

Síndrome de Potocki-Lupski: Una revisión narrativa bibliográfica.

Trabajo parcialmente presentado como trabajo fin de máster en septiembre de 2017 (no publicado)

Zaira Morales-Domínguez¹, Gloria Martín-Lepe², Pedro J. Pérez-Moreno¹

¹Departamento de Psicología Clínica y experimental de la Facultad de Educación, Psicología y Ciencias del Deporte de la Universidad de Huelva. Campus de "El Carmen". ²Centro de atención temprana del hospital San Juan de Dios de Sevilla. Sevilla.

Recibido: 5/2019 Aceptado: 6/2019

Morales-Domínguez Z, Martín-Lepe G, Pérez-Moreno PJ. Síndrome de Potocki-Lupski: Una revisión narrativa bibliográfica. *Vox Paediatr* 2019; 26:9-15

Resumen

Introducción: El síndrome de Potocki-Lupski es un síndrome genético raro provocado por una microduplicación en el cromosoma 17p11.2, cuyo origen en la mayor parte de casos descritos provienen de una mutación de novo. Se caracteriza por retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, problemas en la alimentación y en el sueño, sintomatología del espectro autista, hipotonía y anomalías congénitas. Un diagnóstico precoz facilitaría la implantación de terapias adecuadas a las características del síndrome. Debido a las consecuencias que se derivan de su sintomatología y al posible infradiagnóstico, por las pruebas genéticas que se utilizan habitualmente, surge el objetivo principal de este trabajo, conocer la información que hay de este síndrome en la actualidad en fuentes científicas (etiología, epidemiología, clínica y terapia), a la vez que dar visibilidad al mismo.

Material: 33 artículos después de realizar el cribado según las palabras claves y de inclusión.

Método: Revisión narrativa de literatura científica, empleando bases de datos de reconocido prestigio: Web of Science, Medline, Psycinfo, Scopus, ERIC. Se emplearon como palabras claves los términos en inglés y español.

Resultados: Muestran un campo de estudio reciente, relacionado sobre todo con la genética, en su mayor parte trabajos de caso único y referidos a la clínica.

Conclusiones: Dirigen a la necesidad de hacer estudios genéticos con las pruebas adecuadas cuando aparecen ciertos fenotipos y a plantear más investigaciones en relación a este síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Potocki-Lupski, cromosomopatía, enfermedades raras, revisión narrativa.

Abstract: Potocki-Lupski Syndrome: A literature narrative review.

Introduction: The Potocki-Lupski syndrome is a rare genetic syndrome caused by a microduplication on chromosome 17p11.2, whose origin in the major part of the cases described come from a novo mutation. It is characterized by developmental delay, intellectual disability, problems in diet and sleep, autism spectrum symptoms, hypotonia and congenital anomalies. An early diagnosis would facilitate the implementation of appropriate therapies to the characteristics of the syndrome. Because the con-

sequences that derived from its symptomology and the possible underdiagnoses, by the genetic tests that are commonly used, the main objective of this work arises, to know the information that there is of this syndrome at present in scientific sources (etiology, epidemiology, clinical and intervention), while at the same time giving visibility to it.

- Material:** 33 articles after performing the screening according to the keywords and inclusion
- Method:** Narrative review of scientific literature, using databases of recognized prestige: Web of Science, Medline, Psycinfo, Scopus, ERIC. The terms in English and Spanish were used as keywords.
- Results:** The results show a recent field of study, related mainly to genetics, being the most part single-case and clinic-related studies.
- Conclusion:** The conclusion to the need to carry out genetic studies with the appropriate tests when certain phenotypes appear and to propose more research in relation to this syndrome
- Key words:** Potocki-Lupski syndrome, Chromosomopathy, rare diseases, narative review.

Introducción

El síndrome de Potocki-Lupski (PTLS) está considerado una enfermedad rara, entendiendo ésta según los estándares europeos (Orphanet, FEDER) como menos de un caso por cada 2.000 ciudadanos. En concreto, se estima que hay un caso de PTLS por cada 20.000/25.000 personas¹⁻⁴, aunque se alude a la posibilidad de un infradiagnóstico por las limitaciones en las pruebas de identificación y diagnóstico⁵. El PTLS se referencia en diferentes clasificaciones internacionales (Tabla 1), apareciendo en la clasificación internacional de enfermedades CIE 10 con el código Q92.3.

