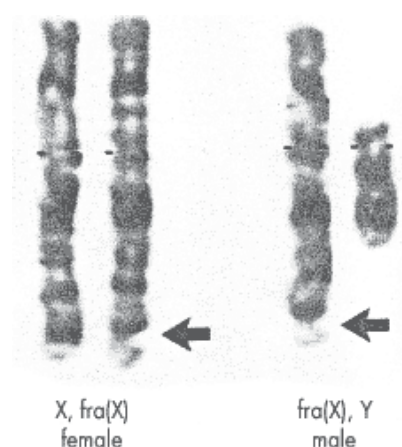


Fig.9. Satèl·lit separat o punt de rotura del cromosoma X, tant en homes com en dones.

<http://www.genetics.edu.au/factsheet/fs42>

Aquesta mutació sol produir-se durant la **reproducció cel·lular**. La informació genètica es multiplica per produir els gàmetes i és en aquest moment on **s'amplifiquen els triplets CGG**. Degut a aquesta expansió, l'organisme no pot produir la proteïna **FMRP** (Fragile X Mental Reterdation Protein) perquè el gen **FMR1** s' inactiva i a més l'**illa CpG**⁶, que es troba a la mateixa regió, es metila i aleshores, impedeix la producció de l'ARN_m i per tant també la síntesi de la proteïna.

La proteïna **FMRP** és un factor de transcripció ja que, per una banda, s'ocupa de transcriure altres gens perquè aquests puguin codificar la seva proteïna. I per altra banda, intervé en la sinapsis neuronal. Per aquest motiu si hi ha un dèficit de FMRP, molta de la informació que s'hauria de passar a la sinapsis no aconsegueix transmetre's i aleshores, és manifesta el retard mental junt les altres manifestacions que presenta la síndrome.

La manifestació de la Síndrome ve determinada segons l'expansió de triplets. Es diferencien diferents estats com ara: No afectat, zona gris, premutació, mutació completa i mosaic.

En primer lloc, les persones que **no estan afectades** es situen entre 6 i 52 repeticions, usualment al voltant de 30. En segon lloc, **la zona gris** es situa entre 45 i 55 repeticions. En tercer lloc, **la premutació**, que pertany a tots aquells que són portadors de la malaltia sense cap manifestació clínica, es situen entre les 53 i 200 repeticions. En quart lloc, **la mutació completa** es situa a un nombre major a 200 repeticions. Per últim, **el mosaic** no ve determinat segons les repeticions, sinó que consisteix en un mateix individu que conté la premutació i la mutació completa, aproximadament afecta a un 20% de persones.

⁶ Illa CpG: Dinucleòtids situats als extrems dels gens com a promotors. En el cas del gen FMR1 s'ocupa de regular la seva expressió.

Així doncs, a part de ser una malaltia que segueix l'herència dominant lligada al sexe amb una herència reduïda, també s'han de tenir en compte les repeticions dels triplets **CGG** a l'hora de determinar la possible manifestació de la Síndrome a la següent generació. En el cas dels **homes portadors** de la **premutació o la mutació completa** només poden transmetre l'estat de **premutació** a les seves filles. I en el cas de les **dones**, per una banda, les que són **portadores de la mutació completa**, tenen un **50% de probabilitats** de transmetre la mutació completa a la seva descendència, però per altra banda, les que són **portadores de la premutació les probabilitats varien segons l'expansió**. Per exemple, si la mare té menys de 100 repeticions, el més probable és que la seva descendència no estigui afectada o bé mantingui l'estat de premutació, però en el cas de tenir més de 100 repeticions, si que és més probable transmetre la mutació completa perquè s'acosta més al límit d'afectació.

A continuació, mostro un exemple d'una suposada família.

F: Persona afectada de la SXF

f: Persona no afectada

$X^f X^f \quad \times \quad X^F Y$

	X^F	Y
X^f	$X^F X^f$	$X^f Y$
X^f	$X^F X^f$	$X^f Y$

Fig.10. Aquesta suposada família, la mare és completament sana, mentre que el pare està afectat de la SXF(és a dir que té més de 200 repeticions). Un cop fet l'encreuament, ens trobem que les diferents probabilitats són:

50% Nenes portadores de la SXF	50% Nens completament sans
--------------------------------	----------------------------

Font: Elaboració pròpia.

Tal i com es veu a la imatge, el pare és el que transmet les repeticions a les seves filles, però en aquest cas només poden ser **portadores** ja que al tenir dos cromosomes X, un d'ells compensa la informació que no dóna l'altre.

Aquesta síndrome es va començar a conèixer gràcies a **Martin i Bell**, concretament a l'any 1943, on es va publicar el pedigrí d'una família amb retard mental i l'únic que es sabia era que estava lligat al cromosoma X.

A l'any 1969, el **Dr Lubs** va descriure una anomalia cromosòmica a través d'una família de quatre fills afectats d'un retard mental molt similar al que, anteriorment, havia descrit Martin i Bell. Acte seguit, van investigar l'origen genètic d'aquesta anomalia i van veure que les persones que tenien retard mental, incloses dues mares que no presentaven retard mental, tenien un satèl·lit separat, concretament, al final del braç del cromosoma X, el va anomenar "marcador". Tot i així, més endavant, a causa de l'aspecte fràgil que tenia aquella zona del cromosoma, van acabar anomenant-lo "situació fràgil", fins que va donar lloc al nom pel qual, actualment, es coneix: **Síndrome X-fràgil**.

A l'any 1977, es va veure que totes les persones que tenien el cromosoma X amb el satèl·lit separat, a l'hora de realitzar el seu cariotip⁷, només es veia la separació del satèl·lit si el cultiu era pobre en àcid fòlic. Aleshores, van seguir investigant l'origen genètic i a l'any 1991 es va descobrir el gen causant anomenat FMR1. Per últim, a l'any 1993, es va veure que a causa de la falta d'aquell gen, hi havia una absència de la proteïna FMRP.

⁷ Cariotip: Descripció de la dotació cromosòmica d'un organisme.

5- MANIFESTACIONS CLÍNiques

Aquesta síndrome, tal i com s'ha dit abans, no només es manifesta a través del retard mental, sinó que hi ha un **conjunt de característiques**, tant **físiques com psicològiques**, que solen destacar en ella.

Tot i així, aproximadament, un 25-30 % de persones afectades de la SXF no presenten aquestes característiques. Altres casos poden ser, per exemple, diferents graus d'afectació en la manifestació d'un mateix símptoma o simplement hi ha símptomes que no sempre es manifesten. Un exemple que enfoca aquestes dues idees és el de dues persones afectades de la SXF, on una d'elles manifesta petites alteracions en el llenguatge, mentre que l'altra presenta alteracions greus en el llenguatge i a més a més, retard mental.

5.1. Manifestacions físiques⁸.

5.1.1. Fenotip físic.



Fig.11. Hiperextensibilitat.

Font: J.Hagerman, P; J.Hagerman, R (2002). *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research* (3ªed.). Estats Units.

Les **característiques físiques** que solen freqüentar són: per una banda, les manifestacions referents al cap i a la cara, cara allargada; front prominent; llavis fins; circumferència gran del cap (macrocefàlia); poca obertura en els ulls (fissures palpebrals estretes); ulls separats (epicantus); diferents eixos a la mirada (estrabisme); fissura pròpia dels simis (solc simiesc); mandíbules prominents (prognatisme); orelles i barbeta prominents; i paladar poc separat (paladar ogival) que provoca una mala oclusió dental i una forma triangular a la boca. Per altra banda, presenten molta elasticitat òssia entre el metacarp i la mà (hiperextensibilitat metacarp-

⁸ Artigas, J; Brun, C; Gabau, E. (2001). Aspectos médicos y neuropsicológicos del Síndrome X Frágil. *Revista de neurología clínica*, 2(1), 42-54.

falàngica); testicles grans (macroquidia) que sol aparèixer durant l'adolescència; i un to muscular inferior.

Totes aquestes característiques solen ser menys aparents en les noies i totes aquelles persones que tenen la premutació.



Fig.12. Fenotip físic de 3 generacions.

Font: Fernández, L. (2004). *Estudio de la inestabilidad de repeticiones de trinucleótidos asociadas a enfermedades genéticas humanas*. Tesis doctoral no publicada, Univesitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Tal i com es veu a la fotografia, en primer lloc, la persona de l'esquerra no manifesta aparentment característiques físiques. En segon lloc, el nen situat al mig presenta una obertura triangular a la boca i orelles prominents. Per últim lloc, la noia de la dreta mostra la cara allargada.

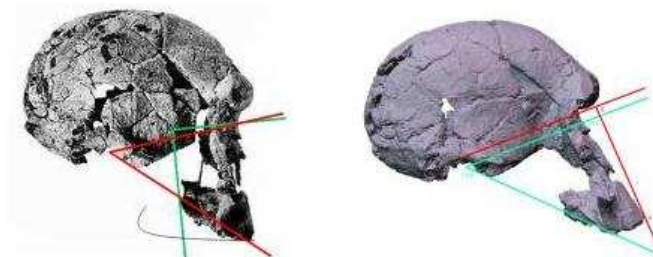


Fig. 13. Aquesta imatge mostra dos tipus de cranis. El de la dreta té una fissura molt més oberta en comparació amb el de l'esquerra. Aquesta fissura és el solc simiesc, ja que, anteriorment, els simis tenien aquesta fissura.

Font: http://innovaciencia.blogspot.com/2007_04_01_archive.html

5.1.2. Repercussió al nas, coll i oïda.

El 54% de persones afectades de la SXF pateixen **problemes crònics de la gola, el nas i l'oïda**.

Pel què fa als **problemes de l'oïda**, aquests solen ser causats per l'alteració del teixit connectiu. Aproximadament un 40% de persones presenten otitis crònica. Aquestes infeccions a les orelles poden ser causades, en primer lloc, pel mal escolament de líquids a les trompes d'Eustaqui, en segon lloc, a causa de la intenció de modificar l'angle de les trompes d'Eustaqui i per últim, a causa de les característiques facials com són la cara allargada i el paladar obert. Així doncs, per disminuir la mucositat que es produeix pel mal escolament, aproximadament a un 17% se'ls col·loca un drenatge timpànic.

Degut a totes aquestes alteracions, algunes persones, **expressen el dolor** a través de la **irritabilitat o alteracions de la conducta**. Tanmateix, a causa del dolor que els hi provoca poden tenir pèrdua auditiva.

5.1.3. Manifestacions oftalmològiques.

El 43% de les persones afectades de la SXF pateixen **problemes oftalmològics**, concretament, el 25% tenen diferents eixos a la mirada (estrabisme) i el 21% miopia i hipermetropia. Altres problemes que no són tant freqüents són els moviments involuntaris dels ulls (nistagmes). Totes aquestes afectacions són causades per l'alteració del teixit connectiu.

5.1.4. Manifestacions cutànies.

El 51% de les persones afectades de la SXF manifesten una **fissura pròpia dels simis** (solc simiesc).

En primer lloc, algunes persones tenen la **pell suau** i això comporta més percepció d'estímuls. En segon lloc, en ocasions presenten el palmell de la mà arrugat a causa de les **durícies** que són conseqüència de l'hipertrofia. Per últim, pot haver-hi una disminució de les fibres d'elastina situades en la profunditat de la dermis que causa, en el cas de les mans, **elasticitat òssia** (hiperextensibilitat metacarp- falàngica).

5.1.5. Manifestacions osteoarticulars.

El 58% de les persones afectades de la SXF pateixen **problemes ortopèdics**. Per una banda, un dels casos més freqüents són els peus plans. Aproximadament un 52% de persones ho pateixen. Per altra banda, es troben luxacions de maluc. Aproximadament entre el 5 i 9 %.

5.1.6. Manifestacions endocrinològiques.

Algunes persones amb la mutació completa pateixen **problemes endocrins**, majoritàriament, a causa de les disfuncions hipotalàmiques. Alguns exemples són: per una banda, **trastorns del creixement** ja que fins als 15 anys tenen un creixement normal però a partir d'aquí deixen de créixer. Tanmateix, passa amb **el pes**, però a una edat diferent, aproximadament, fins els 20 ó 24 anys tenen un pes normal però a partir d'aquí s'estanquen. També, hi ha casos que presenten **obesitat** junt altres símptomes típics de la síndrome de Prader-Willi⁹. Per altra banda, algunes dones amb la mutació completa manifesten una pubertat precoç.

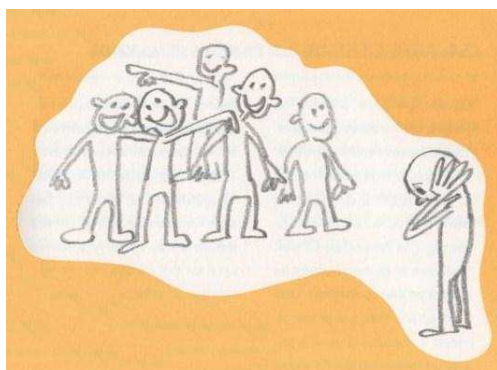


Fig. 14. Ansietat social.

Font: Llibret divulgatiu de l'associació.

També trobem altres símptomes com són l'ansietat social causada per la **disfunció de l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal**¹⁰, també, a partir dels 8 ó 9 anys, en són un exemple els **testicles grans** (macroquidisme) que són conseqüència de l'augment d'estimulació per la producció de gonadotropines. Per últim, poden manifestar **una circumferència cranial gran** (macrocefalia), que, també, és un

síntoma molt comú en la síndrome de Sotos.¹¹

⁹ Síndrome Prader-Willi: Alteració genètica situada al cromosoma 15 Alguns del símptomes més comuns són: escàs to muscular, augment de pes a causa de la dificultat per cremar calories, dificultat per adaptar-se als canvis, etc.

¹⁰ Eix hipotalàmic- pituïtari- adrenal: Sistema neuroendocrí que controla les relacions socials.

¹¹ Síndrome de Sotos: Malaltia genètica que causa un creixement físic excessiu durant els primers anys de vida.

5.1.7. Manifestacions cardíques.

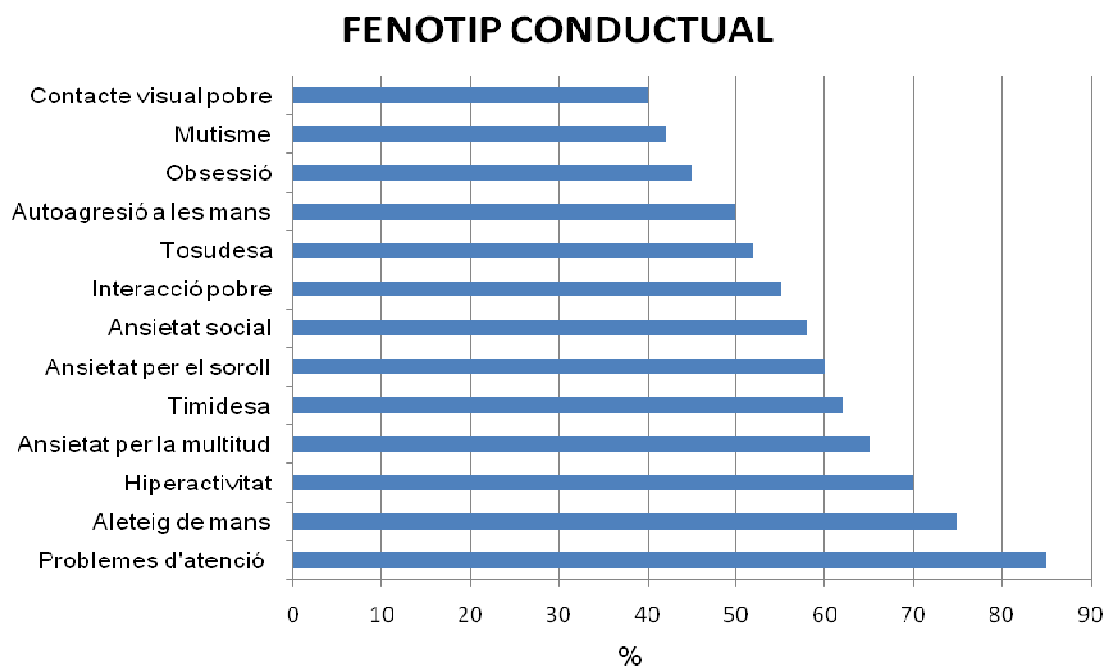
A causa de les alteracions en el teixit connectiu, per una banda, el 55 % de les persones adultes afectades de la SXF pateixen una **dilatació aòrtica** i, per altra banda, el 22% **no se'ls tanquen bé les vàlvules** superiors i inferiors del costat esquerre del cor.

Pel què fa al mal tancament de les vàlvules sol manifestar-se a través d'episodis bruscos de gran ansietat com ara palpitations, taquicàrdies, crisis de pànic, etc.

5.2. Manifestacions neuropsicològiques.

5.2.1. Fenotip cognitiu-conductual

A continuació, es mostra una gràfica¹² de les conductes més representatives que solen acompanyar la síndrome.



¹² Artigas, J; Brun, C; Gabau, E. (2001). Aspectos médicos y neuropsicológicos del Síndrome X Frágil. *Revista de neurología clínica*, 2(1), 42-54.

