

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Le syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann**

Argumentaire

Centre de Référence Coordonnateur  
des Déficiences Intellectuelles de causes rares (CRDI)  
APHP Sorbonne Université - PSL Coordonné par le Dr Delphine Héron

Septembre 2021



## Sommaire

SOMMAIRE.....	1
<b>1 LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>2 PREAMBULE.....</b>	<b>3</b>
<b>3 METHODE DE TRAVAIL.....</b>	<b>3</b>
<b>4 REDACTION DU PNDS.....</b>	<b>3</b>
4.1 RECHERCHE DOCUMENTAIRE : SOURCES.....	3
4.2 SELECTION DE MOTS CLES.....	4
4.3 CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES .....	5
4.4 ANALYSE CHAPITRES PAR THEMES DE RECHERCHE .....	6
4.4.1 <i>Articles principts et séries de cas .....</i>	<i>6</i>
4.4.2 <i>Phénotype chez les hommes et les femmes .....</i>	<i>6</i>
4.4.3 <i>Cas particuliers des femmes symptomatiques .....</i>	<i>8</i>
4.4.4 <i>L'Obésité.....</i>	<i>10</i>
4.4.5 <i>Les troubles hormornaux .....</i>	<i>10</i>
4.4.6 <i>Les troubles comportementaux .....</i>	<i>10</i>
4.4.7 <i>Les troubles neurologiques .....</i>	<i>11</i>
4.4.8 <i>Les manifestations plus rares.....</i>	<i>11</i>
4.4.9 <i>La Prise en charge globale .....</i>	<i>11</i>
4.4.9.1 <i>La prise en charge des troubles hormonaux .....</i>	<i>12</i>
4.4.9.2 <i>La prise en charge de l'obésité .....</i>	<i>12</i>
4.4.9.3 <i>La prise en charge des troubles comportementaux .....</i>	<i>12</i>
4.4.10 <i>La Physiopathologie.....</i>	<i>13</i>
<b>ANNEXE 1 : LISTE DES PARTICIPANTS .....</b>	<b>14</b>
<b>ANNEXE 2 : CENTRE DE REFERENCE DEFICIENCES INTELLECTUELLES DE CAUSES RARES .....</b>	<b>15</b>
<b>5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>17</b>

## 1 Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap, anciennement Auxiliaire de Vie Scolaire)
AGEFIPH	Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes Handicapées
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVS	Assistant vie scolaire
CAJ	Centres d'activité de jour
CAA	Communication alternative et améliorée
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CAT	Centre d'aide par le travail (ancien nom des ESAT)
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CEF	Centre de formation au travail
CLIS	Classes d'Insertion Scolaire
CMD	Consultation multidisciplinaire
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
DI	Déficience intellectuelle
EA	Entreprise adaptée
EEG	Electroencéphalogramme
ESAT	Établissement et service d'aide par le travail (ex CAT)
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
FIFPHFP	Fonds pour l'Insertion des Personnes Handicapées dans la Fonction Publique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de jour
IEM	Instituts d'Education Motrice
IME	Institut médico-éducatif
IOTF	International Obesity Taskforce
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITEP	Institut thérapeutique éducatif et pédagogique
IMP	Institut médico-pédagogique
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
NMD	Trouble de migration neuronale
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCOs	Pilules Contraceptives Orales
PCH	Prestation de compensation du handicap
PHF6	Plant Homeodomain-like Finger 6
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet personnel de scolarisation
QI	Quotient intellectuel
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
BFLS	Le syndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann
TMD	Tomodensiométrie
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

## 2 Préambule

Cet argumentaire sur le Syndrome du Borjeson-Forssman-Lehmann a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent Argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS

Des Informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière DéfiScience. <http://www.defiscience.fr> et des Centres de référence des déficiences intellectuelles de causes rares.

Ce PNDS s'adosse au : PNDS Polyhandicap Générique

## 3 Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

## 4 Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares, sous la coordination du Dr Isabelle MAREY, généticienne, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS. Des réunions téléphoniques et physiques ont été organisées en cas de besoin. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collégial.