El reconocimiento del PTLS como tal no es muy lejano en el tiempo. La doctora Lupski, que investiga desde 1990 sobre la deleción 17p11.2, desarrolló un modelo molecular para síndromes de microdeleción. En el año 2000, los doctores Potocki y Lupski, junto a su equipo, hallaron un mecanismo molecular específico para la duplicación 17p11. En un primer artículo se presentaron la revisión de

siete casos, no relacionados entre sí, en los que se había observado la duplicación 17p11.2⁵. En esta primera aproximación al PTLS se exponían los principales hallazgos genéticos encontrados, así como las características clínicas observadas en los participantes del estudio. No fue hasta el 2007, cuando otro estudio amplió la información conocida⁶, revelando la posibilidad de nuevas alteraciones médicas y neuroconductuales propias del síndrome, que podrían pasar desapercibidas durante los primeros años de vida. Posteriormente, diferentes grupos de investigación han analizado nuevos casos diagnosticados y han llevado a cabo estudios con ratones en laboratorios, tratando de definir el fenotipo característico de este nuevo síndrome asociado al cromosoma 17p11.2. Los datos referidos en los estudios de casos apuntan hacia una sintomatología común de retraso en el desarrollo: hipotonía, falta de crecimiento, retraso mental y anomalías congénitas^{3,6}.

El síndrome está catalogado dentro de las enfermedades genéticas y es causado por una duplicación en el cromosoma 17 (17p11.2), sin que existan de momento pruebas que determinen el origen consanguíneo de dicha duplicación⁶. En la mayoría de los casos diagnosticados el tamaño de la duplicación suele ser reducido, 3.7 Mb aproximadamente^{6,7}, lo que dificulta el diagnóstico temprano del síndrome debido a que las microduplicaciones no se identifican con las medidas genéticas usadas habitualmente en los centros hospitalarios.

Pruebas que permiten la identificación de las pequeñas duplicaciones y deleciones cromosómicas son las técnicas de microarray CGH (matriz de análisis por hibridación genómica comparativa) o la técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA)^{6,8-10}. A pesar de haberse identificado diversos genes en la duplicación de casos diagnosticados con el síndrome, algunos estudios señalan al gen *RAI1* (del inglés *Retinoic Acid Induced 1*) como principal responsable de la aparición del PTLS¹¹.

En relación a la prevalencia del síndrome, se han hallado pocos datos tanto a nivel general como en población

Tabla 1. Códigos referidos al síndrome de Potocki-Lupski en distintos sistemas de clasificación.

Sistemas de clasificación	Códigos
CIE-10	Q92.3
ORPHA ^a	1713
OMIM	610883
UMLS	C2931246
MeSH	C536578
GARD	10145

Nota: CIE-10 = sistema de clasificación internacional de enfermedades, en su décima edición; ORPHA = código numérico de Orphanet, recurso para el conocimiento y difusión de las enfermedades raras; OMIM = *online mendelian inheritance in man*; UMLS = sistema de lenguaje médico unificado; MeSH = medical subject headings, descriptor en base de datos Medline; GARD = centro de información sobre enfermedades genéticas y raras (Gaithersburg).

^a Síndrome de microduplicación 17p11.2 o trisomía 17p11.2.

española en particular. En portales de información como FEDER, Rare Commons, INE o enfermedades-raras, no se encuentran datos sobre la incidencia de esta enfermedad en España. Se puede mencionar, según la información ofrecida por la asociación de padres y madres de niños diagnosticados en España con PTLs, que en octubre de 2018 son veintinueve familias las que habían establecido contacto con ellos, padres de 13 varones y 16 mujeres diagnosticados con dicho síndrome. En la Tabla 2 se presenta información sobre sexo, edad y lugar de residencia.