Tal i com es veu a la gràfica, els diversos fenotips conductuals que es solen manifestar són: problemes d'atenció; aleteig de mans estereotipat; hiperactivitat; ansietat davant la multitud o el soroll; timidesa; ansietat social; interacció pobre; tossudeses; autoagressió a les mans; obsessió; mutisme i contacte visual pobre. Tot i així a part d'aquests fenotips també trobem: hipersensibilitat d'estímuls; negació davant de situacions noves; poca tolerància a la frustració; rabietes; llenguatge repetitiu i capacitat imitativa.

Algunes manifestacions conductuals són conseqüència dels problemes d'integració sensorial ja que els hi causa **ansietat** i, aleshores, solen **auto agredir-se, agafar rabietes, aletejar les mans d'una forma estereotipada** i en el cas del contacte visual, poden patir **taquicàrdies i sudoracions**. Però no sempre es manifesten aquestes conductes en situacions d'ansietat sinó que també es manifesten en situacions d'excitació.

Tanmateix, a causa dels problemes d'integració sensorial, per una banda, algunes persones tenen **dificultats** a l'hora de **processar informació visioespacial** i no adquireixen una noció precisa de les distàncies i fa que siguin **insegurs i maldestres**. Per altra banda, algunes persones davant de certs tactes, reben una sobrestimulació capaç de generar una defensa tàtil.

Pel què fa les persones amb premutació, algunes d'elles poden manifestar **inestabilitat emocional; pèrdues de memòria; dèficit de funcions executives**¹³; **habilitats visuoespacials; ansietat social** i en el cas de les nenes, el rendiment en certs aspectes de l'aprenentatge és més baix, sobretot en càlculs matemàtics relacionats amb la lectura i l'escriptura. Tot i això, no és tant accentuat en comparació a la mutació completa.

El 71% de les dones afectades de la SXF tenen un **dèficit cognitiu**, que sol ser més lleu en comparació als homes. Tot i així, els casos que no presenten retard mental, poden mostrar dificultats en funcions executives com ara planificacions, estratègies o problemes d'atenció.

¹³ Funcions executives: Capacitat que ens permet controlar i coordinar pensaments i conductes. Per exemple: Dirigir l'atenció, planificar tasques futures, inhibir conductes inapropiades.

5.2.2. Manifestacions neurològiques.

En la majoria de casos, les persones afectades de la SXF tenen manifestacions neurològiques com ara: alteracions microestructurals dels sistema nerviós; retard en el desenvolupament, en aspectes conductuals i en aspectes cognitius; possibilitat de ser epilèptics; disminució de la mida del vermis cerebel·lós; augment en el Tàlem i l'hipocamp¹⁴.

Una de les manifestacions, concretament la disminució de la mida del vermis cerebel·lós, causa **problemes cognitius, d'integració sensorial i de coordinació**. Tot i això, no és l'única manifestació que causa problemes ja que també es produeixen alteracions de l'activitat bioelèctrica del cervell que causen **convulsions**, aproximadament a un 14% de persones afectades de la SXF. Tot i així, les primeres crisis comencen a aparèixer als 5'4 anys fins arribar als 7'7 anys. Durant aquest període es poden trobar amb tres tipus de crisis: generalitzades, parcials simples o bé parcials complexes.

En el cas dels homes que tenen la premutació, aproximadament entre els 53 i 63 anys, poden començar a tenir **tremolor cerebel·lós** que causa dificultats a l'hora de vestir-se, conduir, escriure i menjar. La forma de diagnosticar aquest tipus de tremolors és a través de ressonàncies magnètiques cerebrals que mostren els ventricles dilatats, atrofies corticals lleugeres i atrofies cerebel·loses que són més greus.

5.2.3. Problemes amb la son.

Algunes persones afectades de la SXF tenen **problemes amb la son**, concretament, el 14% pateixen **insomni** i el 45% **ronquen**.

Per una banda, l'insomni és conseqüència de les alteracions de d'hipotàlem que és l'encarregat de regular la producció de melatonina¹⁵. En el cas de les persones afectades de la síndrome, tenen menys melatonina i per tant, s'altera la seva secreció nocturna.

¹⁴ Tàlem i Hipocamp: Parts del cervell que s'ocupen de la conducta motriu.

¹⁵ Melatonina: Hormona que controla els cicles de la son. Es produeix a través de la foscor i s'inhibeix amb la llum.

Per altra banda, els roncs són conseqüència de les obstruccions que hi ha a les vies respiratòries i això dificulta el pas de l'aire. Aleshores, a causa dels roncs, hi ha una mala qualitat de la son i això provoca mal humor, somnolència i problemes d'atenció.

5.2.4. Problemes d'integració sensorial.



Figl. 15. Informació que reben davant de diferents estímuls.

Font: Llibret divulgatiu de l'Associació.

Algunes persones afectades de la SXF manifesten una disfunció **d'integració sensorial** ja que en diversos aspectes, processen malament la informació que reben dels diferents estímuls. Per aquest motiu, quan es troben en situacions on hi ha una gran aglomeració de gent els hi és insuportable ja que no aconsegueixen processar bé la informació de tots els estímuls que hi ha en aquell moment. Aquesta hipersensibilitat davant dels estímuls és deguda a l'excessiva

interconnexió entre les branques dendrítiques.

Aquesta hipersensibilitat els afecta en tots els sentits, en primer lloc, tenen una sensibilitat visual que els fa **esquivar les mirades** perquè per ells és un contacte massa intens. A més a més, a causa de la **dificultat en processar la informació visuoespacial**, no aconsegueixen calcular bé les distàncies i, aleshores, són molt insegurs o bé perden molt fàcilment l'equilibri. En segon lloc, tenen una **sensibilitat tàctil** que provoca incomoditat davant de cretes textures, roba i carícies. En tercer lloc, són **sensibles a les temperatures i al dolor**. En quart lloc, tenen una **sensibilitat auditiva** que els és desagradable i solen fugir d'ella. Per últim, també són **sensibles al gust** i la seva reacció sol ser la mateixa que l'anterior.

5.2.5. Aspectes psicolingüístics.

En primer lloc, **l'adquisició del llenguatge** sol tardar en aparèixer en els nens afectats de la SXF, aproximadament, comencen a dir les primeres paraules cap als 3 anys i en el cas de les nenes, als 1'8 anys. Tot i així, l'11% de nens de 5 anys amb un elevat dèficit cognitiu no manifesten cap mena de llenguatge oral.

Encara que tardin en aparèixer les primeres paraules, un cop comencen a parlar oralment, els hi és molt fàcil adquirir vocabulari nou ja que tenen una gran capacitat d'imitació i una bona memòria auditiva a llarg termini. A l'hora d'adquirir nous aprenentatges, els hi és molt més fàcil aprendre'ls a través de suports visuals i estructurats.

En segon lloc, **el nivell de comprensió sol ser més alt que l'expressiu**. Tenen més dificultat de comprensió davant d'enunciats complexos, com ara alguns dels estudis que van realitzar¹⁶ amb nens afectats de la SXF, se'ls hi va preguntar *“¿Qué hay que hacer para que hierva el agua?”* i el que van respondre molts d'ells va ser *“regarla”*.

La conclusió que en van treure és que les dues paraules claus són *“hierva”* i *“agua”*. Segurament, les van relacionar i van buscar una altra paraula que englobés els dos conceptes i van trobar *“regar”*. Per aquest motiu, va quedar, també, demostrat que tenen un processament de la informació diferent que origina una impulsivitat a l'hora de respondre.

Un altra aspecte que van tenir en compte va ser que alguns d'ells utilitzaven frases fetes que no acabaven d'entendre-les del tot, és a dir que no treien el sentit figurat d'ells sinó que, per exemple, deien *“A mi sobrino lo tienen que castigar muchas veces, porque ve una mosca y cuando ve la mosca se levanta”*.

¹⁶ Brun, C; Artigas, J. (2001). Aspectos psicolingüísticos en el Síndrom del cromosoma X frágil. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 29-32.

Les conclusions que se'n varen treure són, en aquest cas, que el nen s'imaginava la situació del seu nebot i l'explicava literalment.

En tercer lloc, pel que fa **als aspectes fonètics i fonològics**, presenten algunes dificultats a l'hora d'articular certs sons. La causa d'aquesta dificultat és deguda, per una banda, a les dificultats que tenen a l'hora de mastegar i per altra banda, a causa de la hipersensibilitat sensorial que crea un rebuig a l'hora d'escoltar sons o bé quan s'intenta millorar-ho a través de la logopèdia.

Així doncs, degut al mecanisme de processar la informació de forma simultània, alguns nens presenten dificultat a l'hora de parlar a causa de la dificultat d'articulació; el ritme desigual; la falta de control del volum i la dificultat de diferenciar sons. Tot i així, amb l'expressió oral no es manifesta tant comparat amb l'expressió escrita perquè, gràcies a la capacitat imitativa, reproduïxen els sons iguals com els senten.



Fig. 16. Facilitat per mantenir converses al cotxe, ja que no hi ha contacte visual.

Font: llibret divulgatiu de l'Associació.

En quart lloc, mostren un **dèficit comunicatiu** a causa de la hipersensibilitat sensorial ja que per exemple, tant en els nens com a les nenes el contacte visual directe els és molt desagradable i això provoca un llenguatge repetitiu i tangencial¹⁷. Per exemple, moltes famílies van explicar que el hi era més fàcil mantenir converses en el cotxe perquè d'aquesta manera no hi havia el contacte visual directe i els hi era més

còmode.

Altres casos que els pot resultar difícil mantenir una conversa són aquells on es parlen de temes que no els interessin. En el cas contrari, si els interessa molt un tema determinat, aleshores, es poden obsessionar amb ell. També, els sol ser molt difícil respectar els torns de paraula ja que els angoixa.

¹⁷ Llenguatge tangencial: Facilitat per canviar de tema en una conversació, és a dir que els és fàcil distreure's i quan senten alguna paraula que els recorda un altre tema, aleshores parlen d'ell.

Per últim, en algunes situacions de molta ansietat poden provocar un **mutisme selectiu**. Alguns exemples on es pot produir són davant de persones desconegudes o bé en converses on no se'ls ha respost anteriorment, fan que ells no responguin al que se'ls pregunta després, degut a l'angoixa. Tot i així, en casos no tant extrems com ara situacions d' excitació o d'angoixa poden presentar una repetició de paraules, frases i preguntes.

6- TRASTORNS ASSOCIATS AL X- FRÀGIL (TAXF)

6.1. Síndrome de tremolors/atàxia associat al X-fràgil (STAAXF)

Durant els últims anys, han vist que algunes persones portadores de la premutació, més homes que dones, presenten la síndrome **de tremolors i atàxia**. Normalment, es situen a l'edat adulta, aproximadament, a partir dels 50 anys.

Aquesta síndrome és una **patologia neurològica** que consisteix en un desordre sistemàtic que es manifesta a través de tremolors i atàxies. Les persones afectades d'aquesta patologia tenen dificultats a l'hora de caminar, articular paraules i calcular distàncies.

El 90% de persones que pateixen aquesta síndrome, presenten inestabilitat a l'hora de caminar. Per exemple, no controlen les passes que fan o bé separen massa els peus. Aquests factors són els que provoquen caigudes freqüents.

Les tremolors, que causa aquesta síndrome, solen començar en situacions de repòs fins el moment que afecten qualsevol situació. També, sol començar a una àrea petita del cos, com ara una mà i, aleshores, es va extenguent fins a l'altra i així progressivament.

Altres símptomes que es solen manifestar i que, alguns d'ells, coincideixen amb la SXF són: Parkinsonisme; rigidesa a les extremitats superiors; problemes de memòria; pèrdua cognitiva; dèficit de funcions executives; lesions cerebrals i alentiment en els moviments, que solen afectar a un 60% de persones.

Al veure que molts homes que tenien la premutació i, a més, la síndrome de tremolors i atàxia, es va voler trobar la causa d'aquesta manifestació. Les conclusions que en varen treure van ser que, la síndrome de tremolors i atàxia està associada a l'augment d'ARN_m i es produeix, només, amb persones portadores de la premutació del gen FMR1, que pertany a la SXF. Aleshores, aquest augment té un efecte tòxic que pot arribar a formar inclusions intranuclears en el cervell, situades, sobretot, al còrtex i al tronc cerebral.

6.2. Insuficiència ovàrica primària associada a la SXF (FXPOI)

EL 20-25 % de les **dones portadores** de la premutació de la SXF tenen **Insuficiència Ovàrica Primària Associada al X-Fràgil**. Sol manifestar-se a través de menstruacions irregulars o inexistents, fertilitat reduïda o infertilitat, menopausa precoç o nivells anormals de l'hormona fol·licle estimulant. Normalment, les edats que solen ser més freqüents són entre els 35-45 anys.

Aproximadament, es manifesta entre un 16-30 % de dones portadores de la premutació. És degut a una deficiència d'hormones sexuals que provoquen la menopausa, però amb la diferència que no és definitiva perquè segueixen ovulant indeterminadament.

De moment, no se sap molt bé la relació que hi ha entre SXF i FXPOI ja que s'ha vist que no hi ha cap relació entre el nombre de repeticions ja que, per exemple, s'ha vist que tant les persones que tenen més de 200 repeticions com les que en tenen menys de 50 no estan afectades. Per tant, no es pot dir que com menys repeticions, hi ha més probabilitats ni tampoc es pot dir que com més repeticions, més probabilitats ja que fins ara no s'ha trobat cap cas.

Per aquest motiu, moltes vegades, en el cas de tenir antecedents familiars amb la SXF, es recomana saber la quantitat exacte de repeticions per saber si tenen més o menys probabilitats de tenir insuficiència ovàrica. Per exemple, en el cas d'una dona que tingui 170 repeticions, no tindrà gaires probabilitats perquè s'acosta a 200 i normalment, les persones que s'acosten aquesta quantitat, tenen una conducta semblant a les persones afectades de la SXF.

6.3. Trastorn d'Espectre Autista (TEA)

El 30% de persones afectades de la SXF tenen **TEA**. Gràcies les investigacions de Brown es va veure que hi havia aquesta associació ja que de 27 nens afectats de la SXF, 5 d'ells eren autistes, corresponia a un 18'5%.

El TEA és un **trastorn del desenvolupament** que es manifesta a través de la falta d'empatia, les dificultats de comunicació i llenguatge, el seguiment d'un patró restrictiu i repetitiu d'interessos, com per exemple, repetir sempre un mateix gest.

Molts dels símptomes característics del TEA coincideixen amb els de la SXF com ara: aleteig estereotipat, autoagressió, defensa tàctil, llenguatge repetitiu, negació davant de situacions noves, sensibilitat davant les reaccions dels altres, dificultat a l'hora de relacionar-se, tímida.

Tot i així, hi ha algunes característiques que els diferencia, per exemple, l'evitació de la mirada, per una banda, les persones amb TEA eviten la mirada independentment si els miren directament o no. Per altra banda, les persones afectades de la Síndrome X-fràgil, només eviten la mirada amb el contacte directe. Així doncs, l'evitació de la mirada depèn de l'ansietat social.

Pel que fa la causa d'aquesta associació entre el TEA i la SXF, Harris va investigar comparant els aspectes moleculars i la conducta. Les conclusions que en va treure van ser que les persones amb la SXF tenen un factor genètic o ambiental addicional que contribueix al desenvolupament del TEA.

7- TÈCNiques DE DIAGNÒSTIC MOLECULAR

7.1. Amplificació per reacció de la cadena polimerasa (PCR)

La tècnica d'amplificació per reacció de la cadena polimerasa (PCR) és una prova que es realitza pel **diagnòstic de la SXF**. Determina si una persona està afectada o no, a partir de la quantitat de repeticions CGG. Aquesta tècnica és la que es realitza primer, però en els casos on hi ha dubte en els resultats, aleshores es sol aplicar la tècnica de Southern-blot.

Aquest tipus de tècnica sol realitzar-se després d'un *checklist* (Fig.18), que és un document on hi consten tots els símptomes més freqüents en la SXF. Aleshores, l'especialista és la persona que s'encarrega de marcar tots aquells símptomes que presenta el seu pacient i apuntar-ho en el *checklist*. Finalment, segons els resultats es decideix si és necessària la PCR o no.

Pel que fa l'obtenció de la quantitat exacte de repeticions és necessària l'amplificació del gen FMR1, que s'obté a través d'una reacció enzimàtica simple de la polimerització de la polimerasa¹⁸ in vitro, que més endavant explicaré.

Algunes de les limitacions que té la PCR són que, per una banda, no pot arribar a identificar més de 100 repeticions i tampoc indica l'estat de metilació de l'illa CpG. Per altra banda, és molt útil per saber les repeticions exactes, i a part també ,és una prova barata i ràpida.

¹⁸ Reacció enzimàtica simple de polimerització de la polimerasa: Oligonucleòtids complementaris al fragment d'ADN que interessa analitzar.

Els resultats que s'obtenen es presenten tal i com es veu a la Fig.17.

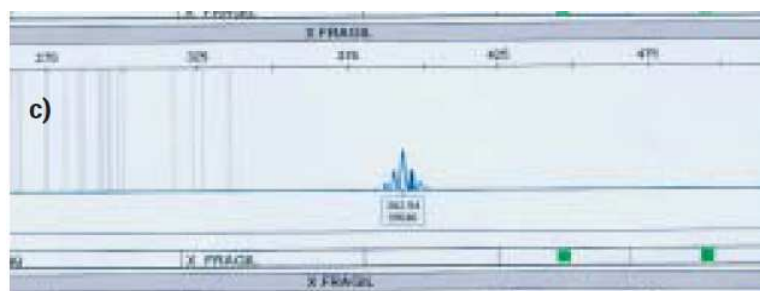


Fig.17. Resultats d'una PCR.