### 4.1 Recherche documentaire : Sources

Nous avons consulté des Bases de données bibliographiques automatisées  
Recherche documentaire et sélection des articles

Sources Consultées Principale	Bases de données bibliographiques : Pubmed - <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>
Sources alternatives	OMIM - <a href="https://www.omim.org">https://www.omim.org</a> Portail Orphanet - <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR</a> Catalogue SUDOC : <a href="http://www.sudoc.abes.fr">http://www.sudoc.abes.fr</a>
Période de recherche	Période de recherche [10 ans] Sauf certains articles clés antérieurs
Langues retenues	Français, Anglais

<sup>1</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

Nombre d'études obtenir	74
<b>Les Articles incontournables</b>	Borjeson, M., et al. (1962). "An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder." <i>Acta Med Scand</i> 171: 13-21.
	Turner, G., et al. (2004). "The clinical picture of the Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations." <i>Clin Genet</i> 65(3): 226-232.
	Gécz, J., et al. (2006). "The Börjeson-Forsman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900)." <i>Eur J Hum Genet</i> 14(12): 1233-1237.
	Crawford, J., et al. (2009). <i>Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome</i> , Oxford University Press.

## 4.2 Sélection de mots clés

### Mots clés utilisés

“Borjesson Fossman Lehman Syndrome” [Title/Abstract] OR «Borjeson Fossman Lehman Syndrome "[MeSH Terms] “PHF6”

### Revue systématique ; études cliniques ; Recommandations de bonne pratique

Systematic reviews; clinical studies; best practice recommendations

### Typologie documents retenus sur PUBMED :

- . Clinical studies
- . Guideline
- . Practice Guideline
- . Review
- . Systematic review

### Critères retenus sur PUBMED

- . Humans only
- . Langue: Français Anglais
- . Période de recherche:
  - o Description generale du syndrome Borjesson Fossman Lehman depuis 1962
  - o Management depuis 1962
- . Date de recherche le 01 Mars 2021

Description Générique	Article Récupérée
<b>syndrome Borjesson Fossman Lehman</b>	21
<b>Description spécifique associées</b>	
➤ <b>Base du Gène PHF6</b>	1
➤ <b>Physiopathologie</b>	3
➤ <b>Aspect Genetique</b>	21
➤ <b>Aspect Genotype</b>	3
➤ <b>Diagnostique</b>	2
➤ <b>Diagnostique différentiel</b>	2
➤ <b>Troubles Neurologiques</b>	1
➤ <b>Obésités</b>	3
➤ <b>Troubles Hormonales</b>	4
➤ <b>Trouble comportement et communication</b>	2
➤ <b>Autre manifestations rares</b>	3
➤ <b>Prise en Charge</b>	2
<b>Nombre d'études Total choisit</b>	47

### 4.3 Critères de sélection des articles

Les critères de sélection des articles ont été faits selon le type de la publication et le thème traité.

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon les chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS.

- . Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.
- . Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.
- . Nous avons privilégié les références ayant une preuve de fort niveau scientifique : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées.

La plupart des articles concernant ce syndrome sont d'un faible niveau de preuve :

- . -aucune étude comparative
- . -la plupart sont des études rétrospectives de série de cas ou de cas isolé
- . A noter qu'il n'existe pas de recommandation dans la littérature et aucun essai clinique.

## 4.4 Analyse Chapitres par thèmes de Recherche

### 4.4.1 Articles princeps et séries de cas

Etudes	Référence	Synthèse
<b>Borjeson, M,</b>	Borjeson, M., et al. (1962). "An X-linked, recessively inherited	Première description clinique du syndrome Borjeson-Forsman-Lehmann (BFLS) à partir de 3 cas
<b>Lower, K. M., 2002</b>	Lower, K. M., et al. (2002). "Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forsman-Lehmann	Identification du gène PHF6 comme responsable du syndrome du BFLS
<b>Turner, G., 2004</b>	Turner, G., et al. (2004). "The clinical picture of the Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations." Clin Genet 65(3): 226-232.	Phénotype et évolution des hommes et des femmes atteints de BFLS
<b>Géczy, J., 2006</b>	Géczy, J., et al. (2006). "The Börjeson-Forsman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900)." Eur J Hum Genet 14(12): 1233-1237.	Revue de la littérature et description des principaux signes de la maladie
<b>Crawford, J 2009</b>	Crawford, J., et al. (2009). Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome, Oxford University Press.	Description clinique, génétique et quelque recommandation de prise en charge