El principal objetivo de este trabajo es conocer la información que hay de este síndrome en la actualidad en fuentes científicas, sobre etiología, epidemiología, clínica e intervención, así como comprobar la posibilidad de infradiagnóstico, a la vez que dar visibilidad al mismo.

Material y método

Se realizó una revisión bibliográfica de los trabajos que trataban sobre PTLs durante los meses de enero y febrero de 2019 en las bases de datos CSIC, Dialnet, Scielo, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Medline, PsycINFO, Scopus y WOS. No se puso límite en cuanto a la fecha de publicación de los trabajos incluidos ni en cuanto al tipo de estudio. Los límites se establecieron en cuanto a los idiomas, el tipo de población, las bases de datos y las palabras claves tenidos en cuenta. Las palabras claves en español fueron: Potocki-Lupski, etiología, epidemiología, clínica y tratamiento; en inglés: Potoki-Lupski, *epidemiology, etiology, clinical e intervention*. Se utilizó como criterios de inclusión: (1) infancia (Child*), (2) escritos en inglés o español.

Tabla 2. Resumen de datos de los casos diagnosticados en España con el PTLs.

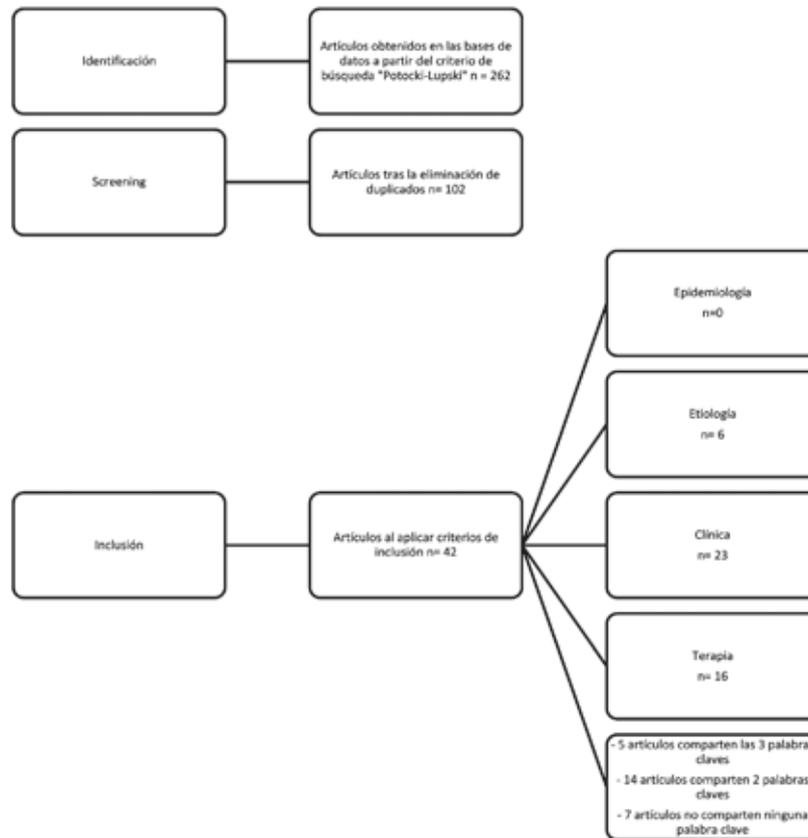
Casos	Sexo	Edad (años)	Lugar de residencia
1	H	24	Sevilla
2	M	22	Barcelona
3	M	14	Sevilla
4	H	13	Madrid
5	H	11	Menorca
6	H	11	Madrid
7	M	11	Palma de Mallorca
8	M	11	Sevilla
9	M	9	Valencia
10	H	9	Zamora
11	H	9	Logroño
12	H	8	Alicante
13	H	8	Cataluña
14	M	6	Madrid
15	M	6	Madrid
16	H	6	Cartagena
17	H	6	Sevilla
18	M	5	Zaragoza
19	M	5	Barcelona
20	H	3	Bilbao
21	M	3	Valladolid
22	M	3	Sevilla
23	M	3	Valencia
24	M	3	Fuengirola
25	M	2	Sevilla
26	M	2	Córdoba
27	H	2	Córdoba
28	M	2	Palencia
29	H	20 meses	Madrid

Nota: datos referidos por la asociación de padres y madres de niños diagnosticados en España con el síndrome Potocki-Lupski, en mayo de 2017.

