

Evaluación del uso de Fármacos y Conducta en Pacientes con Síndrome X Frágil.

Assessment of Pharmacological Treatment and Behavioral Changes in Patients with Fragile X Syndrome.

*Dra. Angela Pugin Aguayo**

Resumen: El Síndrome X Frágil (SXF) es la principal causa heredada de Discapacidad intelectual (DI) y Trastorno del espectro autista (TEA). Se caracteriza por presentar un fenotipo conductual asociado a hiperactividad, déficit atencional, impulsividad, ansiedad, trastornos conductuales, espectro autista y retraso global del desarrollo. No existe actualmente un tratamiento farmacológico para el trastorno genético de base. El tratamiento farmacológico se focaliza en los síntomas que interfieren con la calidad de vida y aprendizaje, entre ellos la irritabilidad e hiperactividad.

Objetivo: Evaluar cambios conductuales a través de la escala conductual ABC, de pacientes masculinos con diagnóstico de SXF tratados con psicoestimulantes y/o antipsicóticos en comparación a controles.

Método: Se evalúa a 40 pacientes hombres con diagnóstico de SXF entre los años 2014 y 2017. Se utiliza la evaluación de la conducta mediante el puntaje en la subescala de irritabilidad e hiperactividad de la encuesta ABC-C y el registro de fármacos indicados. Se compara la sintomatología conductual en pacientes que no utilizan fármacos, aquellos que utilizan antipsicóticos, los que usan psicoestimulantes y pacientes tratados con ambos fármacos.

Resultados: La mediana de edad fue de 15,1 ($\pm 9,3$) años. Del total de pacientes, el 42,5% reportó uso de fármacos, de éstos el 35% utilizó psicoestimulantes, 35% antipsicóticos y 30% la combinación de ambos. Se observa que solo el grupo que recibe tratamiento con psicoestimulantes y antipsicóticos en forma simultánea presenta diferencias con el subgrupo sin tratamiento farmacológico.

Conclusiones: En más de la mitad de nuestros pacientes se decide no utilizar tratamiento farmacológico. Sin embargo, dichos pacientes igualmente presentan sintomatología de irritabilidad e hiperactividad. Los pacientes que recibieron terapia asociada de psicoestimulantes y antipsicóticos presentan puntajes significativamente más altos en la escala de irritabilidad que aquellos que no recibieron tratamiento farmacológico. Este grupo, que constituye el 12,5% del total de la muestra, presenta un fenotipo conductual que genera mayores dificultades en la calidad de vida del paciente y su entorno.

Palabras Clave: X-Frágil, Discapacidad Mental, Escala de Conducta, psicoestimulantes, antipsicóticos.

Abstract: Fragile X Syndrome (FXS) is the main inherited cause of Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. It characteristically presents as a behavioral phenotype asso-

* Neuróloga Infantil. Centro de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Síndrome X frágil, CEDINTA, Universidad de Chile.

ciated with hyperactivity, attention deficit, impulsivity, anxiety, behavioral disorders, autistic spectrum and global developmental delay. There is currently no pharmacological treatment for the underlying genetic disorder. Pharmacological treatment targets symptoms that interfere with quality of life and learning, including irritability and hyperactivity.

Objective: To evaluate behavioral changes through the ABC behavioral scale of male patients diagnosed with FXS treated with psychostimulants and / or antipsychotics compared to controls.

Method: 40 male patients with a diagnosis of FXS between 2014 and 2017 were evaluated. The behavioral assessment was done by scoring the irritability and hyperactivity subscale of the ABC-C survey and by registering the prescribed drug. Behavioral symptomatology was compared in patients who do not use drugs, those who use antipsychotics, those who use psychostimulants and patients treated with both drugs.

Results: The median age was 15.1 (\pm 9.3) years. Of the total of patients, 42.5% were prescribed drugs, of these 35% used psychostimulants, 35% antipsychotics and 30% the combination of both. It was observed that the group that received treatment with both psychostimulants and antipsychotics simultaneously presented differences with the subgroup without pharmacological treatment.