Font: Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético- GIRMOGEN, Federación Española del Síndrome X Frágil. (2006). *Síndrome X frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.

Anexo. Protocolo de historia clínica para el síndrome X frágil.

1. Fenotipo físico

Cara alargada	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Orejas prominentes	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Prognatismo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hinchazón alrededor de los ojos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Fisuras palpebrales estrechas	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Cabeza grande en relación al cuerpo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Frente prominente	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Epicanto	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hipotonía	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Maloclusión dental	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Paladar ojival	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Pierre-Robin	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Labio leporino	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Paladar hendido	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Otros	_____	

2. Signos oftalmológicos

Estrabismo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Nistagmo lateral	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Miopía	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hipermetropía	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Astigmatismo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

3. Problemas cutáneos y articulares

Metacarpo hiperextensible	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Pie plano	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Luxaciones articulares	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hernias	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

4. Crecimiento y alteraciones hormonales

Macroorquidismo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Talla alta	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Aumento de peso	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Macrocefalia	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hipogonadismo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Dedos cortos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Apetito exagerado	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

5. Afectación cardíaca y renal

Prolapso mitral	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hipertensión	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Reflujo renal	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

6. Signos neurológicos

Hipotonía	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Ronquidos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Apneas del sueño	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Ataques epilépticos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

7. Fenotipo conductual

Hiperactividad	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Falta de atención	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Rabietas	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Poco contacto visual	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Defensa táctil	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Se muerde las manos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Aleteo	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Otras estereotipias manuales	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Tristeza	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Ansiedad social	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Sensibilidad a los ruidos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Agudeza auditiva aumentada	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

8. Fenotipo cognitivo

Resultados de las pruebas practicadas _____

Descenso progresivo del cociente intelectual sí no

9. Psicopatología asociada

Signos esquizotípicos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Manierismos raros	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Rasgos obsesivo-compulsivos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Depresión	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Inestabilidad emocional	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

10. Lenguaje

Perseveración	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Déficit pragmáticos	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Frases impulsivas automáticas	sí <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

11. Otros datos de interés

Genéticos
Psicológicos
Neurológicos

Fig. 18. Checklist o protocolo d'història clínica per la SXF.

Font: Artigas, J; Narbona, J. (2011). *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: VIGUERA.

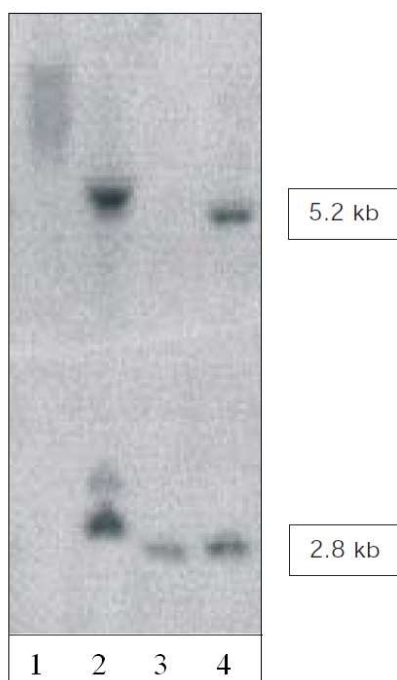
7.2. Southern- blot

La tècnica de Southern-blot és una prova que es realitza pel diagnòstic de la Síndrome X-Fràgil, **donant a conèixer qualsevol estat**: mutació completa, premutació, mosaic o sa.

Aquesta tècnica consisteix en analitzar la quantitat de repeticions CGG i l'estat de metilació de l'illa CpG. Els resultats s'obtenen a través de dos enzims de restricció¹⁹ que seleccionen el gen FMR1 i proporcionen els resultats. Pel que fa la metilació, s'obté gràcies a la sensibilitat dels enzims. I el nombre de repeticions s'aconsegueix a través d' una sonda.

Normalment, aquesta tècnica es realitza en els casos on hi ha dubtes en els resultats de la PCR. Per tant, si la PCR indica el resultat molt clar, aleshores, no es realitza la prova de Southern-blot

Els resultats d'aquesta tècnica solen ser com es veuen a la Fig.19, on hi ha representades dues bandes, una de 2.8 kb i l'altra de 5.2 kb. En el cas dels homes es pot veure marcada una sola banda, mentre que les dones marquen les dues bandes.



Si la marcació es situa a la part inferior significa que aquella persona està completament sana, però en els casos on les bandes ocupen més espai poden indicar una premutació o mutació completa.

Segons la Fig.12. Podem veure 4 carrils, on el primer indica un home afectat. El segon, una dona portadora de la premutació. I el tercer i el quart són un home i una dona que no estan afectats.

¹⁹ Enzimes de restricció: També anomenades Endonucleases. Tenen com a funció trencar els enllaços fosfodiésters a partir de les seqüències que coneixen.

Fig.19. Tècnica de Southern-blot.

Font: Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético- GIRMOGEN, Federación Española del Síndrome X Frágil. (2006). Síndrome X frágil. Libro de consulta para familias y profesionales. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.

7.3. Cariotip

Un cariotip és una **descripció de la dotació cromosòmica** de cada persona. Gràcies aquesta descripció es poden veure totes les mides i formes que presenten els cromosomes.

Per realitzar el cariotip és necessari que la cèl·lula s'estigui reproduint perquè en els moments en què es reproduïx tota la informació genètica que té es condensa fins a formar els cromosomes. Per tant, el moment de la reproducció cel·lular és necessari per realitzar el cariotip.

A finals dels anys 70, aproximadament al 1977, es va descobrir que l'única manera de poder comprovar si el cromosoma X tenia el satèl·lit separat, era a través d'un cariotip. Tot i així, aquest cariotip havia d'estar cultivat en un cultiu deficient en àcid fòlic o timidina.

Actualment, aquesta tècnica **no s'utilitza com a diagnòstic** per determinar la presència de la Síndrome X-Fràgil, sinó que s'utilitza com a complement per confirmar els resultats.

A continuació, la Fig. 20. representa el cariotip d'un home que està afectat de la SXF.

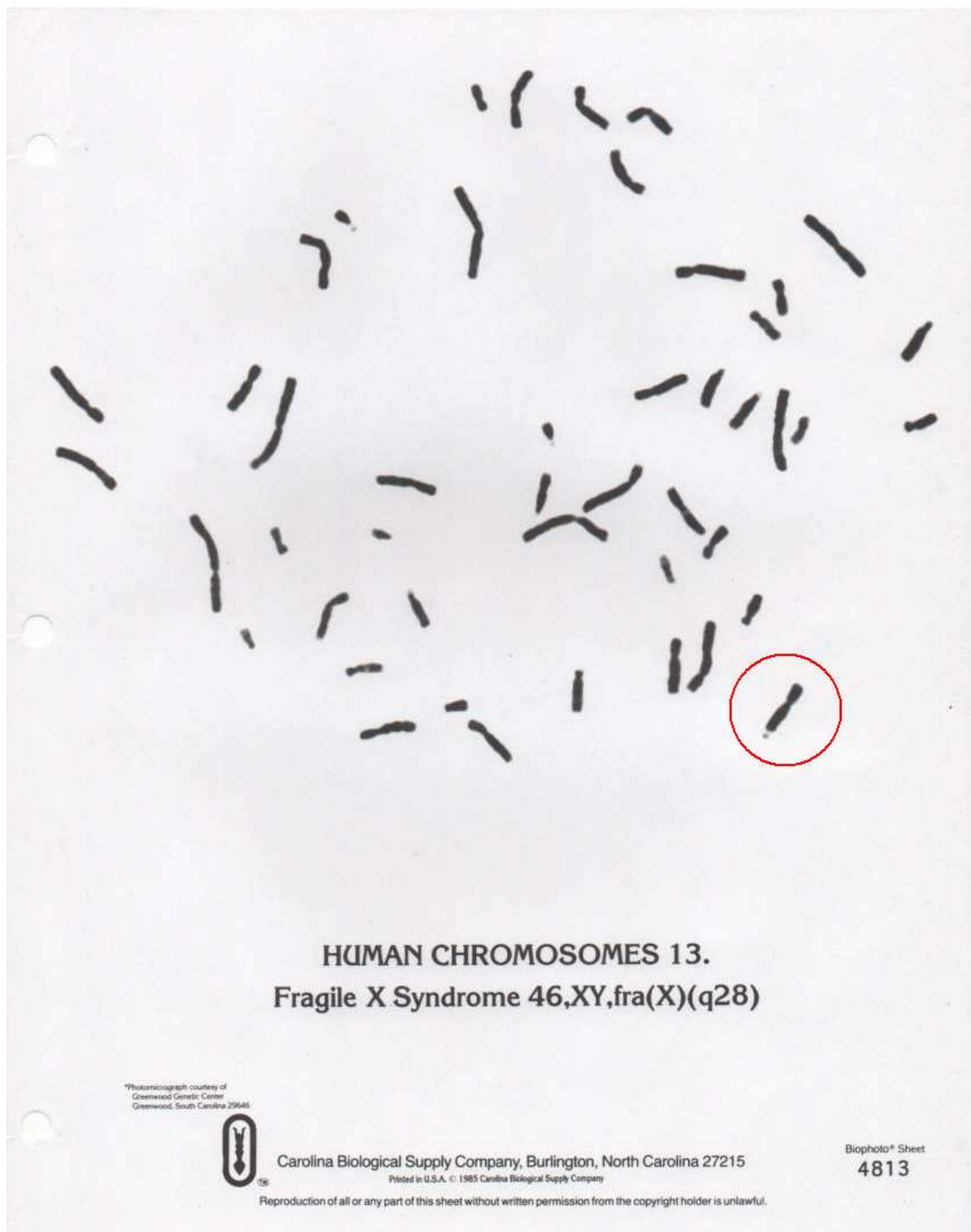


Fig.20. Cariotip d'un home afectat de la Síndrome X-Fràgil. El cromosoma X, que està marcat, a l'extrem del seu braç hi té un punt fràgil que correspon a la separació del satèl·lit. Aquesta separació indica que està afectat.

7.4. Tècnica immunohistoquímica.

A l'any 1995 es va crear una tècnica immunohistoquímica que s'utilitzava per **estudiar l'expressió de la proteïna FMRP** a través de proves biològiques com les cèl·lules sanguínies i les arrels dels cabells.

En primer lloc, les proves biològiques a través de les cèl·lules sanguínies consisteixen en l'obtenció de dues gotes de sang i acte seguit, quantificar la quantitat de FMRP que hi ha present a través dels limfòcits. Per aquesta raó, s'han establert uns percentatges que indiquen els límits de cada estat, en el cas dels homes si tenen menys d'un 42% de FMRP, significa que tenen la mutació completa i en el cas de les dones si tenen menys d'un 83% de FMRP aleshores, tenen la mutació completa.

Aquesta tècnica, tot i proporcionar els resultats molt ràpid, sol utilitzar-se per **complementar els resultats** ja obtinguts anteriorment a les proves moleculars, com són la PCR i el Southern-blot.

A continuació, podem veure els resultats d'una prova d'aquest tipus a través de la imatge següent. La que està situada a l'esquerra indica un nivell normal de FMRP, en canvi l'altre indica un dèficit de FMRP en el citoplasma.

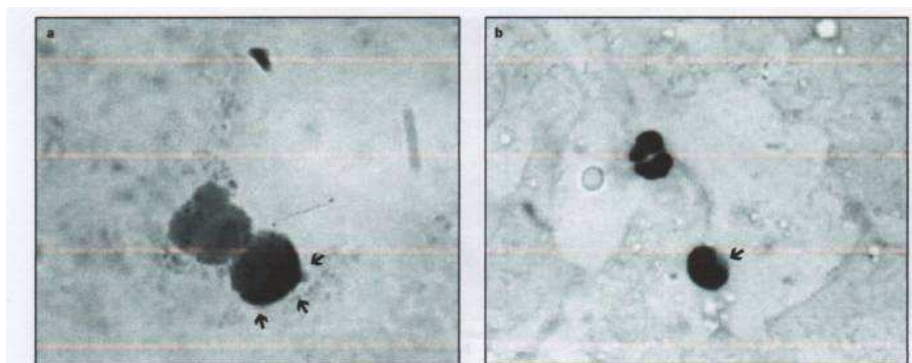


Fig. 21. Prova immunohistoquímica a través de cèl·lules sanguíneas.

Font: Ramos-Fuentes, F.J. (2001). Nuevos métodos de diagnóstico del Síndrome X Frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 9-13.

En segon lloc, l'altra prova biològica que es realitza és a través de les arrels dels cabells. És necessari agafar més d'un cabell per obtenir uns resultats més exactes, normalment s'aproxima a 10 arrels de cabells.

El motiu d'analitzar arrels de cabells va ser perquè volien saber l'expressió de FMRP que hi havia al cervell, però com que era inaccessible, aleshores, van pensar que les arrels dels cabells eren les que estaven més a prop del cervell.

Aquesta tècnica és igual que la que es realitza amb cèl·lules sanguínies. S'utilitza per **complementar els resultats** obtinguts anteriorment amb les tècniques de PCR i Southern-blot.

Un altra aspecte que funciona igual que l'altra prova és el dels percentatges que indiquen la mutació completa, però en aquest cas són diferents. Les persones que arriben fins al 77% de FMRP no estan afectades de la SXF, en canvi les persones que arriben fins a un 33% presenten la mutació completa.

En comparació amb la prova immunohistoquímica ,que es fa amb cèl·lules sanguínies, aquesta és més eficaç, econòmica i el seu transport és més fàcil.

A continuació, es mostren dues imatges. La que està situada a l'esquerra té un nivell normal de FMRP , en canvi la de la dreta es veu més dèbil i per tant, té un dèficit de FMRP.

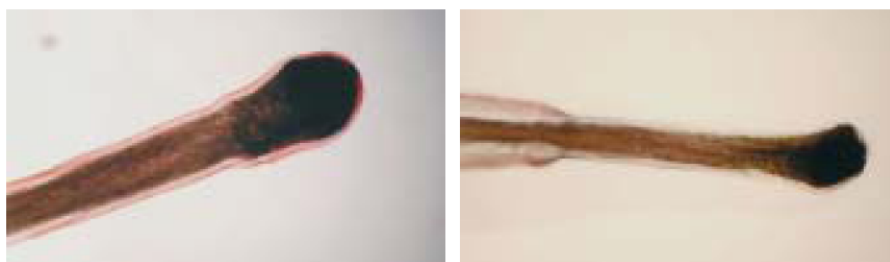


Fig.22. Prova immunohistoquímica amb les arrels dels cabells.

Font: Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético- GIRMOGEN, Federación Española del Síndrome X Frágil. (2006). *Síndrome X frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.

8- INTERVENCIONS TERAPÈUTIQUES

Actualment, **no s'ha trobat cap cura** que pugui aturar la SXF, però si que existeixen diversos medicaments que tracten **símptomes clínics** de la Síndrome. La majoria estan destinats **a la seva conducta**.

Hi ha un seguit de principis generals que cal tenir en compte: en primer lloc, els diferents fàrmacs que es recepten són complementaris, és a dir que s'utilitzen per ajudar a les intervencions psicològiques o pedagògiques, amb la finalitat d' obtenir millors resultats. En segon lloc, és important respectar les dosis, ja que s'ha de començar amb quantitats petites i, si és necessari, augmentar la dosi. D'aquesta manera s'eviten molts efectes secundaris. En tercer lloc, ocasionalment, cal deixar el fàrmac per veure si són necessaris o no. Per últim, cal fer un seguit de controls per comprovar si apareixen possibles efectes secundaris.

8.1. Epilèpsia

El 14% de les persones afectades de la Síndrome pateixen episodis epilèptics que solen ser benignes. S'inicien als 2 anys de vida, tot i així, no acostumen a repetir-se més a partir dels 9 anys. Després de la primera crisi, es comença a dubtar si és necessari aplicar algun tractament antiepilèptic ja que existeix un 80% de possibilitats que aparegui una segona crisi. Altres casos que indiquen les probabilitats de la possible crisi són les electroencefalogrames (EGG), ja que si està alterat amb manifestacions paroxístiques, aleshores les probabilitats augmenten i és molt possible un segon episodi.

A part d'aquestes alteracions puntuals, si es manifesten alteracions típiques i freqüents de l'epilèpsia junt problemes de conducta, aleshores es comença a aplicar un tractament durant uns 3 mesos i després d'aquest període, es comprova si s'ha produït algun canvi per veure si el fàrmac és necessari.

Els dos fàrmacs més utilitzats en aquests casos són, en primer lloc, la **carbameceptina** que es sol prendre en dosis que es situen entre 15- 40 mg/kg/dia dividides en dues preses. Actua sobre la hiperactivitat i l'autoagressió però s'ha de tenir en compte que pot interferir amb la presència d'altres fàrmacs.

Els efectes secundaris que es poden produir són: erupcions cutànies (exantemes) que apareixen al cap de 2-4 setmanes; vèrtic; atàxia i somnolència. Altres casos que no són tant usuals són: concentracions de Sodi a la sang per baix de 135 mmol/L (hiponatremia); alteracions en la producció de cèl·lules; alteracions hepàtiques i un dèficit de producció de glòbuls blancs (agranulocitosis).



Fig. 23. Valproato.

Font: www.genamerica.info/html/valproato.htm.

