

Síndrome de Poland y el síndrome x frágil

Poland syndrome and fragile x syndrome

Carlos Gustavo López Barrionuevo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1102-4350>

Andrea Mishell Cevallos Ramírez¹ <https://orcid.org/0009-0000-5383-1324>

Wellington David Tasna Yucailla¹ <https://orcid.org/0009-0006-6053-3273>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (Uniandes), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.carlosglopezb@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El Síndrome de Poland y el Síndrome X Frágil son dos condiciones genéticas raras que presentan desafíos significativos en el diagnóstico y manejo clínico debido a su variabilidad fenotípica y complejidad molecular. El objetivo de este estudio fue interpretar estos síndromes mediante una revisión bibliográfica de la literatura reciente publicada entre 2019 y 2024 en PubMed. Se seleccionaron artículos que abordan aspectos genéticos, clínicos y terapéuticos de ambos síndromes. Los resultados más relevantes indican que el Síndrome X Frágil es la causa genética más común de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista, asociada a la pérdida de la proteína FMRP, afectando la plasticidad sináptica y el procesamiento neuronal. En el caso del Síndrome de Poland, se destacan las anomalías musculoesqueléticas y la ausencia de pautas terapéuticas

estandarizadas, subrayando la necesidad de enfoques multidisciplinarios y personalizados. Además, se propone la aplicación de la neutrosofía como una herramienta innovadora para manejar la incertidumbre y la complejidad en la investigación futura de estos síndromes. En conclusión, este estudio proporciona una visión integral de las características y desafíos de estos trastornos, sugiriendo que una mayor comprensión de sus bases moleculares y la exploración de metodologías innovadoras podrían mejorar significativamente su manejo clínico.

Palabras clave: Síndrome de Poland; Síndrome X Frágil; discapacidad intelectual; plasticidad sináptica; agenesia.

ABSTRACT

Poland Syndrome and Fragile X Syndrome are two rare genetic conditions that present significant challenges in diagnosis and clinical management due to their phenotypic variability and molecular complexity. The objective of this study was to interpret these syndromes through a literature review of recent publications from 2019 to 2024 on PubMed. Articles addressing the genetic, clinical, and therapeutic aspects of both syndromes were selected. The most relevant findings indicate that Fragile X Syndrome is the most common genetic cause of intellectual disability and autism spectrum disorders, associated with the loss of FMRP protein, affecting synaptic plasticity and neuronal processing. In the case of Poland Syndrome, musculoskeletal anomalies and the lack of standardized therapeutic guidelines are highlighted, emphasizing the need for multidisciplinary and personalized approaches. Furthermore, the application of neutrosophy is proposed as an innovative tool to manage uncertainty and complexity in future research on these syndromes. In conclusion, this study provides a comprehensive overview of the characteristics and challenges of these disorders, suggesting that a deeper

understanding of their molecular bases and the exploration of innovative methodologies could significantly improve their clinical management.

Keywords: Poland Syndrome; Fragile X Syndrome; intellectual disability; synaptic plasticity; agenesis.

Recibido: 04/10/2024

Aceptado: 16/11/2024

Introducción

El Síndrome de Poland es una condición congénita caracterizada por la ausencia parcial o completa del músculo pectoral mayor, acompañada a menudo de anomalías en la mano y los dedos del mismo lado del cuerpo. Esta condición rara presenta una incidencia de aproximadamente 1 en 20,000 nacimientos y afecta principalmente a hombres. Aunque la etiología exacta del Síndrome de Poland no está completamente elucidada, se cree que se relaciona con un defecto en el desarrollo vascular durante las primeras etapas del embarazo, lo que provoca una hipoplasia o agenesis de las estructuras afectadas.