### 4.4.2 Phénotype chez les hommes et les femmes

Etude	Référence	Synthèse
<b>Borjeson, M, 1962</b>	Borjeson, M., et al. (1962). "An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder." Acta Med Scand 171: 13-21.	Première description clinique du syndrome Borjeson-Forsman-Lehmann (BFLS) à partir de 3 cas
<b>Veall, R. M., 1979</b>	Veall, R. M., et al. (1979). "The Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome: a new case." J Ment Defic Res 23(4): 231-242.	Un nouveau cas de patient atteint du BFLS décrit cliniquement avec des détails sur l'anthropométrie, les dermatoglyphes, les études de la fonction endocrinienne et cognitive.
<b>Ardinger, H. H, 1984</b>	Ardinger, H. H., et al. (1984). "Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome: further delineation in five cases." Am J Med Genet 19(4): 653-664.	Phénotype de cinq hommes atteints du BFLS et de plusieurs femmes hétérozygotes. Arguments en faveur d'un syndrome lié au chromosome X
<b>Dereymaeker, A. M, 1986</b>	Dereymaeker, A. M., et al. (1986). "The Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome. A family study." Clin Genet 29(4): 317-320.	Discussion autour d'un syndrome lié au chromosome X autosomique dominant avec une expression et une pénétrance variable à partir d'un cas
<b>Turner, G., 1989</b>	Turner, G., et al. (1989). "Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27." Am J Med Genet 34(4): 463-469.	.Corélation génotype /phénotype dans une famille de 7 hommes atteints et de femmes hétérozygotes



Etude	Référence	Synthèse
<b>Turner, G., 2004</b>	Turner, G., et al. (2004). "The clinical picture of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations." Clin Genet 65(3): 226-232.	Phénotype clinique des hommes atteints et des femmes hétérozygotes
<b>Gécz, J., 2006</b>	Gécz, J., et al. (2006). "The Börjeson-Forssman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900)." Eur J Hum Genet 14(12): 1233-1237.	Description générale du syndrome
<b>Carter, M. T., 2009</b>	Carter, M. T., et al. (2009). "Further clinical delineation of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in patients with PHF6 mutations." Am J Med Genet A 149a(2): 246-250.	Phénotype un peu inhabituel de 3 hommes présentant une mutation dans PHF6. En outre, les auteurs décrivent le phénotype et le schéma d'inactivation de l'X chez deux femmes hétérozygotes pour les mutations de la PHF6, qui présentent toutes deux des caractéristiques bénignes du syndrome.
<b>Crawford, J., 2009</b>	Crawford, J., Partington, M., Corbett, M., Lower, K., & Gécz, J. (2009). Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. In: Oxford University Press.	Une revue clinique de 25 hommes atteints qui montre que les caractéristiques cliniques sont rarement aussi sévères que celles documentées dans la famille d'origine et que le phénotype évolue avec l'âge.
<b>Mathews, K. D., 1989</b>	Mathews, K. D., et al. (1989). "Linkage localization of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome." Am J Med Genet 34(4): 470-474.	Cette étude suggère que l'un des nombreux loci du chromosome X dont le trouble est associé au retard mental est situé sur la partie distale du Xq.
<b>Chudley, A. E., 1991</b>	Chudley, A. E. (1991). "Gene localization in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and other X-linked mental retardation syndromes." Am J Med Genet 38(2-3): 248.	Localisation chromosomique du syndrome
<b>Gedeon, A. K., 1996</b>	Gedeon, A. K., et al. (1996). "Refinement of the background genetic map of Xq26-q27 and gene localisation for Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome." Am J Med Genet 64(1): 63-68.	Une carte détaillée des marqueurs génétiques construite autour du gène du syndrome de retard mental lié à l'X de BorjesonForssman-Lehmann, localisation en Xq26-q27
<b>Gecz, J., et al. 1999</b>	Gecz, J., et al. (1999). "Fibroblast growth factor homologous factor 2 (FHF2): gene structure, expression and mapping to the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome region in Xq26 delineated by a duplication breakpoint in a BFLS-like patient." Hum Genet 104(1): 56-63.	Le cas d'Un patient de sexe masculin présentant des caractéristiques semblables au BFLS et une duplication, 46,Y,dup(X)(q26q28), héritée de sa mère non malade
<b>Kubota, T., 1999</b>	Kubota, T., et al. (1999). "Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation." Am J Med Genet 87(3): 258-261.	L'auteur suggère que les manifestations typiques du syndrome chez les porteurs peuvent être causées par une inactivation biaisée de l'X avec une forte proportion de cellules dans lesquelles le chromosome X avec un gène normal est inactivé, laissant le chromosome X avec un gène mutant actif.
<b>Lower, K. M., 2002</b>	Lower, K. M., et al. (2002). "Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome." Nat Genet 32(4): 661-665.	Identification du gène PHF6 comme responsable du syndrome du BFLS

