CASOS CLINICOS

Síndrome del X - Frágil: Discusión del Primer Caso confirmado citogenéticamente en Chile

Dr. Yves Lacassie S.¹, Dra. Regina Moreno A.¹, Dra. Flora de la Barra M.²⁻³,
T.M. Bianca Curotto L.¹, T.M. M. Angélica Alliende R.¹, Psicólogos Elizabeth Anríquez E.³ y
Gladys Barahona H.³, Dr. Santiago Muzzo B.⁴

Fragile X Syndrome: Report of the First Patient Cytogenetically confirmed in Chile

We report a 10 11/12 years old male referred for genetic evaluation because of mental retardation of unknown cause, behavioral problems, testicular asymmetry and other phenotypic characteristics suggestive of a genetic disorder. On clinical grounds the Fragile-X syndrome was suspected. This diagnosis was confirmed through a chromosomal study in folic acid deficient medium (TC 199 + 2% FCS). The frequency of Xq 28 fragile sites increased from 2.46% to 7% when an improved technique (TC 199 + 5% FCS + FUdR 0.05 μ M) was used. Clinical, psychological and cytogenetical aspects of this syndrome are discussed.

El estudio del síndrome del X-frágil ha suscitado gran interés en los últimos años debido a que constituye una causa frecuente de retraso mental (RM) en todos los países donde se la ha investigado¹⁻⁷ y el primer ejemplo de alteración cromosómica susceptible de mejoría a través de una modificación del metabolismo de los monocarbonos⁴⁻⁸⁻¹¹.

En este trabajo se describe el primer caso que se diagnosticó y confirmó a través del estudio citogenético en la Unidad de Genética del INTA. Sus características clínicas y la importancia del examen cromosómico con técnicas especiales hacen interesante su publicación.

Caso Clínico

C.A.G. (Obs. Clínica 1062 -- INTA), paciente de sexo masculino referido del Servicio de Endocrinología del Hospital Sótero del Río al Policlínico de Genética del INTA, a los 10 años 11 meses de edad (Septiembre 1981), con los diagnósticos de RM, Síndrome hiperkinético, y observación genotopía por presentar facie tosca, macroglosia, alteración del esmalte dentario, paladar ojival, meñiques cortos y asimetría de genitales.

Fruto de un primer embarazo de padre sano (24 años) y madre hipertensa (25 años), no consanguíneos, sin antecedentes familiares de importancia. La madre sufrió TEC por accidente del tránsito a los 2 meses de gestación, sin complicaciones. Presentó gran alza ponderal (35 kg) con edema de extremidades y posible hipertensión. Actividad fetal normal. Parto de término, fórceps por dilatación estacionaria. PN: 3.610 gr, T. 52 cm. Asfixia transitoria del recién nacido.

A los 8 meses fue hospitalizado por bronconeumonía. A los 18 meses sufrió caída de una mesa, sin complicaciones. Operado de criptorquidea derecha antes de los 2 años, edad hasta la cual fue considerado normal. A esa edad se pesquisó retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) (se sentó solo a los 9 meses, caminó a los 21 meses). A los 3 años fue referido al Servicio de Neurología Hospital Sótero del Río con diagnóstico de Síndrome Hiperkinético, por presentar labilidad emocional, reacciones exageradas ante frustraciones mínimas y autoagresión. En su evaluación se constató que sólo decía 10-15 disílabos, no construía frases ni controlaba esfínteres. Con diagnóstico de RDPM leve y daño orgánico cerebral fue tratado con Meleril y luego con Clordiazepóxido.

En 1978 se realizó estudio metabólico que demostró aminoaciduria generalizada levemente anormal. Su repetición mostró leve aumento de la histidina con aminoacidemia normal.

A los 9 años se envió a escuela especial repitiendo 3 veces de nivel. Su evaluación endocrinológica estuvo orientada a descartar un hipotiroidismo y un Síndrome de Klinefelter. Los

¹ Unidad de Genética, INTA, Universidad de Chile.

² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, División de Ciencias Médicas Oriente.

³ Centro Integral de Desarrollo del Niño (CIDEN).

⁴ Unidad de Endocrinología, INTA, Universidad de Chile.

exámenes solicitados (captación I 131: 4%, T3: 212 mg%, T4: 5.2 µg%, TSH: 11.2 µU.I./ml., cromatina de Barr. negativa) descartaron un síndrome XXY, pero el estudio tiroideo llamó la atención por su incongruencia con la talla normal. Su repetición dio T3: 115.0 mg% y T4: 7.4 µg%. La edad ósea fue normal. La palpación de tiroides fue siempre normal. El tratamiento con anfetamina disminuyó su agresividad y mejoró su rendimiento tanto en el hogar como en la escuela especial. Evaluaciones oftalmológica y otorrinolaringológica resultaron normales. Por su RM (CI: 60) de causa no precisada con las dismorfias descritas fue referido a Genética.

En un segundo embarazo los padres tuvieron una hija normal. En Febrero de 1982 nació otra hija que falleció en la primera semana de vida con cardiopatía congénita.

El examen físico del probando demostró un crecimiento somático en percentil 75 (NCHS. Am. J. Clin. Nutr. 32: 607, 1979), facie tosca (Figura 1A) con pabellones auriculares grandes (70 mm = percentil 97 — Birth Defects 10, Nº 3, 1974), prognatismo, macroglosia, paladar alto y alteración de forma y coloración (parduzca) del canino superior izquierdo. Cicatriz de operación de criptorquidea en lado derecho. Testículos francamente asimétricos en tamaño (Figura 1B). Dedos levemente espatulados con mesobraquidactilia de ambos meñiques. En mano derecha tendencia a surco simiano transicional I.

Figura 1-A.

Facie del probando

Figura 1-B.

Asimetría testicular con macroorquidismo a derecha.

Exámenes de Laboratorio: El tamizado para mucopolisacáridos fue negativo. Un primer cultivo para estudio cromosómico (Nov. 1981) con TC 199 y plasma humano A¹² no creció. Un cultivo estándar paralelo demostró normalidad cromosómica (46, XY). Un nuevo cultivo en medio deficiente en ácido fólico, según la técnica de Sutherland¹³⁻¹⁴ (Agosto 1982), demostró la presencia de fragilidad del cromosoma X en q 28 (Figura 2) en 2.46% de las mitosis analizadas. Su repetición (Diciembre 1982) agregando FUDR en las últimas 20 horas de cultivo¹⁵⁻¹⁶ aumentó la positividad a un 7%. Para estar seguro de que los sitios frágiles correspondían al X todas aquellas mitosis en las que un cromosoma del grupo C presentaban un marcador telomérico en su brazo largo (q) posible de ser un Xq fueron fotografiadas, desteñidas y bandeadas con tripsina (Bandeado G) (Figura 2) confirmando la existencia del X frágil en 12 mitosis (Tabla 1).

Evaluación Psiquiátrica y Psicológica: Se realizó a los 12.5 años (Abril-Mayo 1983). El estudio psicológico se efectuó a través de las pruebas Columbia, validadas previamente con las de Binet-Zazzo, y PAC-2. Los primeros demostraron la mantención de un nivel preoperacional sin desarrollo de estructuras cognoscitivas propias de las operaciones concretas. Por lo tanto no logró un manejo simbólico ni la codificación de signos que implica la lectura. La edad mental por la prueba de Columbia fue de 6 años 4 meses, lo que equivale a un C.I. de 46. La validación con la de Binet-Zazzo estableció un rango de 46-52. La prueba PAC-2 de desarrollo emocional social lo ubicó en un nivel de autonomía, comunicación, socialización y ocupación propio de un rendimiento de 7 años. El diagrama de temperamento configura un perfil lábil e impulsivo.