Tabla 3. Títulos de los trabajos para el análisis

1. A New Patient with Potocki-Lupski Syndrome: A Literature Review.
2. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison.
3. RAI1 Overexpression Promotes Altered Circadian Gene Expression and Dyssomnia in Potocki-Lupski Syndrome.
4. Duplication 17p11.2 (Potocki-Lupski syndrome) in a child with developmental delay.
5. Potocki-Shaffer syndrome in a child without intellectual disability-The role of PHF21A in cognitive function.
6. Nonrecurrent 17p11.2p12 Rearrangement Events that Result in Two Concomitant Genomic Disorders: The PMP22-RAI1 Contiguous Gene Duplication Syndrome.
7. Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment.
8. Copy number loss upstream of RAI1 uncovers gene expression regulatory region that may impact Potocki-Lupski syndrome diagnosis.
9. 17p11.2 and Xq28 duplication detected in a girl diagnosed with Potocki-Lupski syndrome.
10. Inherited dup(17)(p11.2p11.2): Expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome.
11. Array-based comparative genomic hybridization in 190 Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability: a single tertiary care university center study.
12. Stress and Well-Being Among Parents of Children with Potocki-Lupski Syndrome.
13. Clinical and cytogenetic features of a Potocki-Lupski syndrome with the shortest 0.25 Mb microduplication in 17p11.2 including RAI1.
14. Prenatal diagnosis of Potocki-Lupski syndrome in a fetus with hypoplastic left heart and aberrant right subclavian artery.
15. Reciprocal deletion and duplication of 17p11.2-11.2: Korean patients with Smith-Magenis syndrome and Potocki-Lupski syndrome.
16. Searching for Potocki-Lupski syndrome phenotype: a patient with language impairment and no autism.
17. Definition of a critical genetic interval related to kidney abnormalities in the Potocki-Lupski syndrome.
18. Screening of congenital heart disease patients using multiplex ligation-dependent probe amplification: Early diagnosis of syndromic patients.
19. Cardiovascular findings in duplication 17p11.2.
20. Potocki-Lupski syndrome: a microduplication syndrome associated with oropharyngeal dysphagia and failure to thrive.
21. The severe end of the spectrum: Hypoplastic left heart in Potocki-Lupski syndrome.
22. Potocki-Lupski syndrome: an inherited dup(17)(p11.2p11.2) with hypoplastic left heart.
23. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLs.
24. Cognitive and Behavioral Characterization of the Potocki-Lupski Syndrome (Duplication 17p11.2).
25. High resolution SNP based microarray mapping of mosaic supernumerary marker chromosomes 13 and 17: Delineating novel loci for apraxia
26. The clinical spectrum associated with a chromosome 17 short arm proximal duplication (dup 17p11.2) in three patients.
27. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype.
28. Central sleep apnea in children: experience at a single center. Sleep Medicine.
29. Chromosomal microarray in a highly consanguineous population: diagnostic yield, utility of regions of homozygosity, and novel mutations.
30. Autism spectrum disorders: The quest for genetic syndromes.
31. Potocki-Lupski syndrome mimicking a connective tissue disorder.
32. Frequency of nonallelic homologous recombination is correlated with length of homology: evidence that ectopic synapsis precedes ectopic crossing-over.
33. Anesthesia in Potocki-Lupski syndrome.

Figura 1. Flujograma de la revisión bibliográfica.



Tras la lectura de los mismos se excluyen de la revisión 9 artículos por no tratar propiamente del PTLs o por ser estudios hechos con población de ratones. Finalmente quedan 33 trabajos cuyos títulos aparecen en la Tabla 3.