En segon lloc, el **valproato** es recepta a totes les persones que no toleren la carbameceptina, és a dir que s'utilitza com a una opció alternativa. Té la mateixa eficàcia davant les crisis parcials i generalitzades. També, igual que la carbameceptina, té un efecte regulador emocional. Les dosis

recomenades són entre 20- 40 mg/kg dividits en dues preses.

Els efectes secundaris que poden manifestar-se són: augment de la gana i pes; caiguda del cabell; tremolors disminució del nombre de plaquetes (trombopènia). Els efectes més greus ,que només poden afectar a persones adultes, són problemes hepàtics aguts i pancreatitis.

Altres fàrmacs que s'utilitzen, també, com a opcions alternatives en casos d'intolerància són: **lamotrigina, gabapentina, tiagabina i topiramato**. Aquests fàrmacs són molt eficients amb les crisis parcials. En el cas de la lamotigina i la gabapentina s'utilitzen també pels trastorns bipolars.

8.2. Trastorn de dèficit d'atenció/ hiperactivitat. (TDAH)

El 73% de persones afectes de la SXF són hiperactives, el 100% tenen una falta d'atenció i el 71% presenten TDAH. A partir dels 2 anys es comencen a manifestar aquests símptomes fins que comencen a disminuir després de la pubertat. Les persones portadores de la premutació també presenten hiperactivitat i les nenes també, però amb menys freqüència. Abans de receptar algun estimulants o fàrmac, s'ha de valorar en quina mesura es necessita i veure si afecta molt o no a la seva adaptació social.

8.2.1. Estimulants

Quan es valora que és necessari l'ajuda d'un tractament per millorar els Trastorns de Dèficit d'Atenció/ Hiperactivitat, es solen receptar primer **estimulants** ja que responen al cap de poc temps.

De totes maneres, l'únic estimulants que està permès en el nostre país és el **metilfenidat**. Té una resposta favorable que oscil·la entre el 60-90 %. Comença a reaccionar al cap de 60-90 min amb una durada de 8 hores. No es sol receptar a menors de 4 anys, excepte els casos on hi ha problemes greus de conducta i hiperactivitat.

Es comencen amb dosis petites de 2'5 mg i aleshores, es va augmentant progressivament fins arribar a la dosis òptima depenent de la tolerància de cada persona. Pel que fa l'augment de la dosi, no cal incrementar-lo molt lentament sinó que al cap de 1-2 setmanes ja es pot haver aconseguit la dosis òptima. No es poden ingerir més de 60mg/dia i s'han de dividir en 2-3 preses al dia i en els casos especials és millor dividir-les en 4.

Els efectes secundaris que pot causar són: pèrdua de la gana; efecte de rebot; insomni; tics; excitació; dolors abdominals i molèsties al cap (cefalea).

L'inconvenient dels estimulants són que tenen una durada curta i a causa d'això, s'han hagut de buscar alternatives amb altres estimulants o fàrmacs. Els diferents estimulants que s'han obtingut, actualment no estan disponibles en el nostre país.

De moment, el que se sap d'ells són que, per una banda, la **concerta** permet una concentració que equival a 3 dosis del metilfenidat, la seva eficàcia dura entre 9-10 hores degut al seu mecanisme d'alliberació lent. Per altra banda, l'**adderall**, format per la barreja de 4 anfetamines, té una vida més prolongada i el seu efecte és més suau i constant.

8.2.2. Fàrmacs.

Dins dels fàrmacs que poden receptar podem diferenciar-ne tres: en primer lloc, la **clonidina**, la podem trobar amb el nom de catapresán. És un antihipertensor, és a dir que s'encarreguen d'inhibir l'activitat de la noradrenalina²⁰ a les neurones presinàptiques i també, intervé en els mecanismes cognitius i els tics. El seu efecte és inferior al dels estimulants, excepte davant la hiperactivitat.

Aquest fàrmac, moltes vegades, és confús ja que no respon fins al cap de 2-3 setmanes d'haver obtingut la dosis òptima. Alguns aspectes que millora són: l'ansietat, l'agressivitat i els trastorns de la son. Es recomana començar amb una dosi petita que estigui entre 0'025- 0'05 mg en una sola presa i aleshores, anar incrementant la dosi fins a 0'1- 0'3 mg, al mateix temps anar dividint-les entre 2-4 preses/dia.

Els possibles efectes secundaris són: Somnolència, marejos, sedacions, debilitat, trastorns de la son, depressió, arítmia cardíaca i irritabilitat.

Hi ha hagut alguns casos on s'han utilitzat el metilfenidat i la clonidina al mateix temps, ja que poden ser molt útils els dos junts però, tot i així, alguns dels casos han acabat amb una mort sobtada. La possible causa d'aquella mort era pels efectes que tenen, ja que, per una banda, la clonidina disminueix la pressió sanguínia, i per l'altra, el metilfenidat l'augmenta. Aleshores, aquests canvis bruscos i incontrolats causen la mort.

²⁰ Noradrenalina: Mediator que genera l'ansietat que es produeix en situacions de fòbia o pànic.

En segon lloc, **l'àcid fòlic** sintetitza els neurotransmissors i accelera la síntesis de la dopamina. Al igual que la clonidina, respon al cap de molt de temps, concretament al cap de 2-3 mesos. La dosi recomanada és de 1 mg/kg i com a màxim es pot arribar als 10 mg/ dia.

Els possibles efectes secundaris són: diarrea, irritabilitat i hiperactivitat, en el cas de l'aparició de l'últim efecte es retira el fàrmac. Quan la dosi és molt alta pot ocasionar dèficit de vitamina B₆, dèficit de zinc i convulsions.

Per últim, els **neuroleptics o antipsicòtics** els podem dividir en típics i atípics. Actualment, es solen usar els atípics perquè causen menys efectes secundaris. En el nostre país hi ha dos neuroleptics disponibles són la **risperidona i l'olanzapina** que bloquegen els receptors D2 de la dopamina i la serotonina 2A. Milloren l'ansietat, la conducta desorganitzada, les alteracions conductuals que pertanyen a l'espectre autista, l'agressivitat, els gests estereotipats i l'obsessivitat. En el cas de l'olanzapina té un efecte sedant més fort que la risperidona.

Les dosis s'han d'anar incrementant lentament, per una banda, amb la risperidona s'aconsella començar amb dosis de 0'25 mg fins arribar a la resposta desitjada, però sense sobrepassar els 6 mg i com a molt es poden fer 2 preses/dia. Per altra banda, amb l'olanzapina s'aconsella començar amb dosis de 2'5 mg fins arribar a la resposta desitjada, però sense sobrepassar els 20 mg.

Pel que fa la risperidona, ha estat investigada per l'eficàcia que té amb els nens ja que la toleren molt bé. Gràcies aquests estudis s'ha pogut saber els efectes secundaris que provoca, com ara incontinència urinària, galactorrea, ginecomàstia, obesitat i en pocs casos, disfuncions hepàtiques.

8.3. Ansietat i problemes obsessius

Els **Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina (ISRS)** són un conjunt de fàrmacs que bloquegen la recaptació de serotonina, que és un neurotransmissor del sistema límbic²¹.

Els ISRS milloren: l'ansietat; problemes obsessius-convulsius; la inestabilitat emocional; l'agressivitat i la fòbia social.

Els que estan disponibles són el **citalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, i la sertralina**. Es diferencien per la prolongació de vida i la compatibilitat que tenen amb altres fàrmacs.

Els possibles efectes secundaris que poden causar són: un augment d'excitació, sobretot amb la fluoxetina, pèrdua de pes, nàusees, alteracions de la son, conductes desafiantes (activació conductual), irritabilitat, tremolors i dolors al cap.

8.4. Insomni

La freqüència de d'insomni en persones afectades de la SXF és molt baixa, però tot i així és necessari tractar-ho.



Fig.24: Melatonina.

Font:

<http://blogdefarmacia.com/la->

El tractament que es sol fer és ingestar **melatonina**. S'ha de començar amb dosis petites i anar-les augmentant fins que s'obtingui la dosis desitjada. En els casos on s'arriba als 6 mg i no hi ha cap resposta, és impossible obtenir millores amb més quantitat.

S'aconsella, per una banda, no associar la melatonina amb la vitamina B₆ perquè aquesta elimina l'efecte hipnòtic de la melatonina. Per altra banda, s'ha d'administrar la melatonina 30-60 minuts abans de l'hora que es vol anar a dormir. Un inconvenient respecte la melatonina és que la seva venda no està autoritzada i és molt difícil aconseguir-la.

²¹ Sistema límbic: centre emocional del cervell.

9- INVESTIGACIONS RECENTS

9.1. Estudi molecular a 8 famílies cubanes amb la Síndrome X-Fràgil.

A l'any 2009 es va realitzar un estudi molecular a 8 famílies cubanes que estaven afectades de la SXF. L'objectiu que es van proposar era comprovar la transmissió dels al·lels responsables d'aquesta Síndrome.

L'estudi es va iniciar amb el diagnòstic clínic d' aquestes 8 famílies, en el qual es van incloure 39 familiars i 4 diagnòstics prenatals per poder ampliar el cariotip corresponent. Per poder aconseguir-ho van aplicar a totes les famílies la tècnica de Southern-blot.

Així doncs, amb els resultats van treure diverses conclusions, per una banda, el 61% de les persones diagnosticades van presentar una expansió de repeticions CGG per sobre de les 50 repeticions. Per altra banda, la transmissió de premutació a mutació completa, normalment, era a través de les mares portadores ja que tenien una gran inestabilitat meiótica durant l'ovulació.

9.2. Aparició de possibles tractaments nous.

9.2.1. STX209

A l'Agost del 2010 es va publicar una notícia on s'anunciava un possible nou tractament anomenat STX209.

En Matthew està afectat de la Síndrome X-Fràgil i va ser un dels primers pacients que va provar aquest nou fàrmac, també anomenat arabaclofen. Els pares van explicar que el nou tractament els va canviar la vida cap a millor, ja que havien notat alguns canvis en el seu comportament.

Així doncs, Seaside Therapeutics ha estat qui ha començat a interessar-se en aquest possible nou tractament. Mark F. Bear, fundador del Seaside Therapeutics, junt altres científics, portaven 8 anys interessant-se per la SXF, on van estudiar el procés cel·lular amb la finalitat de poder treure les seves conclusions i aconseguir fabricar un tractament que donés un resultat positiu.

Mark F.Bear va donar uns 60 milions de dòlars a Seaside Therapeutics i gràcies aquesta donació, es va poder realitzar un gran estudi que més endavant va rebre 5'5 milions de dòlars per ajudar en el desenvolupament d'un nou tractament. Un cop el van aconseguir, el van posar en pràctica a 60 nens. Més endavant, van publicar que aquest procés seria revisat pel govern federal i en el cas que l'acceptessin, podrien aplicar el nou tractament a més persones.

Finalment, el dia 2 de Juny del 2011 s'ha publicat un nou article sobre aquest tractament, on s'ha confirmat que iniciaran el seu 3r estudi per seguir veient els efectes que té i la seva tolerància. S'aplicarà a uns 120 pacients de 20 clíniques diferents que tindran entre 5-25 anys. S'aproxima que l' estudi durarà unes 8 setmanes, incloent els 28 dies necessaris per obtenir la dosi òptima.

9.2.2. Phosphoinositide-3 (PI3)

La Universitat de medicina del Emory, a l'agost del 2010, va proposar un possible tractament amb el suport de l' institut nacional de la salut i la fundació nacional de la SXF.

Aquest fàrmac s'anomena Phosphoinositide-3 (PI3), està format per un conjunt d'enzims que tenen com a funció reconstruir les cèl·lules del cervell perquè tornin a realitzar la sinapsis.

Fins aquell moment havien començat els seus estudis amb rates afectades de la SXF i van veure que aparentment semblava que no hi hagués cap problema i que tot funcionava correctament.

Altres aspectes que havien de considerar eren que, per una banda, si els resultats eren positius, segurament podrien pensar l'opció d'utilitzar el mateix fàrmac amb persones amb TEA i per altra banda, degut a la gran activació que pot tenir aquest tractament, es podrien trobar amb cèl·lules que detectessin el fàrmac com a un component tòxic i aleshores el rebutgessin.

9.2.3. Combinació d'antioxidants

El dia 27 juliol del 2011, un conjunt d'investigadors de l'Hospital Regional de Málaga junt la Fundació IMABIS (Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria) van finalitzar el seu primer assaig clínic nacional dedicat al desenvolupament d'un possible nou tractament per la SXF. Va ser autoritzat per l'Agència Espanyola del Medicament i finançat pel Ministeri de Sanitat i Política Social amb l'ajuda de 170.000 €.

Aquest assaig clínic l'han estat realitzant durant 2 anys, on 30 pacients han estat sotmesos en aquest nou fàrmac, format d'una combinació d'antioxidants, durant uns 6 mesos. Després del tractament han pogut veure certes millores en el comportament, com ara l'hiperactivitat i l'ansietat.

Gràcies als bons resultats que s'han obtingut, han decidit ampliar el tractament a 100 pacients més. Aproximadament, tornaran a començar el procés cap al Setembre del 2011 amb l'ajuda de 350.000 € finançats pel Ministeri de Sanitat i la Consergeria d'Economia, Innovació i Ciència de la Junta d'Andalusia. Per ara, l'objectiu que volen aconseguir és realitzar un projecte multicèntric Europeu, que ja s'està sol·licitant un finançament a través del 7è Programa Marco de la Unió Europea.

9.3. Relació entre Epilèpsia i Síndrome X-Fràgil

A l'Abril del 2011 es van publicar els resultats d'una investigació on es buscava la relació entre l'epilèpsia i la Síndrome X-Fràgil.

Fins ara no s'entenia molt bé quina era la causa de l'aparició de l'epilèpsia en persones afectades de la SXF. Un factor que va complicar l'estudi va ser la seva poca freqüència.

Tot i així, han arribat a la conclusió que el dèficit de la proteïna FMRP és qui causa l'epilèpsia. La FMRP si no està present a l'organisme, no pot activar o desactivar els altres gens, aleshores, en el cas de l'epilèpsia no aconsegueix desactivar el gen Kv4.2, que és el que provoca les crisis. I per aquesta raó, l'epilèpsia està present en algunes persones afectades de la SXF.

PART PRÀCTICA

Per tal de conèixer l'anomalia estudiada en aquest treball, vaig pensar fer unes enquestes a diferents professionals, entre ells Marina Roldan, Eduardo Brignani, Josep Artigas-Pallarés i Carme Brun, les quals m'explicarien l'anomalia des dels seus diferents àmbits especialitzats. D'aquesta manera entendria millor l'anomalia i podria escriure la part teòrica a través de la informació obtinguda.

10- ENTREVISTES

10.1 Genetista.

El Dijous 21 de juliol a La Universitat de Girona vaig fer una entrevista a la Dra. Marina Roldan, que treballa a l'àrea de Genètica a la UDG. Concretament a la Facultat de Ciències que es situa en el Campus de Montilivi.

1- Em podria explicar en què consisteix aquesta anomalia que afecta al cromosoma X? De quin tipus de mutació es tracta?

És una malaltia genètica que té unes característiques molt particulars perquè no és una mutació puntual en un únic gen. És una mutació que no segueix les lleis de Mendel, és a dir que no pertany a la genètica Mendeliana perquè en realitat correspon a una expansió de triplets.

Una expansió de triplets significa que un conjunt de tres bases nitrogenades es poden repetir en un nombre determinat a una persona normal. Quan un individu és portador de l'anomalia, sense manifestació clínica, significa que aquest nombre de triplets ha augmentat però no la suficient quantitat per manifestar la malaltia. Per tant, les persones que estan afectades tenen un nombre elevat d'aquestes repeticions de triplets. Són repeticions en Tàndem.

Si un individu normal té un nombre determinat d'aquesta repetició, que en aquest cas és el triplet CGG, repetit "x" vegades, manifestarà o no la malaltia. Fins a 50 l'individu és sa, de 50-200 portador i de 200 cap amunt afectat, ja que és dominant.

Per tant, no és la única malaltia genètica que presenta l'expansió de triplets. Altres malalties també presenten la mateixa anomalia. Per exemple el mal de Huntington que es coneix com el mal de San Vito consisteix en un conjunt de moviments incontrolables i involuntaris del cos. El mecanisme és el mateix, la causa és la mateixa, però en un altre lloc del genoma.

2- Per què els homes poden ser portadors de la malaltia si només tenen un cromosoma X ?

Ser portador d'un al·lel, implica que és portador de la malaltia però no presenta cap manifestació clínica.

En el cas dels homes, que tenen només una X i una Y seran portadors sempre i quan tinguin les repeticions entre 50-200.

3- ¿Com és que s'amplifiquen les repeticions?

Són errors que es produeixen a la duplicació dels cromosomes.

4- ¿ Quina és la funció de la proteïna FMRP?

No se sap molt d'aquesta proteïna. Però en aquest cas, pot estar actuant directament en processos de traducció de l' ARNm.

El que sí se sap és que juga un paper molt important en la transcripció d'altres gens que codifica per formar proteïnes que tenen a veure amb la sinapsis neuronal.

5- Quines proves genètiques es realitzen per saber si una persona està afectada, o bé és portadora o té la mutació completa de la SXF?

Primer, la prova genètica que es realitza quan hi ha alguna sospita d'un X-fràgil, és un cariotip²². En el cariotip s'observarà que el cromosoma X té un punt de ruptura perquè al compactar-se aconsegueix una forma diferent a l'habitual. Aquesta és la manera de visualitzar un cromosoma que porta aquestes repeticions, que són les que fan que el cromosoma agafi aquesta forma.