Conclusions: In more than half of our patients no pharmacological treatment is prescribed. However, these patients also show symptoms of irritability and hyperactivity. Patients who received associated therapy of psychostimulants and antipsychotics have significantly higher scores on the irritability scale than those who did not receive pharmacological treatment. This group, which constitutes 12.5% of the total sample, has a behavioral phenotype that generates greater difficulties in the patient's quality of life and their environment.

Key Words: X-Fragil Syndrome, Mental Disability, Behavioral Scale, Psychostimulants, antipsychotics.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome X Frágil (SXF) es la principal causa monogénica heredada de discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA). Genéticamente, es el resultado de la expansión inestable del trinucleótido CGG en la región no traducida del promotor del gen FMR1, ubicada en el brazo largo del cromosoma X (1). Las manifestaciones clínicas del SXF contemplan un fenotipo conductual caracterizado por retraso global del desarrollo, hiperactividad, déficit atencional, impulsividad, alteraciones sensoriales, ansiedad, trastornos conductuales con altos índices de agresión y espectro autista (2). A pesar de los importantes esfuerzos realizados en investigación, aun no existe un tratamiento farmacológico en función de la fisiopatología del X frágil. Las herramientas terapéuticas actual-

mente se focalizan en el manejo de los síntomas que interfieren con la calidad de vida y el funcionamiento diario del paciente, específicamente, el manejo de los síntomas de hiperactividad, irritabilidad, autoagresión y la desregulación emocional (3). Los problemas conductuales y de desregulación emocional, constituyen un gran problema en la mayoría de los pacientes con SXF, alterando de manera significativa su propia calidad de vida y la de sus familias, por lo que es frecuente la necesidad del uso de tratamientos farmacológicos en algún momento de la vida (4). Los trastornos conductuales suelen ser una de las principales preocupaciones de los padres y cuidadores, generando altos niveles de estrés parental, potenciando los trastornos conductuales en los pacientes (5). De este modo, el manejo conductual ha sido un foco primordial para el manejo clínico y también lo ha

Trabajos Originales

sido para estudios de investigación que buscan fármacos dirigidos a la patología genética de base del SXF, con el objetivo de mejorar o rescatar el fenotipo conductual observado en estos pacientes (6).

Uso de antipsicóticos

Como se describió anteriormente, los trastornos conductuales son múltiples y difíciles de manejar. Los padres de niños con SXF, frecuentemente reportan que las agresiones a otros y a sí mismos suelen ser un importante desafío en el manejo cotidiano de estos pacientes, calificándolo como lo más disruptivo del fenotipo conductual (7). Se estima que esta conducta se presenta con una frecuencia entre 39 a 79% de los casos, aumentando cuando se asocian a un TEA (8). La estrategia farmacológica más frecuentemente utilizada para el manejo de la irritabilidad es el uso de antipsicóticos. Un estudio descriptivo realizado en 140 pacientes SXF masculinos, menores de 18 años; muestra que un 14% de ellos recibía tratamiento farmacológico para el manejo de la irritabilidad. El fármaco de elección fue risperidona en el 93% de los casos (9). Un estudio posterior, que observa a 257 pacientes SXF entre los años 1991-2005, indica que los fármacos más utilizados son aripiprazol y risperidona. Agrega que el índice de respuesta es de 50% para risperidona y 70% para aripiprazol. Es importante destacar que el índice de respuesta fue evaluado con escalas estandarizadas (10). La misma pregunta de investigación ha sido abordada recientemente con metodología prospectiva. El primero de ellos realizado por Craig Erickson y cols, en Universidad de Indiana, Estados Unidos. Compara a 17 pacientes en un plazo de 12 semanas sintomatología conductual

disruptiva, medida con la subescala de irritabilidad en ABC-C, el uso de aripiprazol contra placebo. Muestra que el uso de aripiprazol presenta una mejoría clínica de 25% en dichos síntomas en relación al placebo (11). El segundo estudio, realizado por Dominick Kelli y cols, en Hospital de niños de Cincinnati, evalúa el cambio conductual de 21 pacientes previo al inicio de tratamiento farmacológico con antipsicóticos y 22 meses de la mantención de éste. Muestra una mejoría conductual en un 33% de los sujetos. El cambio conductual fue cuantificado utilizando la escala clínica "Clinical Global Impressions - Improvement" (CGI-I). Cabe destacar que este fue un estudio abierto, que compara al paciente consigo mismo y no evalúa el impacto de terapias no farmacológicas realizadas simultáneamente (12). La experiencia clínica de nuestro equipo clínico es similar a lo reportado en la literatura. La estrategia farmacológica de la irritabilidad y agresión en pacientes SXF más utilizada es el uso de antipsicóticos, siendo risperidona y aripiprazol los más utilizados en nuestro medio. Como se describe en los estudios mencionados, la respuesta a éstos es parcial y muchas veces insuficiente.