Por otro lado, el Síndrome X Frágil es el trastorno hereditario más común asociado con discapacidad intelectual y del desarrollo, con una prevalencia de aproximadamente 1 en 4,000 hombres y 1 en 8,000 mujeres. Este síndrome es causado por una expansión de repetición CGG en el gen FMR1, ubicado en el cromosoma X, lo que conduce a la ausencia o disfunción de la proteína FMRP, crucial para el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica. Las personas con Síndrome X Frágil pueden presentar una amplia gama de manifestaciones clínicas,

que incluyen retraso en el desarrollo, dificultades de aprendizaje, rasgos autistas y características físicas distintivas.

El problema científico que se aborda en este estudio radica en la necesidad de una comprensión más profunda y actualizada de las bases genéticas, moleculares y clínicas de ambos síndromes, así como en la interpretación de los avances recientes en su diagnóstico y manejo. Si bien cada uno de estos síndromes presenta un conjunto único de desafíos médicos y de investigación, ambos comparten la característica de ser trastornos complejos y multifactoriales, lo que dificulta su abordaje clínico y terapéutico. Esta revisión pretende sintetizar la literatura existente para identificar lagunas de conocimiento y proponer nuevas perspectivas que puedan orientar futuras investigaciones y mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Este estudio es relevante y justificado por la creciente necesidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas en medicina. La revisión y análisis de los síndromes de Poland y X Frágil permiten no solo un mejor entendimiento de las patologías individuales, sino también una contribución valiosa a la literatura sobre enfermedades genéticas y de desarrollo. Dada la rareza y complejidad de estas condiciones, este trabajo busca contextualizar la información más reciente y relevante para proporcionar una base sólida que apoye tanto a investigadores como a clínicos en la toma de decisiones informadas.

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es reconocido como la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria, resultante de una mutación en el gen FMR1 que provoca una pérdida de función. Este gen codifica la proteína ribonucleo mensajero del cromosoma X frágil (FMRP), la cual juega un papel crucial en la regulación de la traducción de proteínas sinápticas. La ausencia de FMRP impacta negativamente la plasticidad y función sináptica, lo que contribuye

a las manifestaciones clínicas del SXF. Además, en la última década se ha identificado un fenotipo neurosensorial visual tanto en pacientes con SXF como en modelos murinos (Fmr1-/y ratones), evidenciando déficits retinianos relacionados con alteraciones en la percepción visual.⁽¹⁾

El síndrome del cromosoma SXF es una causa significativa de discapacidad intelectual hereditaria y se asocia frecuentemente con el autismo. Este síndrome se caracteriza por notables alteraciones en el comportamiento social, que incluyen retraimiento social, evitación del contacto visual, ansiedad social elevada, altos niveles de excitación, dificultades en el lenguaje y problemas para regular las emociones. Las evaluaciones conductuales tradicionales suelen enfocarse en interacciones de corta duración dentro de entornos controlados.⁽²⁾

El síndrome de Poland (SP) es una rara condición congénita musculoesquelética que afecta aproximadamente a 1 de cada 30,000 recién nacidos. Se caracteriza por simbraquidactilia variable, deformidades costocondrales en el mismo lado del cuerpo, ausencia de los músculos pectorales y subdesarrollo de la mama. Estas características pueden afectar la funcionalidad social, somática y psicológica de los individuos, lo que a menudo los lleva a considerar la cirugía correctiva. Debido a la diversidad en la presentación de los síntomas, no existen directrices de tratamiento estrictas, y las decisiones terapéuticas se basan frecuentemente en la experiencia personal del especialista en lugar de en evidencia científica sólida.⁽³⁾

El objetivo de este estudio fue interpretar el Síndrome de Poland y el Síndrome X Frágil mediante revisión bibliográfica.

Métodos

La pregunta central que se intentó responder en este estudio fue: ¿Cuáles son las características genéticas, clínicas y terapéuticas más relevantes del Síndrome de Poland y del Síndrome SXF, y cómo puede la comprensión de estos aspectos guiar mejores enfoques diagnósticos y terapéuticos? Esta pregunta se abordó a través de una revisión exhaustiva de la literatura reciente, proporcionando un análisis integral que contribuye a una mejor comprensión y futura investigación en estos campos.