²² Cariotip: Descripció de la dotació cromosòmica.

Quan estem observant el cariotip, els cromosomes es troben a la metafase, que és el màxim punt de compactació.

Aleshores, quines proves es realitzen? Primer, un cariotip. Si es veu el punt de ruptura en un dels dos cromosomes, aleshores se sap que aquella persona és candidata a la SXF.

La segona prova que es fa a continuació és la prova molecular, on es busca la quantitat exacte de triplets que té aquella persona. La prova molecular consisteix en l'amplificació mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa d'aquest fragment específic de la mostra de l'individu. Habitualment es pot fer a través de la sang.

6- Quins indicadors es tenen en compte per començar aquest tipus de proves?

Són clínics, sempre és simptomatologia clínica. El pediatre o el metge clínic, generalment són els pediatres els que poden dir "Aquest nen o nena per les característiques que presenta podria ser un candidat a X-fràgil". Aleshores, es demanen als laboratoris corresponents les proves moleculars.

7- Les proves només s'apliquen quan hi ha sospita?

Sí, sempre que hi ha sospita es fan.

I si ,per exemple, hi ha algú de la teva família que pateix la malaltia aleshores es realitzen les proves?

Sí, si hi ha probabilitats que la persona que ha sol·licitat la prova manifesti la malaltia. Tot i així, es faria més de cares a la descendència, però això pertany a una altra etapa, estaríem parlant de la que es denomina consell genètic. Per exemple, si una persona té un germà amb el SXF i vol saber quines probabilitats té de tenir descendents, és a dir nens o nenes, amb aquesta malaltia aleshores, es pot fer una prova per veure si té la premutació. Si aquesta persona té la premutació, la seva descendència la pot tenir. En aquest cas, es va directament a la prova molecular i no es realitza el cariotip.

El diagnòstic prenatal pertany al consell genètic ?

Depèn on es comenci el consell genètic. A Espanya d'unitats del consell genètic n'hi ha molt poques. Amb això vull dir que no existeix cap sistema de professionals dedicats al consell genètic per totes les malalties genètiques humanes.

En altres països sí que existeix com és el cas d'EEUU.

En el cas concret de la X-fràgil, sí que existeix una unitat a l'hospital clínic de Barcelona, on tenen un tríptic petit que s'entrega a la gent que té algun familiar amb la Síndrome X- fràgil perquè sàpiguen que tenen un servei. A més, aquest hospital també es dedica a realitzar proves moleculars.

En aquest tríptic hi ha una mica d'orientació, molt senzilla, alguns aspectes són molt complexes com és el cas de la transmissió. Però tot i així, si alguna persona necessita ajuda, això és un primer punt de partida.

Aleshores, em preguntaves pel diagnòstic prenatal. Si aquesta família, suposem una dona embarassada que té antecedents a la seva família, el primer que s'aconsellaria és que ,abans d'estar en estat, es fes la prova per saber si és portadora. Si ens trobem en el cas que ja està embarassada, aleshores, dependrà del que vol fer cada persona.

Tot i així, un diagnòstic prenatal té una altra implicació que consisteix en saber si es vol o no seguir amb l'embaràs, o també hi ha la possibilitat que aquesta parella vulgui mentalitzar-se i preparar-se per l'arribada d'un nen amb SXF.

També, vaig llegir en uns articles que quan es sabia el resultat del diagnòstic prenatal i era positiu, existien uns diagnòstics que s'anomenen opcions reproductives i entraven dins del consell genètic. Me les podries explicar?

Sí, dependrà sempre de cada cas, com et deia jo abans, si la senyora o la parella ho ha previst abans da quedar-se embarassada, es podria fer selecció d'embrió.

Suposem que és la senyora la que té els antecedents familiars amb la malaltia, per tant, són els seus òvuls els que s'han de seleccionar. Aleshores, el que s'ha de fer primer és l'ovulació, que s'aconsegueix a través d'hormones. Aquests òvuls s'extreuen de la senyora i es mantenen in vitro.

Més endavant, es fecunden amb l'esperma del seu marit; es miren si els diferents embrions fecundats que s'han obtingut després d'estimular l'ovulació, que per aquest motiu se'n necessiten com a mínim 4,6,8 embrions, doncs es miren com són genèticament per el Síndrome X-fràgil durant els primers dies de gestació.

Per veure com són genèticament, ens tornarem a fixar en la quantitat de repeticions, si té més de 200, estaran afectats, és a dir que seran embrions que manifestaran la malaltia quan siguin nens, si es tira endavant el desenvolupament. Per tant, si la parella no desitja un nen afectat, s'hauran de triar els embrions que no la presentin. És a dir que seran embrions que tinguin fins a 50 repeticions.

8- Alguna vegada s'ha practicat teràpia gènica amb aquesta anomalia?

Que jo sàpiga no.

¿Creus que els resultats serien bons?

La teràpia gènica en aquests moments és una branca de la medicina o de la genètica mèdica que no té l'expectativa que tenia als anys 70. Consisteix en prendre's gens en comtes d'una pastilla, o un ibuprofè. És a dir que tu et prens un gen i aquest ha d'anar al lloc adequat per corregir el defecte. En aquest cas, seria pràcticament impossible de realitzar.

Hi ha molts factors de control que no es poden controlar com són la quantitat de dosis que has de prendre perquè vagi a totes les cèl·lules que necessites canviar, què passa si va a cèl·lules que no són les correctes?, Hi haurà alguna expressió d'aquest gen en excés? La teràpia gènica és molt complexa.

De totes maneres, als anys 70, com t'he dit abans, va ser un "Boom" perquè es pensaven que moltes malalties es podrien solucionar amb aquesta metodologia, però es va veure que a nivell de laboratoris és molt difícil.

**9- ¿ Actualment s'estan realitzant investigacions amb el tema?
¿Quines són les conclusions que s'han obtingut?**

En el cas de la Síndrome X- fràgil, hi ha investigacions de diferents tipus, sobretot les que tenen a veure amb tota la qüestió neurofisiològica de l'individu ja que tenen una vida bastant limitada, però tot i així dependrà de cada grup de treball. També hi ha grups que intenten, a través de teràpies pal·liatives, millorar la qualitat de vida.

10.2. Neuropediatre.

Vaig realitzar una entrevista al Doctor Josep Artigas, que actualment, té una consulta privada. A més a més, va ser un dels pioners en la investigació de la Síndrome X-fràgil a Catalunya. A part d'exercir de neuropediatre, ha escrit alguns articles i recentment ha publicat un llibre dedicat als trastorns del neurodesenvolupament.

1- Tinc entès que vostè va ser una de les primeres persones que va començar a investigar aquesta Síndrome a Catalunya. Què el va decantar per investigar aquesta malaltia considerada com a poc freqüent?

Veia bastants pacients amb la SXF i em feia preguntes sobre les relacions entre la genètica i la conducta. Per aquest motiu vaig estar a Estats Units, amb la Dra. Hagerman, que és la persona més experta en el tema del món, i des de llavors vaig quedar enganxat a la SXF. També veig que als nens, i sobretot als pares, se'ls pot ajudar molt perquè a les escoles no els entenen.

2- Em podria explicar el seguiment d'aquesta experiència? Com van anar evolucionant les investigacions? Quines van ser les conclusions? Com vau comunicar els resultats de les investigacions?

Jo no em dedico, o m'hi dedico molt poc a la investigació. Amb la observació del dia a dia ja en tinc prou.

3- Encara que cada individu tingui les seves característiques particulars. Com definiria vostè una persona amb la SXF?

És una persona com qualsevol altra amb unes característiques de conducta i de capacitat de raonament diferents de la majoria de persones. Com qualsevol individu, necessiten que els entenguin

4-Actualment treballa amb persones afectades de la SXF? Quina és la seva funció ?

Ajudar-los a entendre el problema, orientar-los i si és necessari recomanar tractament farmacològic.

5- He llegit en els seus articles que molts dels nens amb la SXF tenen Transtorn de dèficit d'atenció/ hiperactivitat (TDAH). Quina és la causa d'aquesta aparició?

És una simptomatologia pròpia de la SXF, que es dona de forma gairebé constant.

6- Com és que aproximadament als 7 anys deixen de patir crisis epilèptiques?

No és cert. Tan sols un 13 – 15 % tenen convulsions, generalment de bon pronòstic, però poden perdurar bastant més temps.

7- Pel què fa als diferents fàrmacs que s'utilitzen, quin són els més freqüents?

Metilfenidat (estimulant pel TDAH), atomoxetina (tractament pel TDAH), inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (milloren els problemes d'obsessió i d'ansietat), antipsicòtics (tractament per trastorns psicòtics ansietat, alteracions de conducta, TDAH), melatonina (tractament per l'insomni), anti-epilèptics (tractament per l'epilèpsia).

8- S'han incorporat nous medicaments més eficaços?

De moment no.

9- Quins són els criteris que es tenen en compte a l'hora de triar un fàrmac o un altre? S'intenta receptar la menor quantitat possible?

No es pot respondre aquesta pregunta de forma sintètica. És molt complexa.

10- Pel què fa la Síndrome, sap si s'han realitzat noves investigacions? Quines són les conclusions que s'han obtingut?

S'estan investigant nous fàrmacs amb resultats força esperançadors, que segurament s'utilitzaran en un futur poc llunyà.

10.3. Psicòleg de l'Associació Catalana de la SXF.

Aquesta entrevista, s'ha realitzat al psicòleg de l'Associació Catalana de la SXF, Eduardo Brignani. Actualment, segueix treballant a l'Associació i s'encarrega de donar suport a les famílies. Tot i així, les preguntes que s'han fet van dedicades al funcionament de l'Associació.

1. ¿Cuál es su función dentro de la asociación?

Como psicólogo, llevo adelante el área de familias. Brindamos dos sesiones de psicoterapia de apoyo una vez las familias llegan recién diagnosticadas. Coordino los GAM (grupos de Ayuda mutua) que se hacen con una frecuencia mensual, Talleres de abuelos, de Hermanos. Hago muchas relaciones institucionales de nuestra entidad con la administración y otras entidades afines.

2. ¿Cuáles son los servicios que proporciona la asociación?

- Lo antes mencionado desde el punto de vista de la psicología de familias.

- Dos neuropsicólogas asesoran a las familias sobre temas pedagógicos, conductuales y visitan a los colegios asesorando a los docentes.

- Una trabajadora Social da soporte respecto de servicios y demás temas afines a las familias.

- Una secretaria lleva la gestión diaria y hace de enlace entre el equipo de profesionales y la Junta Directiva.

3. ¿Se organizan actividades? ¿Hacéis algo especial para dar a conocer la asociación?

Sí, los antes señalados y después hacemos Jornadas de difusión y concienciación entre la comunidad científica y los docentes. Editamos dos boletines informativos, cuadernillos de divulgación sobre diferentes aspectos de SXF.

4. ¿Cómo llegan las familias a la asociación?

Hace dos años hicimos una serie de visitas contactando con los centros de diagnóstico (hospitales, CAP, CEDIAP...) para difundir la ACSXF y ello hizo que creciera sensiblemente el número de casos que se asociaron a nuestra entidad. Otros casos han llegado a través de la web. También hay casos que llegan derivados por otros profesionales.

5. ¿Os coordináis con algún otro servicio como el “Hospital Clínico de Barcelona”?

Sí, guardamos una muy estrecha relación ya que la Dra. Montse Milà (del servicio de genética molecular del Hosp. Clinic) ha sido una pionera en el diagnóstico genético del SXF.

6- ¿Sabe cuántos casos se han diagnosticado en Cataluña?

No, ya que por el tema de la confidencialidad los profesionales no pueden brindar esta información. Sólo pueden decir cuántos casos se llevan en los Centros. Existe un registro llevado adelante por la Dra. Isabel Tejada del Hospital de Cruces de Bilbao y presidenta de Girmogen (<http://girmogen.org>) lleva un registro a nivel de toda España y ya casi cerca de 500.

8-¿Qué tipo de relación hay con las escuelas?

La mencionada antes a través del apoyo de las neuropsicólogas. El año pasado se hizo un encuentro de docentes que tienen niños/as con SXF para asesorarles al respecto.

9-¿Me podría explicar cuál es el estilo de aprendizaje en los diferentes casos de afectación de la SXF?

Comúnmente se usa el método global y se le ha de dar mucho apoyo a través de lo visual, usando lo llamados pictogramas. Como los afectados con el SXF son muy buenos imitadores se ha de usar esta vía de enseñanza.

10-¿Cree que es mejor la escolarización en centros especializados o ordinarios?

Esto depende mucho del niño, de su grado de evolución cognitivo-conductual. Y de lo que el centro oficial ofrece en cuanto apoyo y soporte.

11-¿Qué servicio ofrecen los psicólogos delante de un diagnóstico prenatal?

Son casi mínimos estos casos.

12-¿Cómo es el seguimiento psicológico que se realiza a las familias y a los niños?

Depende del grado de ajuste y del grado de afectación que la persona afectada presenta. Normalmente llevan tratamiento logopédico, y/o psicopedagógico, según los casos.

13-¿Qué tipo de terapia hace con los niños y familias? ¿Qué otros posibles tratamientos existen?

Yo no trabajo con las personas afectadas. Además existe el tratamiento farmacológico sintomático.

14-¿Cuales son las últimas investigaciones que se han realizado?¿A qué conclusiones se han llegado?

Lo último que se ha descubierto es que en muchos portadores/as del SXF, a partir de cierta edad, se encuentran una serie de alteraciones funcionales vinculadas a la locomoción y a la ubicación espacial llamadas FXTAS.

10.4. Psicòloga.

La següent entrevista que he fet ha estat a una psicòloga, la Dra. Carme Brun. Ella ha estat treballant durant molts anys amb famílies de nens afectats de la SXF. En aquest cas, l'entrevista ha anat més dedicada a les diverses reaccions que poden tenir les persones afectades d'aquesta patologia, reaccions de la família, etc.

1- Actualment, realitza teràpies amb persones afectades de la SXF? I amb les famílies? Des de quan? En què consisteixen?

Ara no estic realitzant teràpies amb persones afectades de la SXF. Anys enrere, quan treballava a l'hospital Taulí el que feia era seguiment; és a dir, visites una vegada cada sis o vuit mesos on les famílies explicaven l'evolució dels nois i es pensava si es podia modificar alguna cosa per a millorar la situació. També, si calia es feia una valoració dels nois a través de proves i entrevistes.

2- Com estructura les sessions?

Les sessions amb les persones afectades de la SXF sempre s'han de programar tenint en compte la seva capacitat d'atenció: de vegades, si està molt afectada l'atenció han de ser sessions molt curtes o amb tasques que durin poc. Sempre responent a la seva motivació i seguint uns objectius molt clars.

3- Quins són els objectius que es proposa en el tractament de persones amb SXF?

Cada tractament és individualitzat però l'objectiu comú és la millora de la qualitat de vida dels nois i les seves famílies.

4- Quines són les activitats que es realitzen en una estimulació primerenca?

En els Centres de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç (CDIAP) s'atén el nen i la seva família durant els primers anys de vida. Es treballa conjuntament amb la família i l'objectiu és fer de "guia" per a que la família trobi els seus propis recursos i estil per afavorir el desenvolupament del nen. En aquesta etapa hi passen coses molt importants: habitualment comencen a fer-se palesos els problemes de desenvolupament (llenguatge, motricitat...) s'ha d'escollir escola bressol... és una etapa important i difícil.

5- Quines poden ser les reaccions de les famílies després de rebre el diagnòstic?

Habitualment les famílies d'un nen amb la SXF reben el diagnòstic després de consultar diferents especialistes perquè els preocupa el desenvolupament del seu fill. El diagnòstic suposa de vegades una barreja de sentiments: per una banda ja es té la resposta de perquè els problemes però per altra banda suposa acceptar que, part d'aquests problemes seran de per vida: no hi ha una cura per la SXF, només podrem treballar per millorar els símptomes però no podrem fer "desaparèixer" el trastorn.

6- Com solen adaptar-se a l'escola? En cas que facin el canvi d'una escola ordinària a una especialitzada, quines poden ser les reaccions que pot tenir el nen? I la seva família?

Els processos d'adaptació, en aquests nens, volen temps perquè els canvis els angoixen molt. Depèn de molts factors, de vegades, el pas a l'escola d'educació especial suposa una disminució important de l'estrès, perquè se'ls treballa de manera més individualitzada i tenint en compte el seu nivell.

7- Quin creu que és el millor estil d'aprenentatge?

D'una banda aquell que motivi al nen i sobre tot s'ha de tenir en compte quin és el seu processament de la informació; habitualment els nens amb SXF aprenen millor si els estímuls són visuals.

8- Quan una persona afectada de la Síndrome es posa agressiva a causa de l'ansietat, què s'aconsella fer per disminuir l'ansietat ocasionada en aquell moment?

En el moment de "l'explosió" no es pot fer gran cosa, de fet és molt millor no fer ni dir res (qualsevol cosa que diguem o si el toquem, augmentem l'estimulació i és com "tirar llenya al foc"). És important evitar les situacions d'ansietat: avisar-lo del que passarà, explicar-li els canvis de manera concreta, evitar situacions que ja sabem que li són difícils (llocs amb molt soroll, molta gent...)

9- Les persones diagnosticades amb poca edat evolucionen diferent en comparació amb les persones diagnosticades a l'edat adulta?

