

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i4.2329>

Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso

Wolf-Hirschhorn syndrome and pigment vascular phacomatosis: coincidence or association? Case report.

Sofía Sarai González García, Rodrigo Lomelí Valdez, Lorena Sofía Martínez García, Verónica Méndez García, María de la Luz Orozco Covarrubias

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una cromosopatía que se produce por una deleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Se caracteriza por facies en "casco de guerrero griego", retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso global del neurodesarrollo, epilepsia y alteraciones cardíacas. La facomatosis pigmento vascular (FPV) es un síndrome caracterizado por la asociación de malformaciones vasculares capilares y lesiones melanocíticas cutáneas congénitas con o sin alteraciones sistémicas.

CASO CLÍNICO: Recién nacido femenino de 37 semanas de gestación, que nació por cesárea por restricción de crecimiento intrauterino tipo I y pérdida de bienestar fetal. Se realizó el diagnóstico prenatal de SWH mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) y al nacimiento mediante hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH). Al nacimiento se corroboró la restricción de crecimiento intrauterino (menor al percentil 3), facies característica, alteraciones cardíacas y neurológicas y la presencia de melanocitosis dérmica y malformaciones vasculares capilares cutáneas.

CONCLUSIÓN: Se documenta por primera vez la presencia de SWH y de FPV en una paciente. El estudio genético en síndromes complejos es fundamental para entender su etiopatogenia.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Wolf-Hirschhorn, facomatosis pigmento vascular.

Abstract

BACKGROUND: Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a chromosomal disorder caused by a deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). It is characterized by the presence of "Greek warrior helmet" facies, intrauterine growth retardation and postnatal stages, delayed psychomotor development, epilepsy, and cardiac abnormalities. Pigmentovascular phacomatosis (FPV) is a syndrome characterized by the association of capillary vascular malformations and congenital cutaneous pigmentary abnormalities.

CLINICAL CASE: A 37-weeks female newborn, obtained by cesarean section due to intrauterine growth restriction type I and loss of fetal well-being. Prenatal diagnosis of WHS was performed by multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) technique and fluorescence in situ hybridization (FISH) at birth. Intrauterine growth restriction was confirmed at birth (weight below the 3rd percentile), characteristic facies, cyanogenic cardiopathy, encephalogram and neuroimaging alterations and unexpectedly aberrant Mongolian spot and cutaneous capillary malformations.

CONCLUSIÓN: Presence of WHS and phacomatosis pigmentovascularis in the same patient is documented for the first time. The genetic study in complex syndromes is essential to understand its etiopathogenesis.

KEYWORDS: Wolf-Hirschhorn syndrome, phacomatosis pigmentovascularis.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Recibido: 29 de junio del 2021

Aceptado: 2 de abril del 2024

Correspondencia

Sofía Sarai González García
sofigonzalezgr@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

González-García SS, Lomelí-Valdez R, Martínez-García LS, Méndez-García V, Orozco-Covarrubias ML. Síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular: ¿coincidencia o asociación? Reporte de caso. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (4): 294-300.

ANTECEDENTES

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una cromosopatía causada por una deleción parcial en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Por esta razón se considera un síndrome de genes contiguos.² La región crítica denominada *WHSCR* está afectada e involucra 3 genes: *WHSC1*, *WHSC2* (que regulan el desarrollo óseo) y *LETM1* (asociado al desarrollo de convulsiones).² El SWH fue descrito en 1961 por Cooper y Hirschhorn³ y en 1965 Wolf *et al.*⁴ confirmó la existencia de la primera deleción parcial en humanos.⁵ Su incidencia es de 1/50.000 - 1/20.000 nacimientos, con predominio en el sexo femenino (2:1). Las diferencias en la prevalencia de este síndrome en diferentes países nos permiten afirmar que es un síndrome infradiagnosticado.^{1,6}

La pérdida de material genético produce un espectro amplio de manifestaciones clínicas las cuales han correlacionado con la longitud de la deleción, aunque se ha descrito también heterogeneidad clínica.²