La evaluación psiquiátrica se efectuó a través de la anamnesis y examen mental estandarizados

Figura 2.

Demostración del cromosoma X frágil (Xq 28). A la izquierda metafase sin bandeado. A la derecha la misma mitosis con bandeado G, confirmando que el sitio frágil corresponde al cromosoma X. En los recuadros el cromosoma X ampliado.

Tabla 1.

Hallazgos citogenéticos en el probando.

Técnica	1er. Cultivo (8/1982) TC 199 + 2% FCS	2do. Cultivo (12/1982) TC 199 + 5% FCS + FUdR 0.05 μ M
Nº mitosis analizadas	203	100
Nº autos frágiles Xq 28	5	7
% positividad X frágil	2,46	7
Nº alteraciones concomitantes	23	6
%	12,7	6

según las normas del Instituto de Psiquiatría de la Universidad de Londres (Oxford University Press, 1973), de información obtenida de su madre y de su profesora, especialista en deficiencia mental (nivel 4 C de la Escuela Especial), quien lo evaluó también con la Escala Abreviada de Conners para profesores (Psychopharmacological Bulletin, 1973). Esta evaluación demostró la existencia de numerosas conductas desadaptativas (déficit severo de atención y concentración, hiperactividad, baja tolerancia a la frustración, impulsividad, conductas estereotipadas muy frecuentes, agresividad,

oposición selectiva con la madre, perseveración, miedo a la lluvia y al viento).

El diagnóstico psiquiátrico multiaxial según la Clasificación Internacional de la OMS desórdenes psiquiátricos de niños y adolescentes (I.C.D. 9, 1976) se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2.

Diagnóstico Psiquiátrico
Multiaxial (ICD 9 - OMS - 1976)

1er. Eje: Síndrome Clínico:

1. Síndrome hiperquinético de la niñez (314).
2. Movimientos estereotipados repetitivos (307.3).
3. Estado fóbico (300.2).

2do. Eje: Desorden específico del desarrollo:

0. No hay desorden específico.

3er. Eje: Nivel intelectual:

2. Retardo mental moderado.

4to. Eje: Condiciones médicas:

- Síndrome X frágil (Xq 28)

5to. Eje: Situación psicosocial y familiar:

00. No hay distorsión o inadecuación significativa del ambiente psicosocial.

DISCUSION

Con la delineación del Síndrome del X frágil y su documentación como una de las causas más frecuentes de RM han aparecido numerosas publicaciones sobre diferentes aspectos de este síndrome y varias revisiones de utilidad para el clínico²⁻⁴⁻¹⁶⁻¹⁸. Si bien aún existen muchos aspectos no bien establecidos o controversiales¹⁻¹⁹⁻²², su diagnóstico debe sospecharse en todo paciente con RM de causa desconocida. Sea hombre o mujer, ya que un porcentaje importante de portadoras presenta RM³⁻⁷⁻¹⁵⁻¹⁹⁻²³. Tengan o no las características fenotípicas descritas (Rev. Chil. Ped. 53: 421, 1982, Tabla 3). Tengan o no genealogía característica o sugerente de herencia ligada al sexo.

El diagnóstico debe confirmarse citogenéticamente con el hallazgo del marcador Xq fra 28 que requiere cultivo en medios deficientes en ácido fólico¹³.

La delineación de RM ligado al sexo con macroorquidismo (MO) sin fragilidad del cromosoma X como una entidad nosológica posiblemente diferente⁷⁻²⁴ hace que el estudio cromosómico señalado sea imprescindible.

Rhoads ha sugerido² que este síndrome probablemente afecta a todos los grupos étnicos, dependiendo su diagnóstico de los conocimientos del pediatra para sospecharlo y de las facilidades y técnicas citogenéticas disponibles.

La descripción del síndrome del X frágil en diferentes grupos étnicos apoya a su vez la idea que el gene que produce la fragilidad del X sería el mismo que causa el RM²⁵.