Es molt important diagnosticar el trastorn com abans millor perquè és una patologia de la que en sabem moltes coses i aquest coneixement ajudarà molt a enfocar el tractament. De tota manera hi ha nois que han estat diagnosticats molt grans i estaven molt ben portats.

10- Sap si s'han realitzar investigacions últimament? Quines són les conclusions que han arribat?

Constantment es fa recerca amb la SXF. Hi ha centres i investigadors que només es dediquen a això. S'està estudiant molt l'afectació que poden tenir els portadors de la patologia. També es cerquen teràpies (medicaments sobre tot) per a millorar els símptomes; i també, des de fa molts anys, es busca una curació per la síndrome, però de moment no hi ha resultats en humans.

11- ESTUDI D'UN CAS

L'experiència que he pogut conèixer ha estat la d'un noi que actualment té 23 anys i està afectat de la SXF. Esmentaré M. en comptes del seu nom per mantenir l'anonimat. La manera més adequada per descriure breument M. és amb les pròpies paraules del pare:

“Jo penso que és un noi feliç. També, penso que n'és conscient, ell sap que està afectat de la Síndrome del cromosoma X- Fràgil i sap que això el fa diferent del que en podríem dir la gent “normal”. Sap, també, que té tota una sèrie de limitacions i tota una sèrie de mancances. Malgrat aquestes limitacions i aquestes mancances ell intenta superar aquestes limitacions i quan aconsegueix superar-ne alguna, se sent molt feliç i molt content. Potser també perquè en part l'hem ensenyat a ser lluitador i a no conformar-se amb les coses.”

ABANS I DURANT EL NAIXAMENT



M. va néixer a l'any 1988. En aquells moments no sabien la possible aparició de la Síndrome X-Fràgil ja que, tots els controls realitzats durant l'embaràs estaven dins la normalitat i per tant, no havien necessitat cap tipus de diagnòstic prenatal. En canvi, el part va ser totalment diferent. No se sap si és generalitzable o no, però el cas és que el ginecòleg en tot moment va dir que semblava que la criatura no volgués néixer ja que es resistia a sortir. A causa d'aquesta resistència, el pre-part va ser molt llarg.

Quan la criatura va estar apunt per néixer, les aigües de la mare sortien brutes. Els metges els van comunicar que va ser a causa de la defecació de M. Acte seguit, li van realitzar una punció als peus per comprovar una sèries de malalties, entre les quals no hi havia la SXF. Així doncs, totes aquelles malalties pel qual se'l va analitzar va donar el diagnòstic negatiu.

PRIMERS ANYS I DIAGNÒSTIC

M. des de petit, només amb mesos, tenia unes otitis agudes molt freqüents que van comportar un seguit de consultes constants a l'otorrino. Al principi, ells es varen pensar que ho havia heretat del pare, ja que ell de petit havia tingut moltes otitis.

El que els va cridar més l'atenció va ser que M. semblava que no s'immutés davant del dolor. Aleshores, per combatre les otitis, l'otorrino va decidir implantar-li, aproximadament als 2 anys, un drenatge. L'inconvenient d'aquesta implantació va ser que al cap de poc temps la va expulsar i va haver de posar-ne un de nou. En aquells moments encara no sospitaven res de la SXF.

Entre el primer i segon any, a poc a poc, es van anar sumant petites anomalies en comparació a l'evolució que havien tingut els seus germans. Per exemple, M. al cap de dos o tres mesos més tard aconseguia el que els seus germans ja havien aconseguit un mes abans. Algunes d'aquestes variacions varen ser la dificultat per caminar o seure, retard en l'adquisició de paraules, aleteig estereotipat en situacions d'estrès o ansietat, entre d'altres.

A mesura que la suma d'anomalies anava augmentant, paral·lelament l'otorrino i el traumatòleg els hi deien que hi havia "*coses que no encaixaven*". Mentre que el pediatre els deia que estaven "*carregats de punyetes tots*", inclosos el traumatòleg i l'otorrino. Malgrat tot, el pediatre seguia dient que M. estava molt sa i que els retards que estava tenint seguien dins dels marges de la normalitat.



Fig. 25 Logotip de l'Hospital de Sant Joan de Déu.

Aleshores, quan tenia casi dos anys, els seus pares veien més contrast en comparació amb els seus germans. En aquell moment, van decidir seguir els consells de l'otorrino i el traumatòleg. Els van derivar a l'Hospital de Sant Joan de Déu, situat a Barcelona, perquè

li fessin una exploració.

Aquells resultats representaven un primer diagnòstic, és a dir que no era definitiu perquè consistia en un sistema de citologia molecular i podia donar falsos negatius, però no falsos positius. En el seu cas, va ser positiu, se'l va diagnosticar de la Síndrome del cromosoma X-Fràgil. Tot i així, els van dir que hi havia un sistema més fiable, que l'estaven començant a aplicar a l'hospital Clínic a través d'unes proves de genètica molecular.

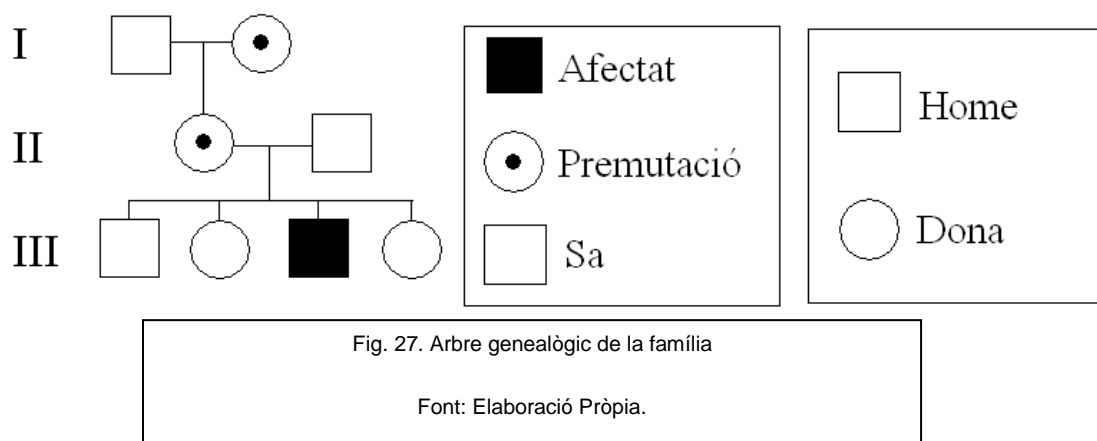


Fig. 26. Logotip de l'Hospital Clínic de Barcelona

Font: <http://www.hospitalclinic.org/>

Així doncs, de l'Hospital de Sant Joan de Déu van anar a l'Hospital Clínic de Barcelona. Allà li van realitzar un anàlisi de sang i els resultats van donar positiu. Per tant, a partir dels 2 anys va ser diagnosticat de la Síndrome X-Fràgil. Un cop van saber el diagnòstic definitiu, explicaven que se'ls va caure el món a sobre perquè, per una banda, no havien sentit mai a parlar d'aquesta malaltia i per l'altra, no sabien què havien de fer. Doncs, ells van ser un dels primers casos diagnosticats a l'Estat Espanyol i d'Europa ja que en aquells moments l'Hospital Clínic era l'únic que ofería aquell tipus de proves.

Posterior al diagnòstic, van realitzar un conjunt d'anàlisis, per una banda, a la mare per confirmar que ella n'era la transmissora. I per l'altra, a alguns membres de la família per poder construir l'arbre genealògic. A part de les anàlisis, els van recomanar un procés d'estimulació primerenca. Van decidir acceptar les dues propostes. Pel què fa a les anàlisis es va confirmar que la mare tenia la premutació i a més, van poder realitzar l'arbre genealògic que el podem veure a continuació:



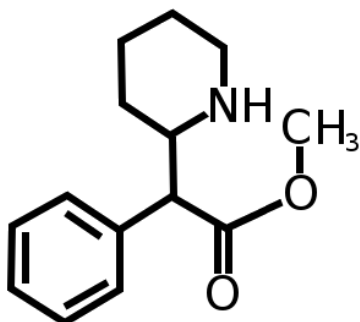
A partir d'aquest punt, van començar, en primer lloc, l'estimulació primerenca a ASPANIAS. En segon lloc, van canviar de pediatra. I per últim, van haver d'informar a la família i als amics. La majoria van comprendre perfectament la situació i els van ajudar en tot moment.

Com s'ha dit abans, gràcies l'Hospital Clínic de Barcelona, els pares van rebre l'ajuda d'una persona que els va orientar. Pel què fa a l'estimulació primerenca se'ls hi va comunicar que no seria diferent en comparació als altres, sinó que seguiria la mateixa evolució que la resta de nens. Hi va haver una psicòloga que quan els pares li varen dir que M. tenia la SXF ella els va dir: *"Bé, la Síndrome és la Síndrome i M. és M."*. Llavors, independentment de la Síndrome, M. era una persona amb la qual s'hi podia treballar per obtenir millores i progressos.

Malgrat tots els avenços que van obtenir amb l'estimulació, les otitis de M. van tornar a aparèixer cada vegada més freqüents i agressives. Concretament, el juliol del 1992, va tornar a agafar unes otitis molt agudes que van donar lloc a una mastoïditis²³ i de seguida el van haver d'intervenir per evitar possibles complicacions. Finalment, aquesta intervenció va sortir molt bé i les otitis no es van tornar a repetir més.

²³ Mastoïditis: Infecció a l'ós situat darrere l'orella.

MEDICACIONS



Fórmula del metilfenidat.

M. durant uns anys va estar prenent alguns fàrmacs. En primer lloc, el rubifén (metilfenidat), que són amfetamines pures que augmenten el nivell de concentració. En segon lloc, el concerta, que és com el rubifén. En tercer lloc, va anar alternant el concerta i el besitrán, que és un ansiolític. I per últim, també se'ls va recomanar l'àcid fòlic. Tot i així, actualment no pren cap d'aquests fàrmacs.

INTERESSOS DE L' INFÀNCIA I JOVENTUT

Quan estava a l'Escola Joan Miró, concretament a P4, va començar a realitzar unes activitats aquàtiques que tenien l'objectiu d'aconseguir que, per una banda, els nens perdessin la por a l'aigua. I per l'altra, volien que aprenguessin a jugar-hi, a gaudir-la i veure-la com a un medi on es poden desenvolupar de la mateixa manera que al terra. Aquesta activitat entrava dins del currículum escolar fins a 2n de primària. A partir d'aquí s'organitzava com a una activitat extraescolar. M. ha seguit assistint a aquesta activitat fins ara.

En altres èpoques de l'any, la família solia anar a Solsona abans que M. naixés. Era tradició anar a veure els gegants durant la festa major d'aquesta ciutat. Al principi, no li va ser molt agradable perquè mostrava por i admiració alhora. A mesura que va anar passant el temps, va superar aquella por gràcies a la colla gegantera que va organitzar l'Escola Pública Joan Miró. El seu germà gran, es va fer geganter i M. aleshores, també va formar part de la colla. Així doncs, aquella por i rebuig que sentia pels gegants i les multituds van acabar desapareixent. Actualment tolera molt bé les multituds, sobretot si aquella activitat li agrada, excepte els petards, els coets i els globus.



Fig. 28. Fundació Psico-Art.

Font: http://psicoart.voluntariat.org/ca/galeria/album_fotos/imatge29.htm

A l'any 2002, es va inscriure al Taiga, un centre d'educació especial. Junt a aquesta inscripció, va començar una activitat extraescolar de dansa amb Psico-Art Catalunya. Ell sempre havia mostrat un sentit del ritme excel·lent i a més li agradava molt ballar. Al principi, aquesta activitat la consideraven complementària, però a mesura que ha anat passant el temps aquesta activitat mai ha deixat de practicar-la. La dansa al psico-Art va ajudar molt en el seu desenvolupament. Sobretot, amb la coordinació motriu, la polidesa dels moviments i l'autoestima.

Al cap d'uns anys, concretament al 2009, van inscriure a M. a una entitat anomenada Ludàlia, que ofería diversió a tots els joves afectats d'alguna discapacitat psíquica. Organitzaven tardes de ball els diumenges a una discoteca anomenada "Luz de Gas" i a més a més, altres activitats com ara tardes de cinema, assistències a partits de bàsquet del Joventut de Badalona, concerts, etc. Al principi, els va costar que M. acceptés l'oferta, ja que es negava rotundament fins el dia que va provar d'anar-hi i aleshores, va voler anar-hi cada diumenge.

ESCOLARITZACIÓ

M. va anar a l'escola bressol Àgora. Tant punt van saber el diagnòstic van voler comunicar-ho a l'escola perquè en poguessin estar al cas. Es van quedar molt sorpresos perquè no havien notat cap diferència amb la resta de companys. És més, sabia formar perfectament oracions simples de subjecte, predicat i un petit complement, com ara "*Una copa de vidre s'ha trencat*". Malgrat la formació d'oracions, sí que havien notat un endarreriment maduratiu i una dimensió repetitiva del llenguatge, com ara "*Una copa de vidre, una copa de vidre, una copa de vidre, etc*", però no li havien donat importància.

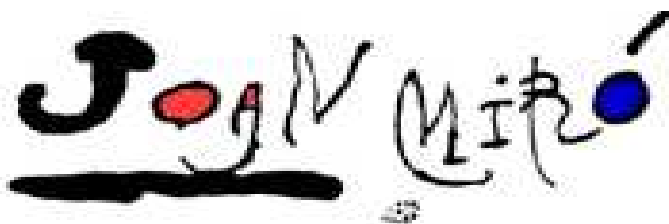


Fig. 29. Logotip de l'escola Joan Miró de Barcelona.

Font: <http://www.ampaioanmirobcn.cat/index.html>

Quan va ingressar a l'Escola Pública Joan Miró per cursar pàrvuls i primària, degut al neguit de pensar que no podria entrar, no van explicar que M. estava afectat de la SXF fins al cap d'uns dies de començar P4. Més endavant, van comunicar-ho a les famílies dels companys de classe de M. A part de la bona comprensió que van rebre per part dels altres pares, l'escola els va proporcionar una atenció personalitzada.

A partir d'aquí, els diferents cursos van anar més o menys bé, ja que seguia força el mateix nivell del altres, però a 2n de primària va començar a distanciar-se, ja que no podia seguir el ritme que portaven els seus companys. Al veure la diferència van creure convenient la repetició de curs. Els pares ho van acceptar molt bé perquè van veure que no li aniria malament. Malauradament, no va significar un gran canvi qualitatiu perquè les dificultats que tenia seguien essent les mateixes. A més a més, van haver de tornar a comunicar l'estat del seu fill a les famílies d'aquell curs.

Concretament, en aquest curs, va ser quan van començar a adaptar-li totes les assignatures, com ara llenguatge, les matemàtiques, sobretot, les instrumentals. També, cal destacar que amb música, al principi, tenia un bon sentit del ritme i se'n sortia mentre les activitats eren corporals o expressives, però en el moment que van començar a estudiar les notes, ja li va costar més. Així doncs, fins a 6è li van adaptar totes les assignatures.

A mesura que anava passant el temps, M. no s'esforçava massa a causa de les dificultats que se li presentaven. Tot i així, ell n'era molt conscient de la situació en què estava. Per exemple, cada any, quan els alumnes passaven de 2n a 3r canviaven el nom de la classe. Aleshores, un dia el pare va rebre la notícia que el seu fill, durant l'hora del pati, s'havia fet mal a la cama. El van portar a l'hospital, però no li van trobar res i li van embenar la cama per precaució. Tornant cap a l'escola, M. li va dir al seu pare: *“Després del pati triaran el nom nou de la classe i jo tornaré a repetir 2n. No volia ser a classe a l'hora de triar”*.

Finalment, va passar a 3r de primària, però van complicar-se molt més les coses. La majoria dels seus companys llegien força bé, escrivien petits textos amb argument, sumaven, restaven i començaven a multiplicar. M. llegia paraules a poc a poc, la grafia era irregular i inestable, no podia escriure més enllà d'un sintagma i tenia dificultats a l'hora de relacionar nombre i quantitat. Per exemple, pel què fa a la suma, sempre necessitaven un material per poder-la fer. A causa de tot això, aquella angoixa que ja havia començat el curs passat augmentava cada vegada més.

Els següents cursos fins arribar a 5è van ser molt durs. A partir de 5è, van començar a treballar el pas cap a l'escola d'educació especial. Aquest canvi, per part dels pares va ser difícil perquè veien que M. no manifestava el fenotip físic que solen presentar les persones afectades de la SXF i això provocava un rebuig al canvi d'escola. Finalment, van acabar escollir l'Escola d'Educació Especial Taiga perquè ofería unes possibilitats d'integració laboral. Així doncs, durant 5è i 6è M. va començar l'escolaritat compartida amb el Taiga i el Joan Miró.



Fig. 30. Logotip de l'Escola d'Educació Especial Taiga de Barcelona.

Font: <http://escolataiga.com/>

Tant punt va començar al Taiga, van notar un gran canvi. M. sortia molt content perquè al Taiga es sentia entre iguals, en aquest moment, els seus pares van veure com la seva autoestima va augmentar de cop. Inclòs un dia tornant de l'escola M. li va preguntar al seu pare: "*Demà, on he d'anar?*" "*A Taiga*" li va respondre el pare. Acte seguit, es va posar a riure. El dia següent li va tornar a preguntar i ell li va respondre a la Joan Miró, aleshores la resposta de M. va ser "*No! Vull tornar a Taiga*" "*Perquè?*" li va preguntar el pare estranyat. La seva resposta va ser sorprenent: "*A Joan Miró sempre seré el fanalet vermell; a Taiga puc ser màquina de tren*". El pare es va quedar sorprès ja que era una expressió que utilitzaven a casa en diferents contextos i M. fins aquell dia mai l'havia dit.