El fenotipo característico consiste en microcefalia con facies en: “casco de guerrero griego” con una frente ancha con una glabella prominente que se continua con un puente nasal prominente, hipertelorismo, exoftalmia, micrognatia, boca con comisuras labiales invertidas; asociado a retraso grave del crecimiento intrauterino y postnatal, trastornos del neurodesarrollo y epilepsia.^{1,2}

En el ultrasonido prenatal se observan hallazgos característicos de SWH como la restricción de crecimiento intrauterino grave, características faciales como ausencia o hipoplasia del hueso nasal⁷ y malformaciones fetales mayores como ectopia renal, defectos cardiacos complejos, anomalías cerebrales y en ocasiones labio y paladar hendido.⁸

La confirmación diagnóstica se realiza mediante detección de la deleción por medio de cariotipo en bandas en el 40-50% de los casos.⁹ Las técnicas que ofrecen mayor sensibilidad son FISH y el análisis por microarreglos cromosómicos con una sensibilidad del 95-99%, las cuales comparan la magnitud de la deleción con el fenotipo; sin embargo, tienen como limitante la heterogeneidad clínica que presenta este síndrome.⁹ Otra forma de realizar el diagnóstico es mediante el análisis genético de regiones subteloméricas por medio de MLPA.⁹

La deleción del gen *WHSCR1* en el cromosoma 4p16.3 puede ser una deleción de *novó* (50-60% de los casos), o una translocación no equilibrada con deleción en 4p y una trisomía parcial de un brazo cromosómico distinto en el 40-50% de los pacientes de los cuales alrededor del 15% son heredadas de un progenitor balanceado, por lo que se requiere estudio citogenético de los padres idealmente con FISH para detectar translocaciones crípticas.¹⁰

La facomatosis pigmento vascular (FPV) es un síndrome caracterizado por la asociación de malformaciones vasculares capilares y lesiones melanocíticas cutáneas congénitas con o sin alteraciones sistémicas. La FPV es esporádica y predomina en el sexo femenino. Actualmente se han descrito alrededor de 250 casos en la literatura mundial. En el Instituto Nacional de Pediatría la incidencia calculada es de 7.9 por 100 000 pacientes pediátricos y de 88 por 100 000 pacientes dermatológicos pediátricos.¹¹ La clasificación de la FPV se basa en la lesión melanocítica cutánea que se asocia con la malformación vascular capilar; Happle la divide en cuatro tipos: FPV cesioflámea (mancha en vino de oporto, *nevus flammeus* o *nevus cesius* + melanosis dérmica) la más frecuente (75%); FPV espilorósea, 10% de los casos (malformación capilar rosada + nevo spilus); FPV cesiomar mórea, 10% de los casos (malformación capilar

tipo telangiectásica congénita + melanosis dérmica) y FPV no clasificadas, +/- 5% de los casos (todas las combinaciones posibles de una malformación vascular capilar con una alteración pigmentaria cutánea como nevo anémico, nevo epidérmico, manchas café con leche, etc.²³ Las alteraciones extra cutáneas más frecuentes son: melanocitosis ocular (60%), hipertrofia de extremidades (57%), anomalías en neuroimagen (35%), glaucoma (31%) y convulsiones (19%). El diagnóstico es clínico.¹² La mayoría de los casos se han descrito en Japón, México y Argentina.¹³

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn y facomatosis pigmento vascular, no encontramos esta asociación descrita previamente en la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino con los siguientes antecedentes: Madre de 24 años, sana, hemotipo O positivo, sin antecedentes personales patológicos de relevancia. Producto del segundo embarazo intrauterino, aborto espontáneo previo. Control prenatal desde el primer trimestre de embarazo. Ultrasonido del segundo trimestre restricción del crecimiento intrauterino tipo 1 (<percentil 3). Nacida a término por vía abdominal a las 37 semanas de gestación, por retraso en el crecimiento intrauterino y estado fetal no tranquilizador. Peso 1810 g (-3.7 Z), talla 43 cm (-3.3 Z), perímetro cefálico 32 cm (-2.4 Z). Apgar 8-9-9, Silverman Anderson 0-3-5. Se realizó reanimación neonatal avanzada, requirió ventilación mecánica asistida durante 7 días.