En los últimos meses hemos comprobado citogenéticamente varios casos demostrando su existencia en nuestro medio²⁶. La presentación de éste, el primer caso diagnosticado, ilustra y permite discutir algunos aspectos de interés:

Antecedentes familiares: Si bien la existencia de un patrón sugerente o compatible con herencia recesiva ligada al sexo es frecuente, la falta de antecedentes familiares no descarta la posibilidad diagnóstica. Esto puede suceder cuando el caso índice representa una nueva mutación, pertenece a familias pequeñas o cuando falla la detección de otros afectados²⁻¹⁸. La transmisión excepcional a través de hombres aparentemente sanos²⁰⁻²²⁻²⁵⁻²⁷ debe considerarse también para no esperar siempre la existencia de una genealogía recesiva ligada al sexo.

La ausencia de antecedentes familiares en nuestro paciente puede deberse a las causas señaladas. El estudio cromosómico negativo en la madre, a pesar de haberse hecho con FUDR con lo que aumenta la posibilidad de expresión del marcador Xq en las portadoras¹⁹, pudiera deber-

se a que la madre no lo sea y el probando tenga la afección debido a una nueva mutación, o bien a que el X frágil no se expresó debido a la edad materna avanzada (38 años) y a su nivel intelectual normal. No hemos efectuado el estudio de la hija pues su desarrollo totalmente normal, hace también poco probable que, aún siendo portadora, manifieste el X frágil⁷⁻¹⁹⁻²³⁻²⁸⁻³⁰.

El antecedente de la hija que falleció a la semana de vida atribuida a una cardiopatía congénita y sin mayores estudios, —antes de que se confirmara el diagnóstico en el probando—, permite señalar la importancia de realizar estudios citogenéticos en parientes con anomalías para confirmar evidencias anecdóticas publicadas que sugieren un aumento de no-disyunción cromosómica en familias con el Síndrome del X frágil¹⁹⁻²⁸.

La presencia de RM moderado con historia de hiperkinesia, prognatismo, orejas grandes y asimetría testicular con MO a derecha permitieron plantear el diagnóstico clínico. Sin embargo, éstas y otras características pueden estar o no presentes. El rango del fenotipo aún no está establecido²⁵.

Hay consenso que para determinar el MO es fundamental medir los testículos. La impresión subjetiva de normalidad conduce a error con gran frecuencia³¹. Para su evaluación medimos el largo y al ancho, calculamos los volúmenes testiculares a través de la fórmula de Hansen³²⁻³⁴ y los comparamos con las tablas existentes (Tabla 3). El mayor tamaño testicular en la población chilena y su implicancia en la detección de MO es discutido en otro trabajo³⁵.

Tabla 3.

Volumen testicular a los 12,5 años

Probando	VALORES NORMALES ($\bar{x} \pm DS$)	
	Nacionales ^a	Extranjeros ^b
D: 15.92 ml	7.59 $\pm$ 5.02 — 9.71 $\pm$ 6.25 (8.65)	
I: 8.61 ml	6.70 $\pm$ 4.09 — 9.48 $\pm$ 5.94 (8.09)	
X: 12.36 ml		6.8 $\pm$ 3.6 (transversal) 5.6 $\pm$ 3.3 (longitudinal)

^a Valenzuela, C.Y., Avendaño, A., Patri, A., Sepúlveda, H. Tamaño testicular en escolares. Rev. Chil. Ped., 54: 240, 1983.

^b Zachmann, M., Prader, A., Kind, H.P., Häfliger, H., Budliger, H. Testicular volumen during adolescence: Cross sectional and longitudinal studies. Helv. Paediat. Acta 29: 61, 1974.

El MO fue detectado en la niñez y es posible que haya jugado un rol en la criptorquidia del

tro medio de este síndrome interesante, frecuente y aún sujeto de controversias.