Quan M. va començar anar al Taiga, va canviar totalment l'organització quotidiana. Els seus pares havien de portar-lo cada dia al centre abans d'anar a treballar. Aquesta nova rutina va durar dos anys. Després, va començar un procés de monitoratge amb la finalitat d'adquirir autonomia junt altres activitats extraescolars. A part d'aquestes activitats, també va aprendre a llegir i escriure. Actualment, gràcies aquest aprenentatge li permet llegir i escriure funcionalment, és a dir sap orientar-se per saber on és, sap el que diu un rètol o una instrucció, el preu d'un producte, sap veure si té els diners suficients per pagar aquell producte, sap escriure una nota, etc.

Tal i com he dit, quan M. tenia entre 16 i 17 anys va començar un procés de monitoratge per aprendre a tornar a casa. El procés va durar aproximadament un any on una monitora acompanyava M. i a una altra noia que vivia a prop. Malauradament, van haver de passar una situació molt desagradable. Al cap de dos dies d'anar sols, M. va tornar a casa sense diners. Ell solia portar una targeta de pensionista que li permetia viatjar gratuïtament en transport públic, una T10 i 10€ per si li feien falta. El dia que va tornar sense els diners, els seus pares li van preguntar que n'havia fet i ell els hi va dir que els havia donat a un pobre captaire. Acte seguit, li varen dir que havia fet molt bé si realment l'home necessitava els diners, però que 10€ eren massa. El tercer dia va passar el mateix i aleshores, els pares el van advertir seriosament.

Finalment, al quart dia es va saber tot. Casualment, la monitora que els havia fet el monitoratge va agafar el mateix tren que M. i la seva companya. En el moment abans d'entrar al tren, va veure M. entrant a l'andana i de sobte, es va treure l'anorac, la bossa de costat i la motxilla i ho va tirar tot a la via del metro. Seguidament, va començar a plorar i a mossegar-se la mà. La monitora al presenciar aquella situació va anar de seguida a ajudar-lo i avisar el cap d'estació.

Per sort, acabava de passar un metro i el cap d'estació va poder recuperar tot el que havia tirat M. La monitora els va acompanyar a casa seva sense entendre molt bé la situació. Temps després, van aconseguir entendre la seva reacció. Resulta que durant els tres dies anterior, un home moreno i mal vestit l'havia estat robant. Quan van anar a denunciar-ho, els guàrdies urbans els van comunicar que s'havien trobat en casos així anteriorment. Van explicar que hi havia uns individus que s'especialitzaven a robar persones discapacitades durant uns dies i aleshores, canviaven de zona. D'aquesta manera, sabien que les persones que robaven no ho explicarien a ningú.

En acabar el curs, dins la primera quinzena de juliol, l'escola Taiga organitzava un viatge de 5 dies pels nois i noies amb més autonomia personal. M. va poder realitzar 3 viatges ens els darrers anys de permanència en el Taiga. El primer va ser a Sevilla. Als pares els preocupava molt el fet que no havia anat mai en avió i l'administració de diners, però van poder comprovar que tot va sortir molt bé i inclòs va tornar amb més de 40 € després del viatge i un regal per la seva mare.

Els següents viatges van ser a Mallorca i a València, la dinàmica seguia essent semblant, però amb la diferència que van tenir més autonomia i els van deixar anar més sols. Aquests viatges van ser molt útils, sobretot perquè el van ajudar a créixer sense cap mena de sobreprotecció i també, perquè el van fer molt més autònom del que era.

VIDA ADULTA

El curs 2009-2010 va ser el darrer curs a l'escola Taiga. Aleshores, els pares i els professors de l'escola Taiga van haver de valorar totes aquelles possibles sortides que podia tenir M. Finalment, van decidir que el millor lloc era el centre ocupacional Bogatell.

A finals de juny de 2010, van voler anar a veure el centre amb M. per veure la seva reacció. Tot va sortir molt bé, ja que la majoria de nois que estaven allà coneixien M. perquè anteriorment havien anat a Taiga, s'havien vist en algunes competicions de natació, o bé a la dansa al psico-Art Catalunya o fins i tot, a la discoteca "*Luz de Gas*". El fet d'haver-hi tanta gent coneguda va ajudar molt a M. per adaptar-se al canvi.

Pel què fa les activitats extraescolars segueix practicant les activitats aquàtiques junt amb la dansa al psico- Art Catalunya.

Així doncs, el seu dia a dia està ple d'activitats. A les 8 del matí, surt de cada seva i va a buscar a la seva novia per anar junts al centre ocupacional Bogatell, ja que els dos realitzen el mateix taller. Aleshores van a buscar el metro a Rocafort. Llavors, agafen la línia vermella i baixen a Urquinaona. Allà fan un canvi i van a buscar la línia groga i baixen a la Llacúna. Seguidament, van caminant al centre ocupacional que està al costat. I allà s'hi passen tot el dia. A les 5 de la tarda surten i en aquest moment, com que fan extraescolars diferents, cadascú se'n va pel seu compte.

Pel què fa les activitats extraescolars, dilluns i dimecres se'n va a l'INEF, que es troba a Montjuïc i allà hi fa dansa contemporània amb el grup psico-Art Catalunya, que es realitza amb persones discapacitades. Aquesta activitat dura fins a les 19:00/19:30. Aleshores, torna cap a casa seu ell sol. I el Dimarts i el Dijous fa piscina amb la CELL a la Vall d'Hebron, que sol estar-s'hi fins a les 21:00. Per arribar-hi surt al Poble Nou, agafa el metro, fa el canvi al passeig de Gràcia i va de la línia blava a la verda i fins a Mundet.

Per últim, els caps de setmana se'n va a la discoteca "*Luz de gas*", ja que hi ha l'entitat Ludàlia que obre tots els Diumenges a la tarda. Aleshores, els dissabtes a la tarda són més de família ja que van a comprar tots els aliments que necessiten durant la setmana. Aquesta activitat d'anar a comprar per ell és fonamental ja que, a part que li agrada molt, es coneix a tota la gent que hi treballa i sempre que hi va els hi diu a cada una d'elles "*Que guapa que estàs!*" i les noies que hi treballen n'estan enamorades. Aquesta rutina sempre la solen seguir excepte els caps de setmana que van a Solsona, ja que hi tenen un pis des de fa uns 30 anys.

12- REALITZACIÓ D'UNA PCR A L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA.

El 21 de setembre, a l'hospital Clínic de Barcelona vaig poder observar la realització d'un PCR al Departament de Bioquímica i Genètica molecular.

Tal i com he exposat abans, la PCR és una tècnica que es realitza pel diagnòstic de la Síndrome X-Fràgil. Gràcies a aquesta tècnica s'obté la quantitat exacte de repeticions CGG a través d'una reacció enzimàtica de la polimerasa. Aquesta reacció genera una enorme quantitat de còpies amplificades del gen FMRP. Tot i així, seguidament explicaré el procés que segueixen per realitzar una PCR.



Fig.31. Pipetes

Font:http://www.labnet.es/shop/catalog/index.php?cPath=189_232&osCsid=9c2ba09b7467860c71ec1e69583506a6

Inicialment, preparen un full de treball. En aquest full hi consta, en primer lloc, les condicions necessàries per la PCR que venen donades segons la seqüència amplificada i els *primers*²⁴. Aquestes condicions varien durant el procés, que està dividit en tres etapes: Desnaturalització, *Annealing* i Extensió. En segon lloc, hi consten les diferents mides necessàries per realitzar el mix, que és una barreja de diferents compostos que intervenen en el procés d'amplificació junt l'ADN. Per últim, hi consten tots els pacients numerats junt els controls interns positius d'amplificació.

Abans de col·locar les mostres a les gradetes, cal tenir en compte les condicions, ja que han de ser el més estèrils possible per evitar contaminacions i resultats erronis.

²⁴ *Primer*. Cadena d' àcids nuclèics o molècules que marquen aquell fragment d'ADN que ens interessa.

A continuació, després d'aquests requisits, es col·loquen les mostres de cada pacient dins d'uns tubs que s'acoblen a unes gradetes especials que s'adapten a la màquina de la PCR. Les pipetes que s'utilitzen solen tenir una capacitat màxima de 20 µl, però amb les mostres només s'utilitzen 2µl per cada una d'elles i al final de la gradeta es col·loca una mostra control per comprovar la seva contaminació, s'anomena control intern negatiu.

Seguidament, es col·loca la *mix*, que és la barreja d'un conjunt de compostos que ajuden a realitzar el procés d'amplificació. Concretament, el *Taq*, que forma part de la mix i és l'enzim que fa la reacció, és necessari col·locar-lo últim per conservar la seva temperatura. Així doncs, s'agafa la quantitat necessària per realitzar la mix, es barreja i es col·loca a les gradetes junt l'ADN de cada mostra.

Acte seguit, les mostres col·locades dins les gradetes junt el *mix* es porten a la màquina encarregada de realitzar el procés d'amplificació (termociclador). Aquest procés consta de 3 etapes en les quals cada pas es fa a una temperatura diferent. En primer lloc, la desnaturalització el que fa és desnaturalitzar l'ADN, és a dir que separa les dues hèlices de l'ADN. En segon lloc, l'*annealing* marca a través del *primer* el fragment d'ADN que ens interessa copiar i que en aquest cas, és el gen FMR1. Per últim, l'extensió copia el fragment marcat pel *primer* a través del *Tac*. I a partir d'aquí, el procés torna a començar el procés fins obtenir una gran quantitat de còpies.



Fig.32 Col·locació mostres junt la *sol/ stop*.

Font: Hospital Clínic de Barcelona.

Un cop finalitzat el procés, es barregen les mostres ja amplificades amb la *sol/ Stop*. I acte seguit, es transporten les mostres al gel d'Agarosa, que s'utilitza per separar l'ADN. Quan estan les mostres dins del gel, s'inicia un procés d'electroforesi, que fa que les mostres marquin la seva mida en parells de bases que tenen cada una d'elles i aleshores, es fa una fotografia a través de raigs UV.

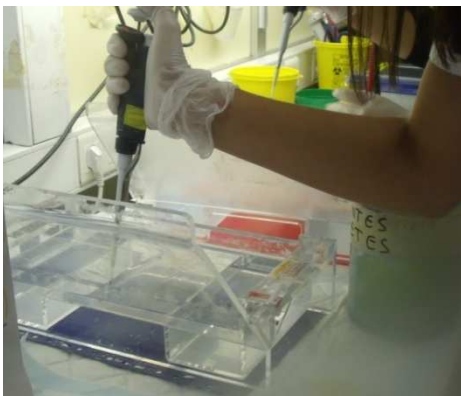


Fig.33 Col·locació de les mostres dins del gel.

Font: Hospital Clínic de Barcelona.

Aquesta primera fotografia que ens marca l'amplificació no ens diu les repeticions exactes. Per aquest motiu s'ha d'utilitzar una altra màquina que realitza el procés d'electroforesi capil·lar, que es diu analitzadora automàtica, i transmet els resultats a un ordinador i aquest marca el pes molecular exactes de cada al·lel amplificat, que correspon al nombre de parells de bases.



Fig.34 Applied Biosystems ABI 3130. Màquina que proporciona les repeticions exactes a l'ordinador.

Font:

http://cancer.ttuhs.edu/core/SOM_CC_Cores-Clid.aspx

El procés que segueix la màquina, tal i com acabem de dir, és el d'electroforesi capil·lar. Primer de tot, el capil·lar descendeix fins arribar a les mostres i gràcies una elèctrode, travessa una goma i provoca una descàrrega (injecció electrocinètica). Aleshores, les molècules més petites recorren el capil·lar i seguidament, un làser les excita. Aquest és el que aconseguix obtenir el nombre de

parells de bases També, cal dir que dins dels capil·lars hi ha un polímer que recobreix les parets del capil·lar i neutralitza la càrrega per facilitar el pas a l'ADN.

Finalment s'obtenen els resultats a l'ordinador . Per calcular les repeticions exactes cal seguir la fórmula següent:
$$\frac{\text{Parells de Bases} - 208}{3}$$

Fent referència a la fórmula, en primer lloc, el nombre de parells de bases s'aconsegueix, després de l'electroforesi capil·lar, a través del *Rox* que s'incorpora junt el *sol stop*. En segon lloc, valor que resta, el número 208, correspon a la mida del *primer* que s'utilitza. Per últim, es divideix per 3 perquè el que volem saber són la quantitat de repeticions de triplets CGG, és a dir 3 bases.

Per exemple, a la següent imatge podem veure els resultats de 4 pacients diferents que es van obtenir a l'Hospital Clínic.

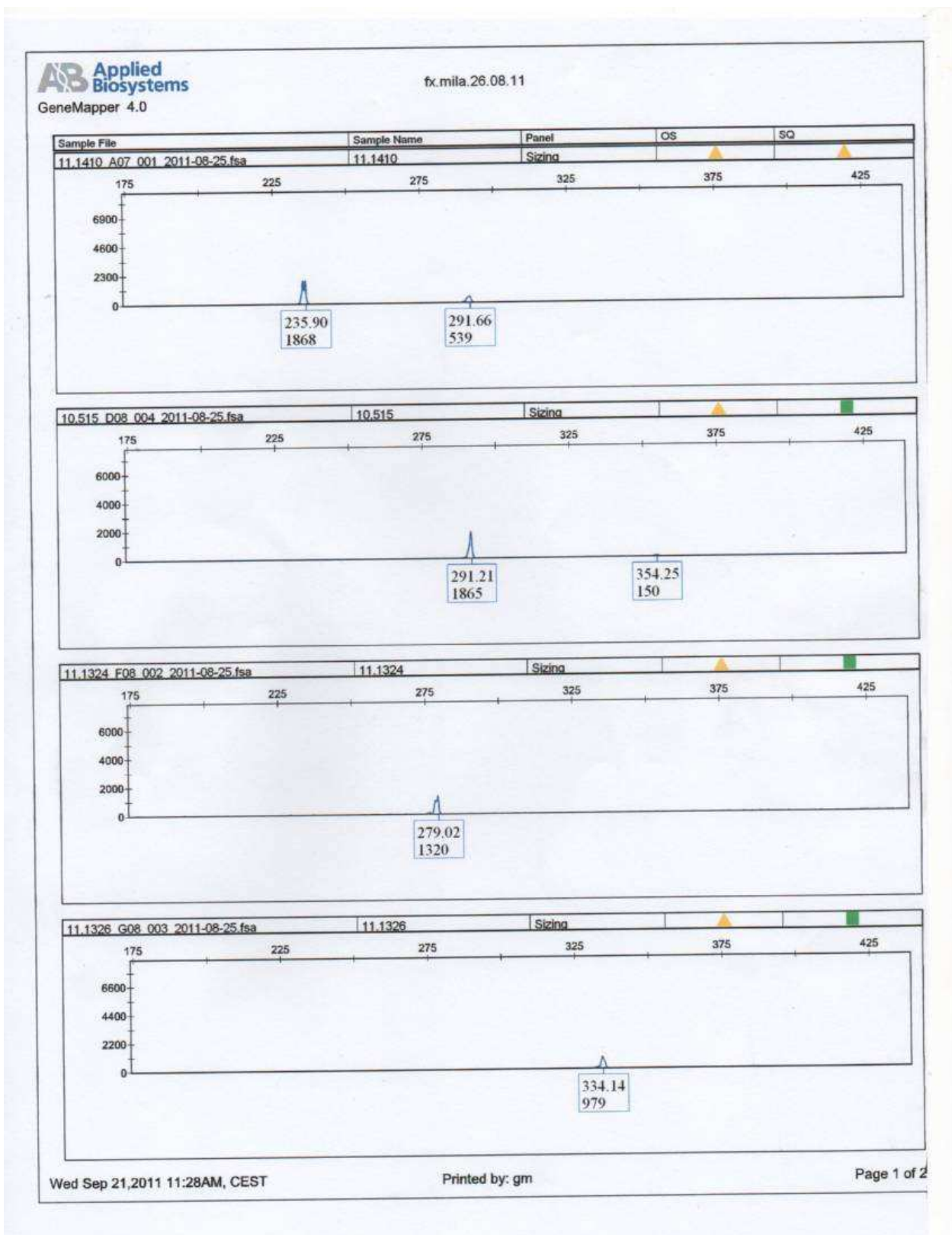


Fig.35 Resultats definitiu d'un PCR.
 Font: Hospital Clínica de Barcelona.

Abans d'analitzar cada un dels resultats de la imatge anterior, cal recordar els valors de normalitat, de premutació i d'afectació respecte la quantitat de repeticions.

ESTAT D'AFECTACIÓ	QUANTITAT DE REPETICIONS
Normalitat	6-52 repeticions
Portador de la premutació	52-200 repeticions
Mutació completa	Superiors a 200 repeticions

Per començar, el primer resultat podem veure que és una dona perquè manifesta dos al·lels, és a dir dos cromosomes X amplificats. Pel què fa les repeticions:

$$\frac{235'90 - 208}{3} \cong 9 \text{ repeticions}$$

$$\frac{291'66 - 208}{3} \cong 28 \text{ repeticions}$$

Així doncs, és una dona que no està afectada.