Resultados

Los datos ofrecen, de manera general, un campo de estudio bastante reciente, muchos de ellos (un 21.1%) trabajados desde la genética^{6,12-17}. Así mismo, una tercera parte de los estudios realizados (un 36.4%) están basados en estudios de casos únicos^{2,4,11,12, 16,18-24}. Por otra parte, la técnica de diagnóstico más eficaz, ya que se trata de una microduplicación en la mayor parte de los casos de 3,5 Mb o incluso de menor tamaño, es la matriz de análisis por hibridación genómica comparativa (CGH)^{2,3,11,16,18,19,21,23,25-29}. Y, excepto en dos de los estudios^{12,16}, las duplicaciones 17p11.2 son de novo.

La sintomatología más frecuentemente hallada, si bien cada síntoma no está presente en todos los casos ni con la misma intensidad, puede estructurarse en diferentes áreas. En primer lugar hay diversos autores que identifican rasgos fisonómicos diferenciadores, característicos del síndrome. Estos consisten en rasgos faciales dismórficos como por ejemplo cara triangular, frente ancha, sonrisa asimétrica o puente nasal estrecho ^{6,18-21,26}.

En cuanto al desarrollo, se han detectado varias anomalías, como hipotonía^{6,16,18,26,27}, retraso a nivel madurativo^{6,16-19,26,27}, o retraso intelectual^{3,6,11,18,19,21,29}, ya sean de manera aislada o combinados entre sí. Asimismo, se describen dificultades en la comunicación, retraso y problemas en el lenguaje^{6,11,17-20,24,32}. Por otra parte, se dan diversas dificultades fisiológicas, como por ejemplo problemas asociados al sueño^{6,18,30,31} o dificultades en la alimentación^{6,16,17,27}. También se dan alteraciones de diferentes órganos, como problemas del corazón^{2,6,9,17,18,21,28,33}, anomalías renales^{6,8,17,21}, y anomalías del sistema nervioso periférico y central en casos de combinación de las duplicaciones de los genes *RAI1-PMP22*^{6,17}. En ocasiones se ha detectado hipotiroidismo^{18,28}.

Por último, es preciso señalar diversos síntomas relacionados con criterios para el diagnóstico de trastorno del espectro autista^{3,6,18,26}, si bien estos síntomas no se han presentado en todos los casos^{11,19,20,21,24,32,34}. En otras referencias se han encontrado dificultades sociales^{6,11,19} y alteraciones del comportamiento^{3,13,17,18,20,24,26}.

Discusión

Tras el análisis, la mayoría de los trabajos hallados sobre PTLs versan sobre la clínica, no encontrándose datos sobre la epidemiología. Con respecto a la producción cientí-

fica, Estados Unidos es el país que más publica, con diferencia respecto al resto. En España, los resultados indican que es un tema por el que aún los/as investigadores/as no muestran un elevado interés, habiéndose detectado en esta revisión únicamente dos trabajos realizados por parte de investigadores españoles^{2,4}.

Los estudios, principalmente de caso único, informan de la clínica del síndrome describiendo una amplia variedad de sintomatología, que suelen incluir retraso madurativo y retraso intelectual en diversos grados, anomalías en órganos (corazón, riñón), alteraciones conductuales a distinto nivel, dificultades en el sueño y en la alimentación, dificultades en el lenguaje con distinta intensidad, rasgos dismórficos (con amplia variedad en su nivel de expresión), y problemas conductuales diversos (a nivel social, en ocasiones referidos a comportamientos del espectro autista, a nivel disruptivo, hiperactividad). Sólo hallando un estudio que evalúa la calidad de vida y funcionamiento familiar³⁵. No se han localizado estudios que describan terapias específicas para este síndrome.

Por toda la sintomatología descrita y por la importancia que tendría el diagnóstico precoz para poder realizar terapias acordes a la misma, con las consiguientes ventajas para la mejora del menor y la calidad de vida de sus familias, se apela a la implantación de pruebas diagnósticas genéticas para micro-mutaciones en los centros hospitalarios, así como a la necesidad de hacer estudios tanto a nivel epidemiológico como de intervención a los menores con PTLs y a sus familias. Asimismo, que se proporcione información sobre la asociación del “Síndrome de Potocki-Lupski” en España a los familiares de pacientes puede redundar en una optimización de los cuidados.