- **Estrategia de búsqueda**

Para llevar a cabo este estudio, se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed con el objetivo de identificar artículos científicos relevantes publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2024, relacionados con el Síndrome de Poland y el Síndrome SXF.

La búsqueda fue diseñada para ser lo más inclusiva y exhaustiva posible, utilizando un conjunto de palabras clave y términos específicos para cada síndrome, además de combinar términos para asegurar que se capturara una amplia gama de estudios.

El algoritmo de búsqueda utilizado fue: (("Poland Syndrome"[Title/Abstract] OR "Poland anomaly"[Title/Abstract] OR "Poland sequence"[Title/Abstract] OR "Poland" AND "syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Fragile X Syndrome"[Title/Abstract] OR "Fragile X"[Title/Abstract] OR "FMR1"[Title/Abstract] OR "fragile X mental retardation"[Title/Abstract])) AND ("2019/01/01"[Date - Publication] : "2024/12/31"[Date - Publication])

Este algoritmo incluyó términos de búsqueda tanto para el Síndrome de Poland como para el Síndrome X Frágil, y se utilizó el operador booleano "OR" para ampliar la búsqueda y captar la mayor cantidad de estudios relevantes. Además, se aplicó un filtro de fecha para limitar la búsqueda a los artículos publicados en los últimos cinco años, garantizando que la revisión se basara en la literatura más reciente.

Selección de estudios

Los 7.843 resultados obtenidos de la búsqueda inicial fueron sometidos a un proceso de selección en varias etapas:

1. **Filtrado por títulos y resúmenes:** inicialmente, se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos recuperados para determinar su relevancia con respecto a los objetivos del estudio. Se incluyeron aquellos estudios que abordaban aspectos clínicos, genéticos, diagnósticos, terapéuticos, o de manejo de pacientes con Síndrome de Poland o Síndrome SXF. Se excluyeron artículos que no estaban directamente relacionados con los síndromes de interés o que trataban sobre temas tangenciales sin un enfoque claro en las condiciones específicas.
2. **Evaluación de texto completo:** los estudios considerados potencialmente relevantes tras la revisión de títulos y resúmenes fueron sometidos a una evaluación detallada del texto completo. En esta fase, se excluyeron aquellos estudios que no aportaban información nueva o significativa, revisiones no sistemáticas, estudios con diseño metodológico insuficiente o inadecuado, y artículos que no cumplían con los criterios de calidad predefinidos.
3. **Inclusión en la revisión:** finalmente, los estudios que cumplían con todos los criterios de inclusión y aportaban datos relevantes para la comprensión y

análisis del Síndrome de Poland y el Síndrome SXF fueron seleccionados para su inclusión en la revisión.

Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión:**

- ✓ Artículos publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2024.
- ✓ Estudios que abordan el Síndrome de Poland o el Síndrome SXF desde una perspectiva clínica, genética, diagnóstica, terapéutica o de manejo.
- ✓ Publicaciones en cualquier idioma.

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Artículos no relacionados directamente con el Síndrome de Poland o el Síndrome SXF.
- ✓ Estudio con diseño metodológico insuficiente o que no aporta información novedosa.
- ✓ Publicaciones como cartas al editor, opiniones o resúmenes de conferencias sin análisis de datos.

Análisis de datos

Los datos extraídos de los estudios seleccionados fueron organizados y analizados de manera sistemática. Se utilizaron tablas de resumen para comparar y contrastar los hallazgos relevantes, identificando patrones comunes, discrepancias, y áreas que requieren mayor investigación. Además, se analizó la calidad metodológica de los estudios utilizando criterios estandarizados, asegurando que los hallazgos reportados en esta revisión estén respaldados por evidencia sólida y actualizada.