RESUMEN

Se describe un escolar de 10 11/12 años referido para evaluación genética por presentar RM de causa desconocida, problemas conductuales, asimetría testicular y otras características fenotípicas sugerentes de una afección genética. Las características clínicas hicieron sospechar un Síndrome del X frágil. Este diagnóstico fue confirmado a través del estudio cromosómico en medio deficiente en ácido fólico (TC 199 + 2% FCS). El estudio posterior con una nueva técnica que facilita la expresión del sitio frágil (TC 199 + 5% FCS + FUDR 0.05 μ M) aumentó su frecuencia de 2.46% a 7%. Se discuten algunos aspectos clínicos, psicológicos y citogenéticos de este síndrome.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Servicios de Neurología y Endocrinología del Hospital Sótero del Río por referir este paciente. Al Dr. Carlos Valenzuela Y. por solicitarnos los datos de tamaño testicular en escolares chilenos, al Laboratorio Clínico Biotecnos y a la Dirección de CIDEI por las facilidades otorgadas para el estudio de este paciente. A la Sra. Viola Lyon por su excelente labor secretarial.

REFERENCIAS

- ¹ Townes, P.L.: Fragile-X Syndrome. A jigsaw puzzle with picture emerging. *Am. J. Dis. Child.* 136: 389, 1982.
- ² Rhoads, F.A.: X-linked mental retardation and fragile-X or marker-X syndrome. *Pediatrics* 69: 668 (L), 1982.
- ³ Turner, G., Brookwell, R., Daniel, A., Selikowitz, M., Zilbowitz, M.: Heterozygous expression of X-linked mental retardation and X-chromosome marker fra(x) (q27). *N. Engl. J. Med.* 303: 662, 1980.
- ⁴ Hecht, F., Glover, T.W., Kaiser-Hecht, B.: Fragile sites on chromosomes. *Pediatrics* 69: 121, 1982.
- ⁵ Herbst, D.S., Miller, J.R.: Nonspecific X-linked mental retardation. The frequency in British Columbia. *Am. J. Med. Genet.* 7: 461, 1980.
- ⁶ Turner, G., Opitz, J.M.: Editorial comment: X-linked mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 7: 407, 1980.
- ⁷ Fishburn, J., Turner, G., Daniel, A., Brookwell, R.: The diagnosis and frequency of X-linked conditions in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *Am. J. Med. Genet.* 14: 713, 1983.
- ⁸ Harpey, J.P.: Treatment of Fragile-X. *Pediatrics* 69: 670 (L), 1982.
- ⁹ Lejeune, J.: Is the fragile X syndrome amenable to treatment? *Lancet* i: 273 (L), 1982.
- ¹⁰ Lejeune, J.: Le métabolisme des monocarbonés et la débilité de l'intelligence. *Actas V Congr. Latinoam. Genética* p. 23, 1982.