Uso de psicoestimulantes

El trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH) es altamente comórbido en pacientes con SXF, presentándose en un 75 - 86 % (13). Debido a la alta frecuencia de presentación en pacientes con SXF la literatura ha presentado un amplio debate sobre si se trata de una comorbilidad o es parte del fenotipo conductual. Independientemente de esto creemos que su diagnóstico es relevante ya que afecta la calidad de vida del paciente y debe ser interve-

nido con diversas estrategias. La expresión clínica del TDAH es muy variada en las diferentes etapas del desarrollo. Durante el periodo preescolar y escolar temprano la hiperactividad es uno de los síntomas cardinales, caracterizados por disminución en la atención sostenida y control de impulsos. Siendo relevante en el proceso de adaptación a los sistemas escolares, la relación con pares y el riesgo de accidentes (14). Se ha postulado que parte del mecanismo fisiopatológico de dicha conducta es medido por el sistema nervioso autónomo, contribuyendo a las alteraciones sensoriales y la defensa táctil que comúnmente se describe en estos niños (15). Los fármacos psicoestimulantes, incluyendo metilfenidato, anfetaminas y dextroanfetaminas, son en general una de las primeras líneas de tratamiento para el manejo de los síntomas de trastorno por déficit atencional e hiperactividad. Los psicoestimulantes, a través de diferentes mecanismos, aumentan la transmisión dopaminérgica, lo que clínicamente se manifiesta como un aumento en la atención sostenida, regulación en la hiperactividad, inhibición y coordinación motora visual. Teóricamente, si el niño es capaz de concentrarse en las tareas académicas, entonces el aprendizaje debería mejorar (16). Un estudio realizado por Jane Roberts y cols en Carolina del Sur, Estados Unidos, estudia prospectivamente a 12 niños entre 5 a 11 años, y compara respuesta con y sin uso de psicoestimulantes. Solo se observa mejoría en la atención sostenida, desempeño académico, pero sin cambios conductuales respecto a hiperactividad motora e hipereactividad sensorial (17). En general son pocos los estudios que analizan la respuesta clínica al uso de los psicoestimulantes, y solo uno, realizado hace más de 30 años, ha abordado

esta interrogante de modo prospectivo y doble ciego. Muestra beneficios clínicos en la conducta de 15 niños tratados farmacológicamente con metilfenidato en comparación a placebo (18).

Escala de medición conductual

La evaluación conductual en pacientes con discapacidad intelectual ha sido un desafío para clínicos e investigadores. Una de las escalas de medición más usadas en SXF, es la ABC (Aberrant Behaviour Checklist), desarrollada como escala de medición conductual en niños con discapacidad intelectual (19). Inicialmente se desarrolló para evaluación de pacientes institucionalizados, pero luego se modificó para usarlo en diversos escenarios -ABC-Community (ABC-C). Esta última es una escala respondida por cuidadores o familiares. Consta de 58 preguntas que se agrupan en 5 sub-escalas: irritabilidad, hiperactividad, apatía, estereotipias y lenguaje inapropiado. El puntaje para cada subescala de irritabilidad va entre 0 - 45 y para la de hiperactividad entre 0 - 48, siendo un mayor puntaje, reflejo de una mayor afectación conductual. El puntaje es utilizado como un valor reflejo de la conducta y no se identifica un puntaje de corte. El ABC-C, se ha usado ampliamente en las últimas décadas, para estudios descriptivos y de intervención, en pacientes SXF (20). La subescala de irritabilidad ha demostrado que en pacientes SXF la magnitud de su afectación presenta una relación directa con la carga del cuidador, lo que incluye el número de visitas a especialistas, el uso de medicamentos y el costo económico asociado al manejo conductual de pacientes SXF. Las sub-escalas de irritabilidad e hiperactividad en conjunto, son capaces de entregar una representación fidedigna de las

Trabajos Originales

conductas disruptivas, agresivas, impulsivas y de la distractibilidad del paciente, lo que evidentemente se asocia a una peor calidad de vida y relación con el medio (21).