Consideraciones éticas

Este estudio de revisión se llevó a cabo con respeto a la ética en la investigación científica, adhiriéndose a las directrices para la realización de revisiones sistemáticas de la literatura. No se realizó ningún experimento directo con sujetos humanos o animales, y se siguieron los principios de transparencia, precisión y responsabilidad en la interpretación y presentación de los datos.

Este enfoque metodológico riguroso aseguró que la revisión presentada fuese exhaustiva, precisa, y de alta relevancia para la comunidad científica y médica interesada en los Síndromes de Poland y SXF.

Resultados

En esta sección se presentan los hallazgos más relevantes derivados de la revisión bibliográfica sobre el Síndrome de Poland y el Síndrome SXF, abarcando aspectos genéticos, clínicos y terapéuticos. Los estudios seleccionados proporcionan una visión integral de las características fenotípicas, las implicaciones neurobiológicas y los enfoques de manejo para estos síndromes, aportando evidencia actualizada que contribuye a una mejor comprensión y abordaje de estas condiciones complejas.

El síndrome SXF es provocado por una mutación completa en el gen FMR1 ubicado en la región Xq27.3 del cromosoma X. Es la causa monogénica más frecuente tanto del trastorno del espectro autista (TEA) como de la discapacidad intelectual hereditaria (DI). Además de TEA y DI, las personas con SXF pueden experimentar dificultades para dormir y alteraciones en el ritmo circadiano (RC).⁽⁴⁾

La proteína de retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP) es el producto del gen FMR1, el cual, cuando es inactivado epigenéticamente debido a una expansión

de repetición de tripletes de nucleótidos, origina el síndrome del cromosoma X frágil (SXF). FMRP es una proteína que se une al ARN y se expresa ampliamente, desempeñando un papel crucial en la plasticidad y la estructura sináptica, funciones neuronales que se ven comprometidas en el SXF. A pesar de que la neurofisiología del SXF ha sido descrita con gran detalle, la investigación en la biología molecular de la FMRP aún es limitada y superficial.⁽⁵⁾

El síndrome SXF es la causa genética más frecuente del trastorno del espectro autista, originado por el silenciamiento transcripcional del gen FMR1. Debido al inicio temprano de los cambios conductuales y moleculares, es crucial determinar el momento adecuado para la intervención terapéutica. Algunos informes de casos han documentado beneficios en el tratamiento con metformina en niños con SXF, con edades entre los 2 y 14 años.⁽⁶⁾

El síndrome SXF es la principal causa genética de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista. Las mujeres que portan premutaciones no suelen mostrar síntomas durante su edad reproductiva; sin embargo, el alelo de premutación puede expandirse a una mutación completa cuando se transmite al feto. A pesar de la baja prevalencia y la gran población, combinada con un sistema de atención médica diferenciado, un nivel económico de ingresos medios y una baja concienciación entre el público y los profesionales médicos, la estrategia óptima para la detección genética sigue siendo desconocida.⁽⁷⁾

El síndrome SXF es la forma más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria y una causa monogénica de trastornos del espectro autista. Las deficiencias en la proteína ribonucleica asociada al cromosoma X frágil, codificada por el gen FMR1, provocan diversas anomalías anatómicas y fisiopatológicas, así como déficits en el comportamiento, incluyendo dismorfogénesis de la columna vertebral y dificultades en el aprendizaje y la memoria.⁽⁸⁾

Las moléculas de adhesión celular sinápticas (CAM) son fundamentales para la formación de sinapsis y la transmisión de señales neuronales, ya que facilitan la creación de nuevos contactos sinápticos, organizan complejos proteicos presinápticos y postsinápticos con precisión, y aseguran la exactitud de la transmisión de señales. Estudios recientes han relacionado a las CAM sinápticas, como la superfamilia de inmunoglobulinas, la N-cadherina, las proteínas repetidas ricas en leucina y la neuroligina-1, con la patogénesis del SXF, descubriendo que estas contribuyen a los defectos en las espinas dendríticas y la plasticidad sináptica en modelos animales de SXF.⁽⁸⁾