A la exploración física paciente hipoactiva, cráneo dolicocefalo, fontanela anterior normotensa de 2 x 2.5 cm, facies con glabella prominente, mancha salmón en región frontal, cejas escasas y en forma de arco, hipertelorismo, proptosis ocular, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal ancho y aplanado, falta de proyección de pirámide nasal, paladar íntegro,

micrognatia (**Figura 1**), precordio rítmico, hiperdinámico con soplo holosistólico grado III,



Figura 1. A) Paciente de 30 días de vida extrauterina. Facies con glabella prominente, mancha salmón frontal medial, cejas escasas en forma de arco, hipertelorismo, proptosis ocular, puente nasal ancho y aplanado, falta de proyección de pirámide nasal y comisuras deprimidas. **B)** Paciente con posición de opistótonos, cráneo dolicocefalo, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, clinodactilia y livedo reticularis en tórax anterior.

paraesternal izquierdo, predominante en región infraclavicular derecha, con desdoblamiento del segundo ruido pulmonar. Abdomen sin visceromegalias. Genitales externos femeninos, ano permeable, raquis íntegro, miembros superiores e inferiores íntegros, separación amplia entre primer y segundo orjejo de ambas extremidades inferiores. En la exploración neurológica destacó reflejo de prensión palmo-plantar disminuido al igual que glabellar y mentoniano, resto de reflejos de estiramiento muscular en extremidades +/-++++, ligera posición de opistótonos, sin movimientos anormales. En la exploración dermatológica se encontró dermatosis diseminada a tronco, extremidades superiores e inferiores caracterizada por manchas de coloración azul-grisácea de formas y disposición aberrantes, con superposición en algunas áreas con manchas en vino de oporto. **Figura 2)**

Estudios de laboratorio en parámetros normales. Radiografía toracoabdominal con cardiomegalia ICT 0.6. Ultrasonido abdominal con ectasia piélica del riñón izquierdo y quistes anexiales bilaterales, de 7.8x9.8x11 mm y 12x11x13 mm, respectivamente. Estudio electroencefalográfico



Figura 2. Dermatitis diseminada a tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Note la presencia de manchas de coloración azul-grisácea y manchas en vino de oporto de formas y disposición aberrantes, así como la superposición en algunas áreas de la melanocitosis dérmica con las malformaciones vasculares capilares.

en reposo con vigilia anormal por disfunción cortico-subcortical generalizada. Resonancia magnética cerebral con imágenes quísticas periventriculares bilaterales de 4-7 mm de diámetro, atrofia cortico-subcortical, adelgazamiento del cuerpo calloso (**Figura 3A**) y asimetría ventricular (**Figura 3B**). Ecocardiograma con comunicación interauricular *ostium secundum* de 7.3 por 10 mm con flujo de izquierda a derecha, hipertensión arterial pulmonar moderada 48 mmHg, hiperflujo de válvula pulmonar de 30-35 mmHg, dilatación de cavidades derechas, FEVI del 68%.

Se realizó estudio genético prenatal por medio de MLPA detectando microdelección en 4p16.3 compatible con Síndrome de Wolf-Hirschhorn y se confirmaron los hallazgos al nacimiento mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Para evaluar riesgo de recurrencia, se realizó cariotipo a ambos progenitores con FISH con resultados normales.

Durante su estancia hospitalaria presentó alteraciones en la succión-deglución además de reflujo gastroesofágico que respondió a tratamiento farmacológico procinético. Se egresó con un peso de 3,000 g. con citas de seguimiento a genética, neurología, cardiología, urología, oftalmología pediátrica, audiología, rehabilitación y dermatología. A los ocho meses de edad presentó crisis de ausencia, por lo que se inició tratamiento con valproato de magnesio hasta la actualidad con adecuado control. Se otorgó estimulación sensorial múltiple y propioceptiva, terapia física e intervención temprana del lenguaje.