Bibliografía

- 1.- Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Neurodev Disord*. 2018; 10:633-649.
- 2.- Bravo C, Gamez F, Perez R, Aguaron A, De Leon-Luis J. Prenatal diagnosis of Potocki-Lupski syndrome in a fetus with hypoplastic left heart and aberrant right subclavian artery. *J Perinatol*. 2013; 33:394-396.
- 3.- Treadwell-Deering DE, Powell MP, Potocki L. Cognitive and behavioral characterization of the Potocki-Lupski syndrome (duplication 17p11.2). *J Dev Behav Pediatr*. 2010; 31:137-143.
- 4.- Fernandez Urbon A, Acosta Flores V, Revilla Calavia A. Anesthesia in Potocki-Lupski syndrome. *Anest en el Sindr Potocki-Lupski*. 2016; 63:548-549
- 5.- Potocki L, Chen K-S, Park S-S, et al. Molecular mechanism for duplication 17p11.2— the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet*. 2000; 24:84-87.
- 6.- Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet*. 2007; 80:633-649.
- 7.- Zhang F, Potocki L, Sampson JB, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLs. *Am J Hum Genet*. 2010; 86:462-470.
- 8.- Goh ES-Y, Perez IC, Canales CP, et al. Definition of a critical genetic interval related to kidney abnormalities in the Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A:1579-1588.
- 9.- Sørensen KM, El-Segaier M, Fernlund E, et al. Screening of congenital heart disease patients using multiplex ligation-dependent probe amplification: Early diagnosis of syndromic patients. *Am J Med Genet Part A*. 2012; 158A:720-725.
- 10.- Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17:182-192.
- 11.- Lee CG, Park SJ, Yun JN, Yim SY, Sohn YB. Reciprocal deletion and duplication of 17p11.2-11.2: Korean patients with Smith-Magenis syndrome and Potocki-Lupski syndrome. *J Korean Med Sci*. 2012; 27:1586-90.
- 12.- Alaimo JT, Mullegama SV, Thomas MA, Elsea SH. Copy number loss upstream of RAI1 uncovers gene expression regulatory region that may impact Potocki-Lupski syndrome diagnosis. *Mol Cytogenet*. 2015; 8:75.
- 13.- Barnett ChP, Bregje WB. Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment. *J Med Genet*. 2015; 52: 719-29.
- 14.- Kogan JM, Miller E, Ware SM. High resolution SNP based microarray mapping of mosaic supernumerary marker chromosomes 13 and 17: Delineating novel loci for apraxia. *Am J Med Genet Part A*. 2009; 149A:887-893.
- 15.- Liu P, Lacaria M, Zhang F, Withers M, Hastings PJ, Lupski JR. Frequency of nonallelic homologous recombination is correlated with length of homology: evidence that ectopic synapsis precedes ectopic crossing-over. *Am J Hum Genet*. 2011; 89:580-8.
- 16.- Magoulas P.L., Liu P., Gelowani V., Soler-Alfonso C., Kivuva E.C., Lupski J.R., Potocki L. Inherited dup(17)(p11.2p11.2): expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2014; 164A:500-504.
- 17.- Yuan B, Harel T, Gu S, Liu P, Burglen L, Chantot-Bastaraud S, et al. Nonrecurrent 17p11.2p12 Rearrangement Events that Result in Two Concomitant Genomic Disorders: The PMP22-RAI1 Contiguous Gene Duplication Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2015; 97:691-707.