El síndrome de Poland se caracteriza por la ausencia o subdesarrollo unilateral del músculo pectoral mayor, generalmente en el lado derecho, y puede estar asociado en algunos casos con agenesia de los cartílagos costales del mismo lado, atelia y, en ocasiones, sindactilia. Otras manifestaciones que pueden acompañar este síndrome incluyen la elevación anormal de la escápula, el acortamiento del brazo debido al subdesarrollo de los huesos del antebrazo, dextrocardia, hernia diafragmática y alteraciones renales, entre otras.⁽⁹⁻¹²⁾

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es un trastorno del desarrollo intelectual que se caracteriza, entre otros aspectos, por déficits en el procesamiento neuronal a corto plazo, como el procesamiento sensorial y la memoria de trabajo. La causa principal del SXF es la pérdida de la proteína ribonucleica asociada al cromosoma X frágil (FMRP), que juega un papel crucial en la función y plasticidad sinápticas. La plasticidad sináptica a corto plazo (STSP, por sus siglas en inglés) puede ser fundamental para las funciones afectadas por el SXF. Evidencias recientes sugieren que el sensor de calcio presináptico sinaptotagmina-7 (Syt-7) tiene una participación clave en STSP. Sin embargo, no se ha investigado lo suficiente cómo la pérdida de FMRP impacta en STSP y Syt-7.⁽¹³⁾

Discusión

La revisión de la literatura sobre el Síndrome de Poland y el Síndrome SXF revela una serie de hallazgos clave que subrayan la complejidad y diversidad de estas condiciones. Ambos síndromes presentan desafíos significativos tanto en su diagnóstico como en su manejo, debido a sus manifestaciones fenotípicas variadas y la limitada comprensión de sus mecanismos moleculares subyacentes.

En el caso del Síndrome SXF, se confirma su papel como la causa genética más común de discapacidad intelectual hereditaria y trastornos del espectro autista.^(4,5,6,7) La implicación del gen FMR1 y la pérdida de la proteína FMRP resultante de su silenciamiento transcripcional es central en la patogénesis del SXF. Este defecto genético afecta críticamente la plasticidad y la función sináptica, lo que explica los déficits en el procesamiento neuronal a corto plazo, como la memoria de trabajo y el procesamiento sensorial.⁽¹³⁾ La identificación de moléculas de adhesión celular sináptica y su implicación en los defectos en las espinas dendríticas y la plasticidad sináptica ofrece un nuevo enfoque para entender los déficits cognitivos y comportamentales observados en el SXF.⁽⁸⁾ Este enfoque molecular podría abrir nuevas avenidas para intervenciones terapéuticas dirigidas.

Es importante reflexionar sobre la necesidad urgente de definir el momento óptimo para las intervenciones terapéuticas en el SXF, dado que los cambios conductuales y moleculares se inician temprano en el desarrollo.⁽⁶⁾ El tratamiento con metformina, que ha mostrado beneficios en casos documentados, sugiere un potencial terapéutico que merece una investigación más profunda y estructurada en estudios clínicos más amplios y controlados. Sin embargo, la implementación de este tratamiento debe ser abordada con cautela, considerando la variabilidad

individual en la respuesta terapéutica y la necesidad de personalizar las estrategias de intervención.

El estudio del Síndrome de Poland, por su parte, destaca la rareza y la variabilidad fenotípica de esta condición, lo que complica la estandarización de guías de tratamiento.⁽³⁾ La ausencia o subdesarrollo del músculo pectoral mayor y las posibles anomalías asociadas, como la atelia, sindactilia y otras malformaciones esqueléticas, subrayan la complejidad de esta entidad. A pesar de que las intervenciones quirúrgicas correctivas son una opción, la falta de pautas basadas en evidencia científica sólida refleja una necesidad crítica de más investigación en esta área. Además, la influencia del Síndrome de Poland en la funcionalidad social, somática y psicológica de los pacientes requiere un enfoque interdisciplinario en su manejo, integrando la cirugía plástica con la rehabilitación psicológica y social.