DISCUSIÓN

El SWH es una enfermedad poco frecuente, debido al su reconocimiento de las personas afectadas a nivel mundial.¹⁴ La prevalencia es mayor en el sexo femenino con una media de edad al diagnóstico de 14,34 meses (15 días-60 meses), edad gestacional media de $36 \pm 2,56$

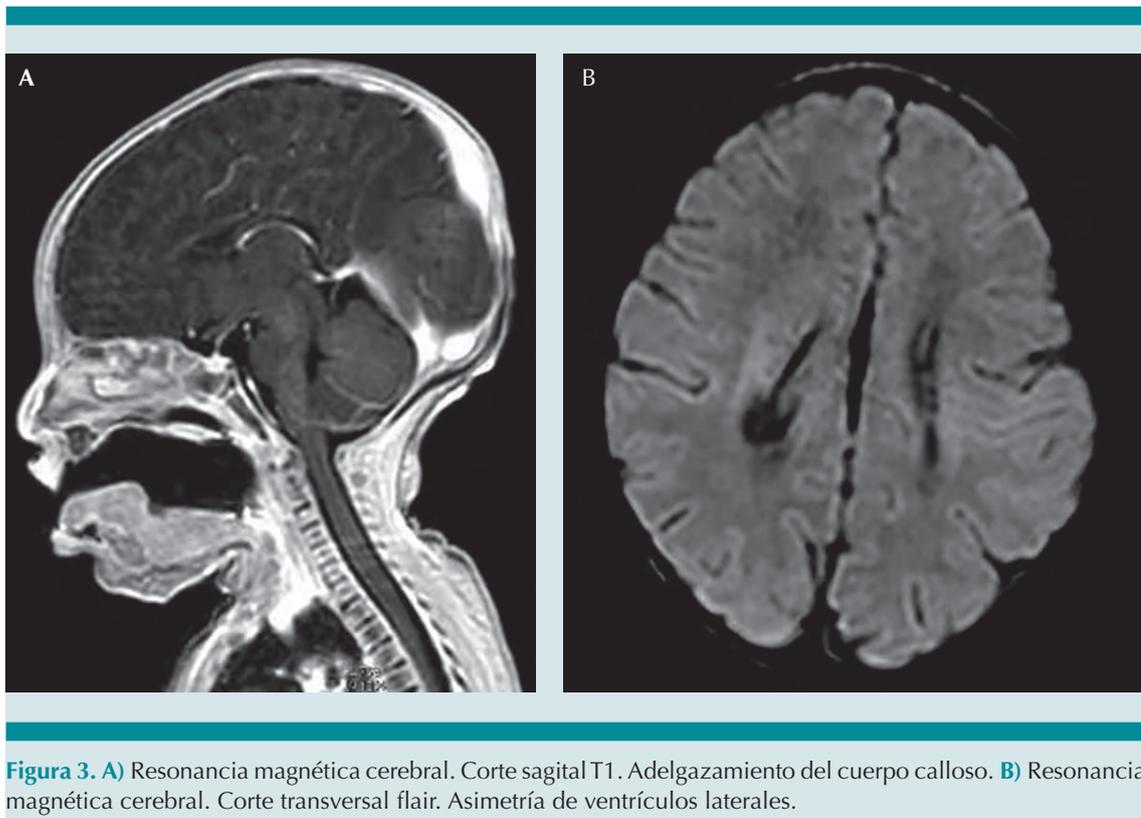


Figura 3. A) Resonancia magnética cerebral. Corte sagital T1. Adelgazamiento del cuerpo calloso. **B)** Resonancia magnética cerebral. Corte transversal flair. Asimetría de ventrículos laterales.

semanas, peso medio al nacimiento de 1.936 ± 592 g, y perímetro cefálico medio de $30,67 \pm 3,13$ cm.¹

Las alteraciones genéticas son causa de restricción del crecimiento intrauterino y puede ser el único signo ecográfico de alteraciones genéticas como el SWH.^{15,7} El 90% de los pacientes con SWH presentan alteraciones neurológicas, 80% con afectación estructural con adelgazamiento del cuerpo calloso, asimetría de ventrículos laterales y quistes periventriculares encontrados en nuestro caso.¹ Los hallazgos electroencefalográficos distintivos son los complejos mal definidos, ondas de elementos lentos y agudos en ráfagas largas y polipuntas.¹⁶ En el 90% de los pacientes con SWH se presentan crisis clónicas unilaterales, tónicas o tónico-clónicas generalizadas de hasta 15 minutos de duración.