- 18.- Martin J, Knight SJ, Sharp AJ, Eichler EE, Hurst J, Kini U. Potocki-Lupski syndrome mimicking a connective tissue disorder. *Clin Dysmorphol*. 2008; 17:211-3.
- 19.- Lee CG, Park SJ, Yim SY, Sohn YB. Clinical and cytogenetic features of a Potocki-Lupski syndrome with the shortest 0.25 Mb microduplication in 17p11.2 including RAI1. *Brain Dev*. 2013; 35: 681-5.
- 20.- McCool C, Spinks Franklin A, Noroski LM, Potocki L. Potocki-Shaffer syndrome in a child without intellectual disability—The role of PHF21A in cognitive function. *Am J Med Genet Part A*. 2017; 173A: 716– 720.
- 21.- Sanchez-Valle A, Pierpont ME, Potocki L. The severe end of the spectrum: Hypoplastic left heart in Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A:363-6.
- 22.- Praticò AD, Falsaperla R, Rizzo R, Ruggieri M, Verrotti A, Pavone P. A New Patient with Potocki-Lupski Syndrome: A Literature Review. *J Pediatr Genet*. 2017; 7:29-34.
- 23.- Shuib S, Saa'id NN, Zakaria Z, Ismail J, Abdul Lati'ff Z. Duplication 17p11.2 (Potocki-Lupski syndrome) in a child with developmental delay. *Malays J Pathol*. 2017; 39:77-81.
- 24.- Sumathipala DS, Mandawala EN, Sumanasena SP, Dissanayake VH. 17p11.2 and Xq28 duplication detected in a girl diagnosed with Potocki-Lupski syndrome. *BMC Res Notes*. 2015; 8:506.
- 25.- Alabdullatif MA, Al Dhaibani MA, Khassawneh MY, El-Hattab AW. Chromosomal microarray in a highly consanguineous population: diagnostic yield, utility of regions of homozygosity, and novel mutations. *Clin Genet*; 2017; 91:616-622.
- 26.- Doco Fenzy M, Holder Espinasse M, Bieth E, Magdeleine C, Vincent MC, Khoury M, Andrieux J, Zhang F, et. Al. The clinical spectrum associated with a chromosome 17 short arm proximal duplication (dup 17p11.2) in three patients. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A:917–924.
- 27.- Soler-Alfonso C, Motil KJ, Turk CL, Robbins-Furman P, Friedman EM, Zhang F, Lupski JR, et al. Potocki-Lupski syndrome: a microduplication syndrome associated with oropharyngeal dysphagia and failure to thrive. *J Pediatr*. 2010; 158:655-659.
- 28.- Yusupov R, Roberts AE, Lacro RV, Sandstrom M, Ligon AH. Potocki-Lupski syndrome: an inherited dup(17)(p11.2p11.2) with hypoplastic left heart. *Am J Med Genet Part A*. 2011; 155:367–371.
- 29.- Lee CG, Park SJ, Yun JN, Ko JM, Kim HJ, Yim SY, Sohn YB. Array-based comparative genomic hybridization in 190 Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability: a single tertiary care university center study. *Yonsei Med J*. 2013; 54:1463-70.
- 30.- Mullegama SV, Alaimo JT, Fountain MD, Burns B, Ballog AH, Chen L, Elsea Sh. RAI1 Overexpression Promotes Altered Circadian Gene Expression and Dyssomnia in Potocki-Lupski Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2017; 6:155-164.
- 31.- Felix O, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Zerah M, Puget S, Cormier-Daire V, Baujat G, et al. Central sleep apnea in children: experience at a single center. *Sleep Med*. 2016; 25: 24-28
- 32.- Gulhan Ercan-Sencicek A, Davis Wright NR, Frost SJ, Fulbright RK, Felsenfeld S, Hart L, Landi N, et al. Searching for Potocki-Lupski syndrome phenotype: a patient with language impairment and no autism. *Brain Dev*. 2011; 34:700-3.
- 33.- Jefferies JL, Pignatelli RH, Martinez HR, Robbins-Furman PJ, Liu P, Gu W, Lupski JR, Potocki L. Cardiovascular findings in duplication 17p11.2 syndrome. *Genet Med*. 2011; 14(1):90-4.
- 34.- Zafeiriou DI, Ververi A, Dafoulis V, Kalyva E, Vargiami E. Autism Spectrum Disorders: The Quest for Genetic Syndromes. *Am J Med Genet Part B*. 2013; 162B:327–366
- 35.- Carter RD, Raia M, Ewing-Cobbs L, Gambello MJ, Hashmi SS, Peterson SK, Robbins-Furman PJ, Potocki L. Stress and Well-Being Among Parents of Children with Potocki-Lupski Syndrome. *J Genet Couns*. 2013; 22:633-642.