Como se ha descrito, los síntomas de irritabilidad e hiperactividad son altamente prevalentes en pacientes con SXF. Los mecanismos farmacológicos utilizados para el manejo de dicha sintomatología se basan en el uso de antipsicóticos y psicoestimulantes. A la fecha no existen estudios que muestren la superioridad de un fármaco sobre otro, o que indiquen características específicas de pacientes que se beneficiarían del uso específico de un fármaco. Resulta indispensable para el manejo clínico de estos pacientes aumentar nuestro conocimiento del efecto que provoca el tratamiento farmacológico en pacientes seleccionados según sus características conductuales personales, de modo de tener mayor evidencia en dicho manejo.

OBJETIVO

Evaluar cambios conductuales, medido a través de una escala estandarizada, de pacientes masculinos con diagnóstico de SXF tratados con psicoestimulantes y/o antipsicóticos en comparación a controles.

MÉTODO

Se evalúa a 40 pacientes hombres con diagnóstico de SXF que reciben atención médica integral en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (CEDINTA), entre los años 2014 y 2017. La totalidad de los pacientes fueron diagnosticados genéticamente con Southern blot o reac-

ción de polimerasa en cadena (PCR), demostrando una ampliación por sobre 200 repeticiones del triplete CGG en el promotor del gen FMR1. Como parte de la evaluación integral de estos pacientes, se les realizan diversas evaluaciones con escalas estandarizadas. El tratamiento farmacológico y no farmacológico de cada paciente está dado por su médico tratante según sus características clínicas.

Retrospectivamente se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes en CEDINTA con diagnóstico de SXF con estudio completo y estandarizado de la conducta. Se utiliza la evaluación de la conducta mediante el puntaje en la subescala de irritabilidad e hiperactividad de la encuesta ABC-C y el registro de fármacos indicados. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del INTA. Se compara la sintomatología conductual en pacientes que no utilizan fármacos, aquellos que utilizan antipsicóticos, los que usan psicoestimulantes y pacientes tratados con ambos fármacos. La significancia estadística fue adquirida mediante las pruebas no paramétricas, Mann Whitney y de Kruskal Wallis.

RESULTADOS

La muestra estudiada está constituida por 40 pacientes masculinos con diagnóstico clínico y genético de SXF. La mediana de edad al momento de evaluación fue de 15,1 ($\pm 9,3$) años. El puntaje promedio en la encuesta estandarizada ABC-C presenta una mediana de 9,5 (rango intercuartil 3 - 30) puntos en la subescala de irritabilidad y de 11 (rango intercuartil 3 - 31) puntos en la subescala de hiperactividad, indicando que se trata de aspectos de la conducta altamente variables en nuestra mues-

tra. Del total de pacientes, el 42,5% reportó uso de fármacos, de éstos el 35% utilizó psicoestimulantes, 35% antipsicóticos y 30% la combinación de am-

bos. El resumen de las características demográficas de los sujetos estudiados se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Caracterización demográfica de pacientes con diagnóstico de SFX.

	<i>Promedio (desviación estándar)</i>
Edad (años)	15,1 (9,3)
	<i>Mediana (Rango intercuartil)</i>
Puntaje ABC-C subescala de irritabilidad (puntos)	9,5 (3 - 30)
Puntaje ABC-C subescala de hiperactividad (puntos)	11 (3 -31)
	<i>N (%)</i>
Uso de fármacos	17 (42,5)
- Psicoestimulantes	6 (15)
- Antipsicóticos	6 (15)
- Psicoestimulantes y Antipsicóticos	5 (12,5)

La evaluación de la irritabilidad e hiperactividad por las correspondientes subescalas ABC-C, en los grupos de

pacientes con diferentes estrategias terapéuticas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Puntaje de la subescala de irritabilidad e hiperactividad ABC-C para las diferentes estrategias farmacológicas utilizadas.