Se manifiestan entre 3 y 23 meses de edad con un pico de incidencia a los 12 meses de edad. El tratamiento de elección es el valproato de sodio en monoterapia.¹⁷ Las cardiopatías congénitas se presentan en el 50%. La más frecuente es la comunicación interauricular (27%), seguida de estenosis pulmonar.⁹ Las dificultades para la alimentación se asocian a hipotonía central, alteración en la succión-deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico; causando falla del medro, broncoaspiración, e infecciones de vías aéreas de repetición.⁹ Las malformaciones del tracto urinario tienen una incidencia de 30-70%, nuestra paciente presentó ectasia piélica que condicionó reflujo vesicoureteral e infecciones del tracto urinario de repetición.¹⁸ La mortalidad en los dos primeros años de vida es del 33%, asociada a infecciones respiratorias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.^{13,16,19}

El asesoramiento genético se realiza mediante estudio citogenético a los padres. La detección de una translocación, sobre todo en padres jóvenes con antecedente de aborto espontáneo, contribuye al pronóstico reproductivo. No se encontró información familiar en relación a abortos u otros miembros con dismorfias ni retraso en el desarrollo. Al presentar un cariotipo normal de ambos progenitores, se considera un <1% de recurrencia en las siguientes generaciones.⁸

En 1947, Ota *et al.* describió la facomatosis pigmento vascular como una combinación de melanocitosis dérmica y malformación vascular capilar, actualmente hay alrededor de 250 casos publicados en la literatura.²⁰ Desde su descripción se han propuesto diferentes clasificaciones e independientemente de cual utilicemos nuestra paciente corresponde a la descripción original, al tipo más frecuente (Tipo 2) o cesioflámea, en una paciente femenina y mestiza. Es importante considerar que la FPV es una entidad nosológica de expresividad variable por lo que su asociación con alteraciones extra cutáneas son parte del espectro de la enfermedad. Las alteraciones extra cutáneas en la FPV se presentan en alrededor del 50% de los casos e incluyen principalmente afectación ocular, musculoesquelética y de sistema nervioso central.^{11,13}

La fisiopatología de la FPV ha sido y continúa siendo ampliamente debatida, si bien se ha considerado un síndrome neurocutáneo¹³ que explica la asociación de las alteraciones cutáneas y neurológicas en estructuras de origen ectodérmico, actualmente se considera un ejemplo del fenómeno de “manchas gemelas” en el cual hay una pérdida de heterogeneidad en un embrión que es heterocigoto para dos mutaciones diferentes durante la recombinación somática dando origen a tres líneas celulares diferentes, dos homocigotas para diferentes mutaciones (lo que explica la coexistencia de diferentes nevos) y la tercera heterocigota que no expresa ninguna mutación.²¹ Sin embargo,

ninguna de las dos aseveraciones previas explica satisfactoriamente la heterogeneidad clínica de la FPV. También se han identificado mutaciones asociadas en el gen GNA11 y GNAQ, genes que codifican subunidades G α de proteínas G heterotriméricas, las cuales se han asociado a anomalías vasculares presentes en otros síndromes, como Sturge-Weber y PHACES.²¹

De acuerdo a lo descrito en la literatura y salvo algunas alteraciones informadas en algún caso aislado: el SWH y la FPV tienen algunas características en común como heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, predominar en el sexo femenino y cursar con alteraciones en diferentes órganos y sistemas, destacando que ambas entidades nosológicas cursan con alteraciones del sistema nervioso central.

El SWH y la FPV tienen diferencias importantes como: su origen genético (el SWH es una cromosomopatía, la FPV no), lesiones cutáneas definitorias (ausentes en el SWH, presentes en la FPV), alteraciones oftalmológicas (proptosis en el SWH, pseudo proptosis en la FPV, entre otras), alteraciones cardíacas (presentes en el SWH, ausentes en la FPV).

De acuerdo a lo anterior podemos decir que nuestra paciente presenta características distintivas del SWH y características distintivas de FPV, por lo que es razonable afirmar que tenemos dos síndromes en una sola paciente, lo cual, hasta donde sabemos, no ha sido descrito antes en la literatura.