- ¹¹ Lacassie, Y., Curotto, B., Allende, M.A., De Andra, I., Zavala, A.: Evaluación preliminar del tratamiento con ácido fólico en dos pacientes con retraso mental ligado al sexo y macroorquidismo. *Rev. Med. Chil.* (en prensa).
- ¹² Lejeune, J.: Site fragile Xq 27 et métabolisme des monocarbonés. *C.R. Acad. Sc. Paris* 290: 1075, 1980.
- ¹³ Sutherland, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am. J. Hum. Genet.* 31: 125, 1979.
- ¹⁴ Howard-Peebles, P.N., Pryor, J.C.: Fragile sites in human chromosomes I. The effect of methionine on the Xq fragile site. *Clin. Genet.* 19: 228, 1981.
- ¹⁵ Brookwell, R., Daniel, A., Turner, G., Fishburn, J.: The fragile X(q 27) form of X-linked mental retardation: FUDR as an inducing agent for fra (X) (q 27) expression in lymphocytes, fibroblast, and amniocytes. *Am. J. Med. Genet.* 13: 139, 1982.
- ¹⁶ Hecht, F., Jacky, P.B., Sutherland, G.R.: The fragile X chromosome: Current methods. *Am. J. Med. Genet.* 11: 489, 1982.
- ¹⁷ Smith, D.W.: Recognizable patterns of human malformation. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 3rd. Edition, 1982.
- ¹⁸ Gerald, P.S.: X-linked mental retardation and the fragile-X Syndrome. *Pediatrics* 68: 594, 1981.
- ¹⁹ Chudley, A.E., Knoll, J., Gerrard, J.W., Shepel, L., McGahey, E., Anderson, J.: Fragile (X) X-linked mental retardation I: Relationship between age and intelligence and the frequency of expression of fragile (X) (q 28). *Am. J. Med. Genet.* 14: 699, 1983.
- ²⁰ Daker, M.G., Chidiac, P., Fear, C.N., Berry, A.C.: Fragile X in a normal male: A cautionary tale. *Lancet* i: 780, 1981.
- ²¹ Daker, M.G.: Fragile X chromosome in normal males. *Am. J. Med. Genet.* 14: 795, (L), 1983.
- ²² Hecht, F., Jacky, P., Sutherland, G.R.: Rejoinder to Dr. Daker. *Am. J. Med. Genet.* 14: 797 (L), 1983.
- ²³ Carpenter, N., Leichtman, L.G., Munshi, G., Fullerton, P.S., Say, B.: The marker X chromosome among families with and without histories of X-linked mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 32: 65(A), 1980.
- ²⁴ Carpenter, N., Leichtman, L.G., Say, B.: Fragile X-linked mental retardation. A survey of 65 patients with mental retardation of unknown origin. *Am. J. Dis. Child.* 136: 392, 1982.
- ²⁵ Gardner, R.J.M., Smart, R.D., Cornell, J.M., Merckel, L.M., Beighton, P.: The fragile X chromosome in a large indian kindred. *Clin. Genet.* 23: 311, 1983.
- ²⁶ Lacassie, Y.: Curso de genética clínica "Enfoque práctico del paciente con problemas genéticos. Temuco 23-25 Junio, 1983.
- ²⁷ Webb, G., Rogers, J.G., Pitt, D.B., Halliday, J., Theobald, T.: Transmission of fragile (X) (q 27) site from a male. *Lancet* 2: 1231, 1981.
- ²⁸ Jacobs, P.A., Glover, T.W., Mayer, M., Fox, P., Gerrard, J.W., Dunn, H.G., Herbst, D.: X-linked mental retardation: A study of 7 families. *Am. J. Med. Genet.* 7: 471, 1980.
- ²⁹ Turner, G., Daniel, A., Frost, M.: X-linked mental retardation, macro-orchidism and the Xq27 fragile site. *J. Pediatr.* 96: 837, 1980.
- ³⁰ Schmidt, A., Passarge, E.: Cytogenetic and phenotypic manifestations in heterozygotes for an X-chromosome with a Fragile site. *Clin. Genet.* 29: 391(A), 1981.