El segon resultat, també podem veure que és una dona perquè presenta dos al·lels. Per calcular les seves repeticions:

$$\frac{291'21 - 208}{3} \cong 28 \text{ repeticions}$$

$$\frac{354'25 - 208}{3} \cong 49 \text{ repeticions}$$

Per tant, podem veure que és una dona que no està afectada però tot i així, té un al·lel que està molt a prop de la premutació.

El tercer resultat, podem veure que només hi ha un al·lel i significa que pot ser un home, o bé una dona que té el mateix nombre de repeticions en els dos al·lells (homozigota). Per tant, en aquest cas seria necessari realitzar la tècnica de Southern-blot per poder conèixer el nombre de repeticions que té cada al·lel. A més, cal tenir en compte que potser no marca l'altre al·lel perquè la PCR no ha pogut amplificar-les, ja que a partir de 60-70 repeticions no pot dur a terme l'amplificació.

$$\frac{279'02 - 208}{3} \cong 24 \text{ repeticions}$$

Tot i així, els resultats són negatius, és a dir que no està afectat en el cas de ser un home.

Per acabar, l'últim resultat és igual que l'anterior. Pot ser un home o una dona que té el mateix nombre de repeticions als dos al·lells (homozigota) o bé la PCR no ha pogut capturar la quantitat exacte perquè sobrepassa les 60-70 repeticions. Per tant, és necessària la tècnica de Southern-blot.

$$\frac{334'14 - 208}{3} \cong 42 \text{ repeticions}$$

Tot i així, seria una persona que no estaria afectada en cas de ser un home.

13- CONCLUSIONS

Abans de comentar les conclusions finals que he extret d'aquest treball, esmentaré les conclusions que he tret a partir de les diferents entrevistes fetes. Cada entrevista feta als diferents especialistes m'ha servit per ampliar els coneixements que tenia sobre l'anomalia.

13.1. Conclusions entrevistes

Entrevista a la genetista

L'entrevista feta a la Dra. Marina Roldan de la Universitat de Girona va ser la primera que vaig realitzar. Gràcies a ella he pogut treure un seguit de conclusions. En primer lloc, em va aportar coneixements molt específics sobre la genètica que vaig poder ampliar amb llibres recomanats. En segon lloc, tota aquesta aproximació obtinguda m'ha servit per tenir una primera base i a més, m'ha ajudat a redactar la part teòrica. En tercer lloc, em va aclarir dubtes com ara l'explicació del perquè un home pot ser portador. En quart lloc, a través d'ella vaig saber que a l'Hospital Clínic realitzaven les tècniques de diagnòstic per la SXF.

Per últim, he pogut veure que hi ha una discrepància entre diferents professionals en el procés que segueixen per diagnosticar la SXF.

Entrevista al neuropediatre

L'entrevista realitzada al Dr. Josep Artigas-Pallarés m'ha ajudat a veure un altre punt de vista que forma part de la Síndrome X-Fràgil.

Per una banda, m'ha ajudat a entendre la part simptomatològica i conductual, com per exemple la influència que té el TDAH a la SXF. Per altra banda, he pogut comprovar que els fàrmacs explicats a la part teòrica corresponen amb els citats i també, amb els que M. es va prendre.

Entrevista al psicòleg de l'Associació Catalana de la SXF

L'entrevista realitzada a l'Eduardo Brignani m'ha servit per veure el funcionament de l'Associació.

Per una banda, he vist que hi ha una gran xarxa que vincula les famílies en altres serveis com ara l'Hospital Clínic, escoles, CDIAP, etc. Per altra banda, a part de difondre l'Associació per donar a conèixer la Síndrome, també organitzen activitats per a les famílies associades.

Entrevista a la psicòloga

L'entrevista realitzada a la Carme Brun m'ha servit per entendre diferents aspectes relacionats amb la SXF. En primer lloc, m'ha ajudat a entendre la conducta que tenen les persones afectades en moments difícils i també, els passos que es poden seguir per evitar situacions complicades. En segon lloc, m'ha ajudat a entendre les etapes per on passen les famílies. Per últim, he pogut entendre l'estructura que segueixen a les teràpies, a l'estimulació precoç i a l'escola.

13.2. Conclusions finals

Aquest treball ha estat més complicat del què m'esperava perquè al ser, l'anomalia, una mutació diferent a les comunes. Ha estat més difícil d'entendre, sobretot en la part genètica.

Algunes de les complicacions que m'he trobat durant el treball han estat, en primer lloc, trobar una persona que accedís a explicar-me la seva experiència, ja que és molt personal i a més, és un tema molt delicat.

En segon lloc, no vaig aconseguir contactar amb la psiquiatra i aleshores, vaig buscar a un neuropediatre perquè em pogués respondre l'entrevista, que anava dedicada a l'àmbit sanitari.

Tanmateix, van ser moltes les facilitats que se'm van presentar. L'Hospital Clínic de Barcelona va acceptar de seguida que jo anés a observar com realitzaven una PCR. Per això agraeixo tots els coneixements i l'experiència que m'ha aportat el fet de conèixer aquest servei. Per la seva banda l'Associació Catalana de la Síndrome X-Fràgil m'ha proporcionat molta informació i també m'ha facilitat el contacte amb el psicòleg que m'ha estat de gran ajuda. Finalment, la família que he tingut l'oportunitat de conèixer que m'han aportat el més important de tot: la realitat.

El **primer objectiu** marcat era "*Aprofundir i conèixer la Síndrome X-fràgil*". Referent a aquest, he pogut veure que no es tracta d'una patologia simple que es defineix amb una generalització dels seus símptomes, sinó que cada persona que està afectada pot tenir símptomes diferents i això fa que sigui molt més difícil la seva explicació.

El **segon objectiu** que em vaig marcar era "*Aconseguir veure diferents punts de vista des de camps diferents*". Referent aquest objectiu, cada una de les entrevistes fetes m'ha ajudat a entendre l'àmbit que afecta. L'entrevista a la genetista m'ha ajudat a entendre en què consisteix la mutació de la repetició en Tàndem. L'entrevista al psicòleg de l'associació m'ha ajudat a complementar la part teòrica pel què fa al funcionament de l'associació. L'entrevista amb la psicòloga m'ha servit per conèixer les possibles reaccions que hi ha al saber un diagnòstic. Per últim, l'entrevista al neuropediatre m'ha ajudat a comprovar que realment els fàrmacs que tenen més èxit són els que anteriorment havia trobat a la teoria. A part de la informació extreta a les entrevistes, he pogut ampliar i aprofundir en aquest objectiu a partir de llibres, articles i altres materials que m'han donat una visió més general.

Veure com es realitzava la PCR va ser una gran experiència, ja que vaig poder observar tots els processos. He pogut comprovar que ara per ara la tècnica més eficaç per realitzar el diagnòstic és la PCR, ja que és una tècnica fàcil de realitzar dins de les possibles opcions que hi ha.

L'últim objectiu marcat era "*Estudiar un cas concret*". Referent a aquest objectiu, he pogut veure tots els problemes que implica la Síndrome X-fràgil en la persona afectada i també a la família.

Pel què fa a la família, acceptar la malaltia és un procés molt dur ja que desitgen tenir un fill sa i passen de saber que tenen un fill afectat de la SXF a saber que ells poden ser portadors. Això pot crear una gran culpabilitat, tal i com em va comentar el pare del nen que vaig conèixer. Ressaltar també, la preocupació de les famílies amb persones afectades de la SXF dependents pel seu futur. Cal destacar que les persones que estan afectades d'aquesta síndrome poden tenir altres habilitats com ara la imitació.

Així doncs, tal i com s'ha vist en el seguiment de M. he pogut verificar molts dels símptomes que presenta la SXF. Per exemple, les otitis, les dificultats a l'hora d'aprendre a caminar, adquirir el llenguatge, aleteig en situacions d'estrès. En el cas de l'adquisició del llenguatge, el pare ens va citar que M. una vegada adquirit el llenguatge, de seguida va tenir un vocabulari molt ric. Aquí podem veure una de les habilitats de les persones afectades de la síndrome. Posteriorment, durant la seva infància es mostra aquella hipersensibilitat davant les multituds de gent i els sorolls, ja que M. al principi quan anava a veure els gegants tenia molta ansietat, fins que va arribar a acostumar-s'hi, però en el cas dels sorolls mai ha arribat a adaptar-s'hi. Alguns factors que el van ajudar molt varen ser l'estimulació primerenca i la dansa psico-art Catalunya, ja que van ajudar en l'estimulació de M.

A la teoria es va anomenar que les persones amb SXF tenen tendència a repetir expressions fetes i en el cas de M. es pot veure aquesta repetició, ja que en un moment de la seva infància va dir una expressió que havia sentit a casa seu i fins aquell moment mai l'havia dit, es tractava de la frase "A Joan Miró sempre seré el fanalet vermell; a Taiga puc ser màquina de tren". Per acabar, a la teoria es va explicar que en moltes situacions d'ansietat, les persones que estan afectades solen mossegar-se les mans i s'ha pogut veure que el M. també tendia a mossegar-se la mà en situacions d'ansietat.

Per tant, doncs, per acabar les meves conclusions finals, he pogut aprendre molt sobre el cas i verificar que la Síndrome X-fràgil és una malaltia que pot ser explicada de diferents maneres segons l'àmbit en el qual treballis ja sigui científics i/o mèdic. Tot i així, qui millor pot explicar sobre el cas en qüestió és qui realment la pateix.

He après que el millor que es pot fer en aquests casos és ser optimista.

Tal i com em va dir el pare de M:

“Si els vostres fills veuen que vosaltres, els pares, sou optimistes, els hi esteu emplenant el camí. És el millor favor que els hi podeu fer. Sempre optimistes, sempre, hi hagin els problemes que hi hagin, sempre optimistes.”

14- BIBLIOGRAFIA

LLIBRES

- Artigas, J; Narbona, J. *Trastornos del neurodesarrollo*. Barcelona: VIGUERA, 2011
- Cummings, Michael R. *Herencia humana.Principios y conceptos (3ªed.)*. Nueva York [etc.]: Interamericana McGraw-Hill, 1995.
- Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético-GIRMOGEN, Federación Española del Síndrome X Frágil. *Síndrome X frágil. Libro de consulta para familias y profesionales*. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad, 2006.
- J.Hagerman, P; J,Hagerman, R. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research (3ªed.)*. Estats Units, 2002.
- Strachan, T; Read Andrew, P. *Genética humana (3ªed.)*. México [etc.]: Interamericana McGraw- Hill, 2005.
- Sudberg, P. *Genética Molecular Humana (2ªed.)*. Madrid: PEARSON Prentice Hall, 2004.
- The National Fragile X Foundation. *El Síndrome X Frágil: material educativo de la fundación nacional del x frágil de estados unidos*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales, 1998.

ARTICLES

- Artigas, J; Brun, C; Gabau, E. (2001). Aspectos médicos y neuropsicológicos del Síndrome X Frágil. *Revista de neurología clínica*, 2(1), 42-54.
- Artigas, J; García, C; Rigau, E. (2001). Autismo en el Síndrome X Frágil. *Revista de neurología*, 42, (supl 2), 95-98.

- Beltrán, D.A; Guerra, J.A. [et al.]. (2011). Revisión: Síndrome X Frágil. *Revista decana de la especialidad Toko- Ginecología práctica año 714*, 70 (1), 7-20.
- Bernabé, M.J; Carbonell, P; Gliber, G. (2001). Diagnóstico del Síndrome X Frágil. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 6-9.
- Brun, C; Artigas, J. (2001). Aspectos psicolingüísticos en el Síndrom del crososoma X frágil. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 29-32.
- Brun, C; Artigas, J. (2001). Tratamiento médico del Síndrome X frágil. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 41-50.
- Brun, C; Artigas, J. (2004). ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del Síndrome X Frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/ hiperactividad? *Revista de neurología*, 38 (1), 7-11.
- Chiurazzi, P; Neri, G. (2001). Investigación terapéutica: reactivación del gen FMR1 causante del Síndrome X Frágil. *Revista de neurología*. 33, (supl 1), 62- 65.
- Collazo, T [et al] (2009). Estudio molecular de 8 familias cubanas con Síndrome Frágil X. *Revista Cubana Genética Comunitaria*. 3 (1), 22-25.
- Lao, J.I. (2001). Acercamiento diagnóstico y asesoramiento genético en el retraso mental. *Revista de neurología*, 33 (supl 1), 1-6.
- Mallolas, J; Milà, M. (2001). Síndrome del cromosoma X Frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. *Revista de neurología*, 33 (supl 1), 20-23.
- Ramos-Fuentes, F.J. (2001). Nuevos métodos de diagnóstico del Síndrome X Frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. *Revista de neurología*, 33, (supl 1), 9-13.

- Tejada, M.I. (2001). La prevención del Síndrome X Frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: ventajas y aspectos controvertidos. *Revista de neurología*, 33, (supl 1) 14-19.

WEBS

- Associació catalana Síndrome X-Frágil. (2009). *Jornades Xfragil a Girona 2009*. Recuperat 20 Juliol 2011. Des de <http://www.saludmultimedia.net/congresos/sxf2009/videos.htm>
- Associació catalana Síndrome X-Frágil. (2011). *Associació Catalana Xfràgil*. Recuperat 18 Juliol 2011. Des de <http://www.xfragil.cat/>
- Barbadilla, A. Garnelo, L.M. Santa, C. *La mutación genética*. Recuperat 5 Juliol 2011. Des de <http://biologia.uab.es/genomica/swf/mutacion.htm>
- EDU 365.com. (2000). *ADN y Genética Molecular*. Recuperat 27 Juny 2011. Des de <http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/adntema1.htm>
- Emory: woodruff health sciences center. (2010). *Scientists identify new drug strategy against Fragile X Syndrome*. Recuperat 10 Agost 2011. Des de <http://shared.web.emory.edu/whsc/news/releases/2010/08/scientists-identify-new-drug-strategy-against-fragile-x-syndrome.html>
- Emory: woodruff health sciences center. (2011). *New clue found for Fragile X Syndrome – Epilepsy link*. Recuperat 20 Agost 2011. Des de <http://shared.web.emory.edu/whsc/news/releases/2011/04/new-clue-found-for-fragile-x-syndrome-epilepsy-link.html>
- Federación española del Síndrome X Frágil. (2010). *Síndrome X Frágil*. Recuperat 15 Juliol 2011, des de <http://www.xfragil.org/>
- Ferrando Lucas, M.T; Guzmán García, J. *El Síndrome X Frágil: Un modelo para el abordaje multidisciplinar*. Recuperat 3 Agost 2011. Des de

http://paidos.rediris.es/genysi/actividades/infor_ot/FerrandoXFragilWEB.PDF

- FRAXA research Foundation (2011). *FRAXA Research Foundation- finding a cure for Fragile X and Autism- Join Studies*. Recuperat 20 Agost 2011. Des de <http://fraxa.org/joinstudies.aspx>
- GIRMOGEN. (2011). *** GIRMOGEN***. Recuperat 15 Juliol. Des de <http://girmogen.org/indexesp.html>
- Hospital Regional Universitario Carlos Haya Málaga. (2011). *Investigadores del Hospital Regional de Málaga y la Fundación IMABIS concluyen con éxito un ensayo clínico sobre el Síndrome X Frágil*. Recuperat 17 Agost 2011. Des de <http://www.carloshaya.net/NoticiasyEventos/SaladePrensa/tabid/123/ctl/ArticleView/mid/638/articleId/363/Investigadores-del-Hospital-Regional-de-Malaga-y-la-Fundacion-IMABIS-concluyen-con-exito-un-ensayo-clinico-sobre-el-Sindrome-X-Fragil.aspx>
- Josiah Macy, Jr. Foundation. (2002). *Your Genes, Your Health*. Recuperat 1 Juliol 2011. Des de <http://www.ygyh.org/index.htm>
- Milà, M. *Diagnóstico genético. Detección precoz y prevención*. Recuperat 29 Juny 2011. Des de https://www.pfizer.es/docs/pdf/sala_prensa/notas_prensa/seminario_enfermedades_raras/Ponencia_Montserrat_Mila.pdf
- Ramos Fuentes, J. *Aspectos médicos del síndrome x frágil*. Recuperat 25 Juliol 2011. Des de <http://www.fragilex.org/pdf/Introduccion-al-SXF-ESP-50.pdf>
- The national Fragile X foundation. (2011). *The National Fragile X Foundation*. Recuperat 18 Juliol 2011. Des de <http://www.fragilex.org/html/home.shtml>

- The National Fragile X Foundation. *Trastornos Asociados al X-Frágil (TAXF): Un manual para familias, profesionales de la salud, asesores y educadores.* Recuperat 1 Agost. Des de: http://www.fragilex.org/pdf/ManualX-Fragil_3ed_espanol.pdf
- XTEC. *La Cèl·lula.* Recuperat 27 Juny 2011. Des de <http://www.xtec.es/~rvillanu/celula/celula.htm>

VIDEO

- Montaña, I. (Productor). (2000). *Iguals pero diferents* [Documental]. Madrid: Línea 900 de TVE2.
- Cedecom (Productor). (2011). *Tesis: Síndrome del cromosoma X Fràgil* [Documental]. Andalucía: Canal Sur Andalucía.

TESI DOCTORAL

- Fernández, L. (2004). *Estudio de la inestabilidad de repeticiones de trinucleótidos asociadas a enfermedades genéticas humanas.* Tesis doctoral no publicada, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.