La discusión de estos resultados invita a una reflexión sobre el futuro de la investigación en estos campos. En el caso del SXF, el avance en la comprensión de las bases moleculares de la enfermedad y el desarrollo de tratamientos específicos para los déficits sinápticos y de plasticidad neuronal ofrecen una perspectiva alentadora. Sin embargo, es esencial continuar explorando la biología molecular de FMRP y sus interacciones con otros elementos del sistema nervioso para desarrollar terapias más efectivas y dirigidas. Para el Síndrome de Poland, la investigación debe centrarse en mejorar los enfoques diagnósticos y terapéuticos, con el objetivo de ofrecer opciones más personalizadas y basadas en evidencia para los pacientes. La creación de registros de pacientes y el desarrollo de estudios multicéntricos podrían facilitar una mejor comprensión de la variabilidad fenotípica y guiar el manejo clínico.

En resumen, la evolución futura en la investigación de estos síndromes dependerá de la capacidad para integrar conocimientos moleculares con enfoques clínicos

innovadores. Esta integración no solo contribuirá a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, sino que también impulsará el avance de la medicina personalizada en trastornos genéticos complejos como el Síndrome SXF y el Síndrome de Poland.

Dado el carácter complejo y multifactorial del Síndrome de Poland y el Síndrome SXF, los autores de este estudio proponen que estudios futuros exploren la aplicación de la neutrosofía para abordar la incertidumbre y las ambigüedades inherentes en la comprensión y tratamiento de estos trastornos. La neutrosofía, como teoría que se ocupa de analizar conceptos que están entrelazados con lo verdadero, lo falso y lo indeterminado, ofrece una herramienta poderosa para manejar la incertidumbre en datos clínicos y genéticos, así como en la toma de decisiones terapéuticas.

Esta metodología podría proporcionar nuevas perspectivas en la evaluación de la variabilidad fenotípica y la respuesta al tratamiento, permitiendo un enfoque más personalizado y adaptable. Además, la neutrosofía ha demostrado recientemente ser exitosa en diversos estudios en el campo de la salud humana, lo que refuerza su potencial para contribuir a la innovación en la investigación de estos síndromes.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Integrar la neutrosofía en el estudio de estos trastornos podría abrir nuevas vías para la investigación y mejorar las estrategias de intervención.

Conclusiones

Este estudio ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre el Síndrome de Poland y el Síndrome SXF, dos condiciones genéticas que presentan desafíos significativos en su diagnóstico y manejo clínico. A través de la revisión de la

literatura reciente, se ha destacado la complejidad de estos síndromes y la necesidad de una mayor comprensión de sus bases moleculares y fenotípicas.

En el caso del Síndrome SXF, se reafirma su papel como la causa monogénica más frecuente de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista. La implicación del gen FMR1 y la pérdida de la proteína FMRP son centrales en la patogénesis de este síndrome, afectando la plasticidad sináptica y el procesamiento neuronal. Aunque se han identificado posibles enfoques terapéuticos, como el uso de metformina, es evidente que se requiere una mayor investigación para establecer tratamientos más efectivos y personalizados, especialmente considerando la variabilidad en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, el Síndrome de Poland, a pesar de ser menos prevalente, plantea importantes retos debido a su amplia variabilidad fenotípica y la falta de guías de tratamiento basadas en evidencia. La intervención quirúrgica es una opción, pero la ausencia de estándares claros subraya la necesidad de estudios que mejoren los enfoques diagnósticos y terapéuticos. La integración de estrategias multidisciplinarias podría ser clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Finalmente, se propone que estudios futuros consideren la aplicación de la neutrosofía como una herramienta innovadora para manejar la incertidumbre y la complejidad en la investigación de estos síndromes. La capacidad de la neutrosofía para tratar con datos ambiguos y fenómenos complejos podría facilitar un enfoque más flexible y adaptativo en la comprensión y tratamiento de estas condiciones, impulsando así avances significativos en el campo de la medicina genética y personalizada.