Etude	Référence	Synthèse
<b>Vallée, D., 2004</b>	Vallée, D., et al. (2004). "A novel PHF6 mutation results in enhanced exon skipping and mild Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome." <i>J Med Genet</i> 41(10): 778-783.	Analyse des mutations dans deux familles canadiennes, l'une présentant les caractéristiques classiques du syndrome et l'autre des caractéristiques phénotypiques moins prononcées.
<b>Lower, K. M., 2004</b>	Lower, K. M., et al. (2004). "1024C>T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome family." <i>Eur J Hum Genet</i> 12(10): 787-789.	Discussion autour d'une mutation récurrente dans PHF6 responsable du BFLS
<b>Mangelsdorf, M., 2009</b>	Mangelsdorf, M., et al. (2009). "Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome due to a novel plant homeodomain zinc finger mutation in the PHF6 gene." <i>J Child Neurol</i> 24(5): 610-614.	Dans cette étude, les auteurs font état d'une famille finlandaise présentant un phénotype classique du syndrome causé par une substitution de nucléotides G à T en position 266 dans l'exon 4 du gène PHF6 (c.266G>T).
<b>Ernst, A., et al. 2015</b>	Ernst, A., et al. (2015). "The PHF6 Mutation c.1A>G; pM1V Causes Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome in a Family with Four Affected Young Boys." <i>Mol Syndromol</i> 6(4): 181-186.	Description d'une nouvelle famille identifiée en WES
<b>Baumstark, A., 2003</b>	Baumstark, A., Lower, K. M., Sinkus, A., Andriuskeviciute, I., Jurkeniene, L., Gécz, J., & Just, W. (2003). Novel PHF6 mutation p.D333del causes Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome. <i>J Med Genet</i> , 40(4), e50. doi:10.1136/jmg.40.4.e50	Description d'une nouvelle mutation
<b>Bellad, A., 2020</b>	Bellad, A., et al. (2020). "A Novel Missense Variant in PHF6 Gene Causing Börjeson-Forsman-Lehman Syndrome." <i>J Mol Neurosci</i> 70(9): 1403-1409.	Un nouveau variant dans le gène PHF6 responsable du BFLS

#### 4.4.3 Cas particuliers des femmes symptomatiques

Etude	Référence	Synthèse
<b>Berland, S; 2011</b>	Berland, S., Alme, K., Brendehaug, A., Houge, G., & Hovland, R. (2011). PHF6 Deletions May Cause Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrome in Females. <i>Mol Syndromol</i> , 1(6), 294-300. doi:10.1159/000330111	Description d'une femme symptomatique avec une délétion survenue <i>de novo</i>
<b>Di Donato, N., 2014</b>	Di Donato, N., Isidor, B., Lopez Cazaux, S., Le Caignec, C., Klink, B., Kraus, C., . . . Hackmann, K. (2014). Distinct phenotype of PHF6 deletions in females. <i>Eur J Med Genet</i> , 57(2-3), 85-89. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.003	Le rapport présente deux patientes porteuses de petites délétions Xq26.2 chevauchantes de 100 kb et 270 kb impliquant le gène PHF6. Il confirme que la délétion qui emporte PHF6 chez les femmes se traduit par un phénotype reconnaissable qui chevauche le syndrome de Coffin-Siris et qui est distinct du syndrome de Börjeson-Forsman-Lehmann.

<b>Etude</b>	<b>Référence</b>	<b>Synthèse</b>
<b>Zweier, C., 2013</b>	Zweier, C., Kraus, C., Brueton, L., Cole, T., Degenhardt, F., Engels, H., . . . Wiczorek, D. (2013). A new face of Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome? De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype. <i>J Med Genet</i> , 50(12), 838-847. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101918	Phénotype des femmes avec une mutation dans PHF6 de novo
<b>Zweier, C., 2014</b>	Zweier, C., et al. (2014). "Females with de novo aberrations in PHF6: clinical overlap of Borjeson-Forssman-Lehmann with Coffin-Siris syndrome." <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> 166c(3): 290-301.	Cette revue résume et caractérise le phénotype féminin causé par des aberrations de novo dans la PHF6 et discute des chevauchements et des caractéristiques distinctives avec le syndrome Coffin-Siris.
<b>Zhang, X., 2019</b>	Zhang, X., Fan, Y., Liu, X., Zhu, M. A., Sun, Y., Yan, H., . . . Yu, Y. (2019). A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol</i> , 11(4), 419-425. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0220	Identification d'une mutation hétérozygote c.673C>T (p.R225X) du gène PHF6, héritée de sa mère non atteinte, chez une patiente avec un phénotype atypique .