Las alteraciones del sistema nervioso central presentes en el caso que presentamos (epilepsia, anomalías estructurales cerebrales, alteraciones en el electroencefalograma y trastornos en el neurodesarrollo) son alteraciones extra cutáneas que se pueden presentar tanto en el SWH como en la FPV. Esto plantea la posibilidad de la coexistencia de estos dos síndromes en una paciente o que la FPV sea parte de las altera-

ciones dermatológicas del SWH, o bien, de que eventualmente estemos ante un nuevo síndrome.

CONCLUSIÓN

El SWH y la FPV son dos entidades nosológicas diferentes raras, encontrar las dos patologías en una sola paciente plantea la posibilidad de un nuevo síndrome. El estudio genético de estos pacientes podría explicar en un futuro su etiopatogenia. El abordaje de pacientes con patologías complejas como en el caso que presentamos debe ser integral y multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Blanco-Lago R, Málaga I, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Rev Neurol*. 2013; 57:49-56.
- Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet*. 2003 Mar;72(3):590-7.
- Cooper H, Hirschhorn K. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Mamm Chromosom Newsl*. 1961;4(14):479-82.
- Wolf, U., Reinwein, H., Porsh, R., Schroter, R., & Baitsch, H. Defizienz am den kurze Armen eines chromosomes nr. 4. *Humangenetik*. 1965. 1, -397-413.
- Battaglia A, Carey JC. The delineation of WHS over six decades: advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *Am J Med Genet* 2021.
- DOI:10.1002/ajmg.a.62341.
- Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet*. 2012;5(12):1-7.
- Sase M, Hasegawa K, Honda R, Sumie M, Nakata M, Sugino M, et al. Ultrasonographic Findings of Facial Dysmorphism in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Am J Perinatol*. 2005;2: 99-102. DOI 10.1055/s-2005-837275.
- Xing Y, Holder J, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu K, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):289-295. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4798-1>.
- Aviña JA, Hernández A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Rev. Chil. Pediatr*. 2008;79(1):50-53.
- Blanco-Lago R, Málaga-Diéguez I, Granizo-Martínez JJ, Carreira-García L, Barruz-Galián P, Lapunzina P, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2017; 64: 393.
- Vidaurre-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias M de L, Ruiz-Maldonado R. Phakomatosis pigmentovascularis II A and II B: clinical findings in 24 patients. *J Dermatology* 2003 May 30 (5):381-8.
- Viada Peláez MC, Stefano PC, Cirio A, et al. Facomatosis pigmentovascular tipo cesioflammea: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):e121-e124.
- Fernández-Guarino M, Boixeda P, de Las Heras E, Aboin S, García-Millán C, Olasolo PJ. Phakomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:88-93.
- Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(1):30-39.
- Ferreres García K, Viñuela Beneítez MC, Cervantes Reyna D, Blanco Soto P y Gámez Alderete F. Retraso del crecimiento intrauterino de causa genética: síndrome de Wolf-Hirschhorn. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(1):75-78.
- Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev*. 2005; 27(5): 362-364. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03233.x>.
- Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, Sdano MR, Vanzo RJ, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*. 2016;53(4):256-63. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103626>.
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn Syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C*. 2015; 169C: 216-223. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31449/>.
- Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW: An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet*. 2001; 38: 674-9.
- Ota M, Kawamura T, Ito N. Phakomatosis pigmentovascularis. *Jpn J Dermatol* 1947;57:1-3.
- Kumar A, Zastrow DB, Kravets EJ, Belefors D, Ruzhnikov MRZ, Grove ME, et al. Extracutaneous manifestations in phakomatosis cesioflammea and cesiomarmorata: Case series and literature review. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):966-977. doi:10.1002/ajmg.a.61134.
- Sheth F, Akinde OR, Datar C, Adeteye OV, Sheth J. Genotype-Phenotype Characterization of Wolf-Hirschhorn Syndrome Confirmed by FISH: Case Reports. *Case Rep Genet*. 2012;2012:878796. doi: 10.1155/2012/878796. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23227376; PMCID: PMC3512217.
- Happle R. Phakomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol*. 2005 Mar;141(3):385-8. doi: 10.1001/archderm.141.3.385. PMID: 15781681.