<i>Estrategia farmacológica utilizada</i>	<i>Puntaje Irritabilidad: mediana (rango intercuartil) puntos.</i>	<i>Puntaje Hiperactividad: mediana (rango intercuartil) puntos.</i>
Sin fármacos	9 (5 – 12)	9 (4 – 23)
Uso psicoestimulantes	13.5 (10 – 22)	21 (16 – 28)
Uso antipsicóticos	11 (5 – 15)	10 (2 – 15)
Uso psicoestimulantes y antipsicóticos	26 (21 – 33)	22 (20 – 25)

Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico con psicoestimulantes y/o antipsicóticos presentan puntajes más altos en las subescalas de irritabilidad e hiperactividad ABC-C que aquellos sin tratamiento farmacológico (p

= 0.017 y 0.0315). Estos resultados se muestran en los gráficos 1 y 2. Es importante destacar que la estrategia farmacológica utilizada se basa en el criterio médico, lo que constituye en sesgo en la clasificación de los pacientes.

Trabajos Originales

Gráfico 1. Puntaje en subescala de irritabilidad ABC-C en pacientes sin y con tratamiento farmacológico.

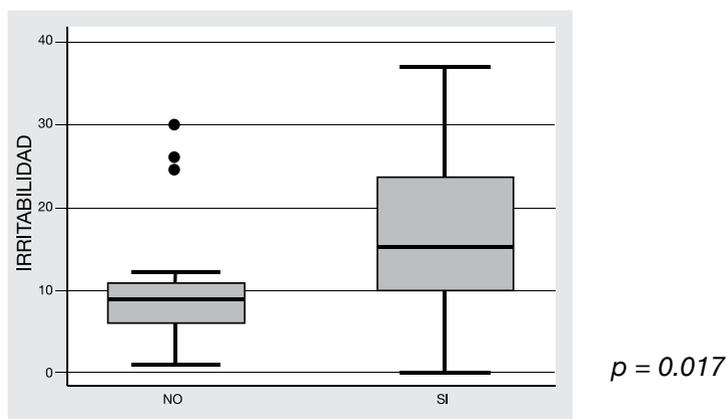
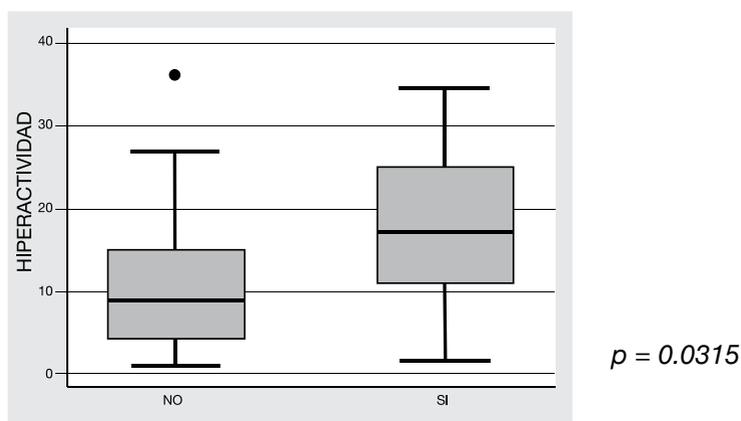


Gráfico 2. Puntaje en subescala de hiperactividad ABC-C en pacientes sin y con tratamiento farmacológico.



Al comparar la irritabilidad de los pacientes sin tratamiento farmacológico con los subgrupos construidos por los pacientes con tratamiento con psicoestimulantes, antipsicóticos o ambos. Se observa que solo el grupo que recibe tratamiento con psicoestimulantes y antipsicóticos en forma simultánea presenta diferencias con el subgrupo sin tratamiento farmacológico ($p = 0.0009$). No se observan diferencias significativas entre el grupo con tratamiento con cualquiera de los fármacos utilizado en forma aislada y aquellos sin fármacos o entre los pacientes con tratamiento farmacológico en sus diferentes combinaciones. No hubo diferencias en el puntaje en la subescala

de hiperactividad entre los diferentes grupos.

DISCUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico SXF presentan un fenotipo conductual bastante complejo, en el que el manejo de la conducta es una de las principales aflicciones de la familia. Nuestros resultados reflejan el concepto anterior, mostrando una amplia variabilidad en las alteraciones conductuales y las estrategias terapéuticas utilizadas. Es importante destacar que la decisión de utilizar fármacos se basa en la sintomatología del paciente, el criterio médico, las preferencias de los cuidadores y el

análisis costo-beneficio de sus efectos adversos, intentando mejorar la calidad de vida del paciente. De este modo nuestra muestra es en si misma reflejo de estas decisiones. En más de la mitad de nuestros pacientes se decide no utilizar tratamiento farmacológico. Sin embargo, se observa que dichos pacientes igualmente presentan sintomatología de irritabilidad e hiperactividad. Esta decisión está basada en la preferencia de los padres, que eligen estrategias no-farmacológicas para el manejo de estos síntomas y el riesgo de presentar efectos adversos. Se observa que el grupo que recibe tratamiento con psicoestimulantes y antipsicóticos no muestra diferencias significativas con el grupo sin fármacos. Este resultado puede deberse a dos opciones: El uso de fármacos disminuye la sintomatología conductual antes descrita o que la decisión de iniciar fármacos no se base en exclusividad en el fenotipo conductual, si no que en aspectos multidimensionales. Los pacientes que recibieron terapia asociada de psicoestimulantes y antipsicóticos presentan puntajes significativamente más altos en la escala de irritabilidad que aquellos que no recibieron tratamiento farmacológico. Este grupo, que constituye el 12,5% del total de la muestra, presenta un fenotipo conductual que genera mayores dificultades en la calidad de vida del paciente y su entorno. La evaluación de la hiperactividad en los diferentes grupos muestra que no hay diferencias entre ellos. Se habría esperado que el grupo tratado con psicoestimulantes presentara una disminución en el puntaje de dicha subescala, este fenómeno puede ser explicado por diferentes hipótesis. La primera, es que la decisión de indicar psicoestimulantes se basa en la gravedad de la hiperactividad mostrada por los pacientes, si bien habría una

disminución en la presentación clínica, ésta no es suficiente para normalizar la conducta. La segunda hipótesis es que en pacientes con diagnóstico de SXF presentan una menor tasa de respuesta al uso de psicoestimulantes que aquellos que no presentan SXF. Por último, el uso de psicoestimulantes en la mayoría de los casos es de vida media intermedia y sólo en días de asistencia escolar/laboral, por lo que los cambios conductuales no alcanzan a ser percibidos por los cuidadores.

Resulta fundamental poder objetivar el cambio en la conducta de pacientes con diagnóstico de SXF en relación al uso de fármacos, por lo que proponemos realizar escalas estandarizadas en sus dominios de irritabilidad e hiperactividad previo al inicio de tratamiento farmacológico y posteriormente en los controles. Este estudio permitiría determinar el real impacto del tratamiento. Adicionalmente es importante cuantificar el tamaño del efecto placebo, a través de estudios randomizados doble-ciego, que sabemos es muy importante en el manejo de alteraciones conductuales.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico de SXF controlados por nuestro equipo en CEDINTA, al igual que lo reportado en la literatura, presentan frecuentemente alteraciones conductuales, en especial irritabilidad e hiperactividad. Estas alteraciones conductuales afectan la calidad de vida del paciente y sus familias siendo un motivo de consulta habitual. Como estrategia farmacológica se han utilizado psicoestimulantes, antipsicóticos o la combinación de ambos. Concluimos que no se observan diferencias entre el grupo sin fármacos, el con