- 31 Howard-Peebles, P., Stoddard, G.: Familial X-linked mental retardation with a marker X chromosome and its relationship to macro-orchidism. *Clin. Genet.* 17: 125, 1980.
- 32 Prader, A.: El tamaño de los testículos: Valoración y significación clínica. *Triángulo* 7: 240, 1967.
- 33 Cantú, J.M., Scaglia, H.E., González-Dídi, M., Hernández-Jauregui, P., Morato, T., Moreno, M.E., Giner, J., Alcántar, A., Herrera, D., Pérez-Palacios, G.: Inherited congenital normofuncional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum. Genet.* 41: 331, 1978.
- 34 Lacassie, Y., Zavala, A., Curotto, B., Allende, M.A., De Andraca, I.: Búsqueda fenotípica del retardo mental ligado al sexo: Síndrome del Xq-fragil. *Rev. Chil. Ped.* 53: 419, 1982.
- 35 Zavala, A., Lacassie, Y.: Evaluación del tamaño testicular. Manuscrito en preparación.
- 36 Rudelli, R., Jenkins, E., Wisniewski, K., Moretz, R., Byrnes, J., Brown, W.: Testicular size in fetal fragile X syndrome. *Lancet* 1: 1221, 1983.
- 37 Santos, M., Morizón, G.: Síndrome del cromosoma X Frágil: Un defecto cromosómico asociado a retardo mental. *Rev. Med. Chile* 111: 597, 1983.
- 38 Brown, W.T., Friedman, E., Jenkins, E.C., Brooks, J., Wisniewski, K., Raguthus, S., French, J.H.: Association of fragile X syndrome with autism. *Lancet* 1: 100, 1982.
- 39 Corbett, J.A.: Comunicación personal (13 Octubre 1983).
- 40 Herbst, D.S.: Nonspecific X-linked mental retardation I: A review with information from 24 new families. *Am. J. Med. Genet.* 7: 443, 1980.
- 41 Corbett, J.: Population studies of mental retardation. En: *Epidemiology of Child Psychiatry*. Graham P. Ed. Academic Press, 1978.
- 42 Corbett, J.A.: Psychiatric morbidity and mental retardation. En: *Psychiatric illness and mental handicap*. James, F.E. and Snaith, R.P. Ed. Gaskell Press, London, 1979.
- 43 Corbett, J.A., Pond, D.A.: Epilepsy and behaviour disorders in the mentally handicapped. *Ibid.* 42.
- 44 Rutter, M.L.: *Psychiatry. Mental retardation* Vol. III. Wortis, J. Ed. Grune and Stratton, Inc. 1971.
- 45 Lacassie, Y., Curotto, B., Allende, M.A.: Datos no publicados.
- 46 Glover, T.W.: FUDR induction of the X chromosome fragile site: Evidence for the mechanism of folic acid and thymidine inhibition. *Am. J. Hum. Genet.* 33: 234, 1981.
- 47 Tommerup, N., Paulsen, H., Brondum-Nielsen, K.: 5-fluoro-2-deoxyuridine induction of the fragile site on Xq28 associated with X-linked mental retardation. *J. Med. Genet.* 18: 374, 1981.
- 48 Lejeune, J., Lafourcade, J., Rethoré, M.O., Raoul, O., Maunoury, C.: Fragilité du chromosome X et effets de la triméthopime. *Ann. Génét.* 25: 149, 1982.
- 49 Gardner, A., Howell, R.T., McDermott, A.: Fragile X chromosome: Consistent demonstration of fragile site in fibroblast cultures. *Lancet* 1: 101, 1982.
- 50 Tommerup, N., Nielsen, K.B., Mikkelsen, M.: Marker X chromosome induction in fibroblast by FUDR. *Am. J. Med. Genet.* 9: 263, 1981.
- 51 Howard-Peebles, P.N., Pryor, J.C.: Marker X-chromosomes and tissue-culture conditions. *New Engl. J. Med.* 301: 166, 1979.
- 52 Martin, R., Lin, C., Mathies, B., Lowry, B.: X-linked mental retardation with macro-orchidism and marker X-chromosomes. *Am. J. Med. Genet.* 7: 433, 1980.
- 53 Jennings, M., Hall, J.G., Hoehn, H.: Significance of phenotypic and chromosomal abnormalities in X-linked mental retardation (Martin-Bell or Rappaport Syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 7: 417, 1980.
- 54 Gustavson, K.H., Holmgren G., Blomquist, Mikkelson, M., Nordenson, I., Poulsen, H., Tommerup, N.: Familial X-linked mental retardation and fragile X chromosomes in two Swedish families. *Clin. Genet.* 19: 101, 1981.