Referencias bibliográficas

1. Attallah A, Ardourel M, Gallazzini F, Lesne F, De Oliveira A, Togbé D, Briault S, Perche O. Lack of FMRP in the retina: Evidence of a retinal specific transcriptomic profile. *Exp Eye Res.* 2024 Jul 31;246:110015. <https://doi:10.1016/j.exer.2024.110015>.
2. Giua G, Strauss B, Lassalle O, Chavis P, Manzoni OJ. Adaptive group behavior of Fragile X mice in unfamiliar environments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024 Jul 27;135:111111. <https://doi:10.1016/j.pnpbp.2024.111111>.
3. Wojtyś ME, Kordykiewicz D, Wójcik J, Tomos P, Kostopanagiotou K. Consultations for Poland Syndrome: The Essentials for a Thoracic Surgeon. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jul 20;60(7):1178. <https://doi:10.3390/medicina60071178>.
4. Milojevic S, Ghosh A, Makevic V, Stojkovic M, Capovilla M, Tosti T, Budimirovic D, Protic D. Circadian Rhythm and Sleep Analyses in a Fruit Fly Model of Fragile X Syndrome Using a Video-Based Automated Behavioral Research System. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 20;25(14):7949. <https://doi:10.3390/ijms25147949>.
5. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2021 Apr;22(4):209-222. <https://doi:10.1038/s41583-021-00432-0>.
6. Choi JH, Marsal-García L, Peraldi E, Walters C, Huang Z, Gantois I, Sonenberg N. Early metformin treatment: An effective approach for targeting fragile X syndrome pathophysiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 Jul 30;121(31):e2407546121. <https://doi:10.1073/pnas.2407546121>.

7. Xue J, Zhu Y, Pan Y, Huang H, Wei L, Peng Y, et al. Strategic Implementation of Fragile X Carrier Screening in China: A Focused Pilot Study. *J Mol Diagn*. 2024 Jul 19:S1525-1578(24)00156-9. <https://doi:10.1016/j.jmoldx.2024.06.005>.
8. Bai SY, Zeng DY, Ouyang M, Zeng Y, Tan W, Xu L. Synaptic cell adhesion molecules contribute to the pathogenesis and progression of fragile X syndrome. *Front Cell Neurosci*. 2024 Jul 3;18:1393536. <https://doi:10.3389/fncel.2024.1393536>.
9. Marmesat Montes A, Cabal García A. Síndrome de Poland: A propósito de un caso [Poland syndrome: Presentation of a case]. *Semerger*. 2020 Jan-Feb;46(1):e7-e8. Spanish. <https://doi:10.1016/j.semerg.2019.10.004>.
10. Sharma CM, Kumar S, Meghwani MK, Agrawal RP. Poland syndrome. *Indian J Hum Genet*. 2014;20:82-4.
11. Urschel HC Jr. Poland's syndrome. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;10:393—403.
12. Lacorte D, Marsella M, Guerrini P. A case of Poland syndrome associated with dextroposition. *Ital J Pediatr*. 2010;36:21.
13. Tsotsokou G, Miliou A, Trompoukis G, Leontiadis LJ, Papatheodoropoulos C. Region-Related Differences in Short-Term Synaptic Plasticity and Synaptotagmin-7 in the Male and Female Hippocampus of a Rat Model of Fragile X Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 26;25(13):6975. <https://doi:10.3390/ijms25136975>.
14. Estupiñán-Ricardo J, Leyva-Vázquez M, Álvarez-Gómez S, Alfonso-Manzanet J, Velázquez-Soto O, Rodríguez—Guzmán A. La aplicación de la neutrosofía en las ciencias médicas: una revisión bibliográfica narrativa. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud* [Internet]. 2023 [citado 14 Feb 2024]; 34 Disponible en: <https://acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/2599>

15. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG. Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37
16. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46