tratamiento con psicoestimulantes y el con tratamiento con antipsicóticos en las escalas de irritabilidad e hiperactividad. Solo el grupo que se utiliza terapia dual muestra diferencias, debido a una mayor sintomatología en la escala de irritabilidad, infiriendo que aquellos tratados con esta estrategia presentaban mayor afectación conductual de base y una respuesta insuficiente al uso de fármacos. Es necesario ampliar el conocimiento sobre las diferentes estrategias de tratamiento en este grupo de pacientes, para lo que es necesario ampliar nuestra muestra, prolongar el tiempo de seguimiento y mejorar la caracterización de los pacientes. Un mayor conocimiento permitirá indicar tratamientos farmacológicos específicos a grupos seleccionados, en función de la calidad de vida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verkerk AJ¹, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991 May 31;65(5):905-14.
2. Bailey DB¹, Skinner D, Hatton D, Roberts J. Family experiences and factors associated with the diagnosis of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2000 Oct;21(5):315-21.
3. Sansone SM, Widaman KF, Hall SS, Reiss AL, Lightbody A, Kaufmann WE, Berry-Kravis E, Lachiewicz A, Brown EC, Hessl D. Psychometric study of the Aberrant Behavior Checklist in Fragile X Syndrome and implications for targeted treatment. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul;42(7):1377-92.
4. Cross J, Yang JC, Johnson FR, Quiroz J, Dunn J, Raspa M, Bailey DB Jr. Caregiver Preferences for the Treatment of Males with Fragile X Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2016 Jan;37(1):71-9.
5. Bailey DB Jr, Bishop E, Raspa M, Skinner D. Caregiver opinions about fragile X population screening. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):115-21.
6. Bailey DB Jr¹, Raspa M, Bishop E, Olmsted M, Mallya UG, Berry-Kravis E. Medication utilization for targeted symptoms in children and adults with fragile X syndrome: US survey. *J Dev Behav Pediatr*. 2012 Jan;33(1):62-9.
7. Hatton DD, Hooper SR, Bailey DB, Skinner ML, Sullivan KM, Wheeler A. Problem behavior in boys with fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2002 Mar 1;108(2):105-16.
8. Kurtz PF, Chin MD, Robinson AN, O'Connor JT, Hagopian LP. Functional analysis and treatment of problem behavior exhibited by children with fragile X syndrome. *Res Dev Disabil*. 2015 Aug-Sep;43-44:150-66.
9. Amaria RN, Billeisen LL, Hagerman R. Medication use in fragile X syndrome. *Ment Health Aspects Dev Disabil*. 2001 Mar;4:143-147.
10. Berry-Kravis , Sumis A, Hervey C, Mathur S. Clinic-based retrospective analysis of psychopharmacology for behavior in fragile x syndrome. *Int J Pediatr*. 2012;2012:843016.
11. Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, McDougle CJ. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology*

- (Berl). 2011 Jul;216(1):85-90.
12. Dominick KC, Wink LK, Pedapati EV, Shaffer R, Sweeney JA, Erickson CA. Risperidone Treatment for Irritability in Fragile X Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 May;28(4):274-278.
 13. Backes M1, Genç B, Schreck J, Doerfler W, Lehmkuhl G, von Gontard A. Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet*. 2000 Nov 13;95(2):150-6.
 14. Tranfaglia MR. The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Dev Neurosci*. 2011;33(5):337-48.
 15. Hall SS, Lightbody AA, Huffman LC, Lazzeroni LC, Reiss AL. Physiological correlates of social avoidance behavior in children and adolescents with fragile x syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Mar;48(3):320-9.
 16. Berry-Kravis E, Potanos K. Psychopharmacology in fragile X syndrome--present and future. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(1):42-8.
 17. Roberts JE1, Miranda M, Boccia M, Janes H, Tonnsen BL, Hatton DD. Treatment effects of stimulant medication in young boys with fragile X syndrome. *J Neurodev Disord*. 2011 Sep;3(3):175-84.
 18. Hagerman RJ1, Murphy MA, Wittenberger MD. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 1988 May-Jun;30(1-2):377-92.
 19. Dekker MC, Nunn RJ, Einfeld SE, Tonge BJ, Koot HM. Assessing emotional and behavioral problems in children with intellectual disability: revisiting the factor structure of the developmental behavior checklist. *J Autism Dev Disord*. 2002 Dec;32(6):601-10.
 20. Kerr C, Breheny K, Lloyd A, Brazier J, Bailey DB Jr, Berry-Kravis E, Cohen J, Petrillo J. Developing a utility index for the Aberrant Behavior Checklist (ABC-C) for fragile X syndrome. *Qual Life Res*. 2015 Feb;24(2):305-14.
 21. Raspa M, Sacco P, Candrilli SD, Bishop E, Petrillo J. Validity of a condition specific outcome measure for fragile X syndrome: the Aberrant Behaviour Checklist-utility index. *J Intellect Disabil Res*. 2016 Sep;60(9):844-55.