#### 4.4.4 L'Obésité

Etude	Référence	Synthèse
<b>Allison, D. B., 1998</b>	Allison, D. B., Packer-Munter, W., Pietrobelli, A., Alfonso, V. C., & Faith, M. S. (1998). Obesity and Developmental Disabilities: Pathogenesis and Treatment. <i>Journal of Developmental and Physical Disabilities</i> , 10(3), 215-255. doi:10.1023/A:1022888323684	Prise en charge de l'obésité associée à un trouble du neurodéveloppement
<b>Gunay-Aygun, M., 1997</b>	Gunay-Aygun, M., Cassidy, S. B., & Nicholls, R. D. (1997). Prader-Willi and other syndromes associated with obesity and mental retardation. <i>Behav Genet</i> , 27(4), 307-324. doi:10.1023/a:1025683829856	Cette revue détaille les connaissances actuelles sur les résultats cliniques et génétiques dans de multiples anomalies congénitales et ou syndromes de déficience intellectuelle associés à l'obésité intrinsèque.
<b>Farooqi, I. S., 2005</b>	Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. <i>Annu Rev Med</i> , 56, 443-458. doi:10.1146/annurev.med.56.062904.144924	les processus essentiels à la fonction hypothalamique et à l'équilibre énergétique de l'homme et perturbation génétique des voies de signalisation.

#### 4.4.5 Les troubles hormonaux

Etude	Référence	Synthèse
<b>Weber, F. T., 1978</b>	Weber, F. T., et al. (1978). "Primary hypogonadism in the Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome." <i>J Med Genet</i> 15(1): 63-66.	L'hypogonadisme chez un homme atteint du BFLS
<b>de Die-Smulders, C., 1994</b>	de Die-Smulders, C., et al. (1994). "Confirmation of a new MR/male pseudohermaphroditism syndrome, Verloes type." <i>Genet Couns</i> 5(1): 73-75.	Caractéristiques cliniques dont l'hypogonadisme d'un homme adulte atteint du BFLS
<b>Birrell, G., 2003</b>	Birrell, G., et al. (2003). "Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome and multiple pituitary hormone deficiency." <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 16(9): 1295-1300.	Cet article décrit deux frères atteints du syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann et de la mutation 22A-->T (Lys8X) PHF6, qui présentent les symptômes et les signes d'une déficience multiple de l'hormone hypophysaire. Cette famille suggère que PHF6 pourrait jouer un rôle important dans le neurodéveloppement de la ligne médiane, y compris l'axe hypothalamo-pituitaire.
<b>Dattani, M. T. 2003</b>	Dattani, M. T. (2003). "Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a novel pituitary phenotype due to mutation in a novel gene." <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 16(9): 1207-1209.	Un nouveau phénotype lié à l'X chez deux frères atteints du syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (BFLS) qui présentent une hypoplasie de l'hypophyse antérieure, une absence de pédoncule et une absence de l'hypophyse postérieure.

#### 4.4.6 Les troubles comportementaux

Etude	Référence	Synthèse
<b>Visootsak, J., 2004</b>	Visootsak, J., et al. (2004). "Clinical and behavioral features of patients with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome with mutations in PHF6." <i>J Pediatr</i> 145(6): 819-825.	Les caractéristiques comportementales dans le SBFL comparées à celles d'autres hommes d'âge équivalent présentant d'autres syndromes.

Etude	Référence	Synthèse
<b>de Winter, C. F., 2009</b>	de Winter, C. F., et al. (2009). "Behavioural phenotype in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome." <i>J Intellect Disabil Res</i> 53(4): 319-328.	Profil comportemental des patients atteints du SBFL

#### 4.4.7 Les troubles neurologiques

Etude	Référence	Synthèse
<b>Kasper, B. S., 2017</b>	Kasper, B. S., Dörfler, A., Di Donato, N., Kasper, E. M., Wiczorek, D., Hoyer, J., & Zweier, C. (2017). Central nervous system anomalies in two females with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome. <i>Epilepsy Behav</i> , 69, 104-109. doi:10.1016/j.yebeh.2017.01.022	Présentation des résultats de l'IRM du SNC de deux femmes atteintes avec épilepsie en raison d'une duplication <i>de novo</i> de la PHF6 qui suggère que la PHF6 joue un rôle essentiel dans le développement du SNC, y compris la migration neuronale.

#### 4.4.8 Les manifestations plus rares

Etude	Référence	Synthèse
<b>Kaplinsky, E., 2001</b>	Kaplinsky, E., et al. (2001). "Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and dilated cardiomyopathy: a previously unreported association." <i>Can J Cardiol</i> 17(1): 80-83.	Cas d'une transplantation cardiaque chez un patients atteint de SBFL après la découverte d'une cardiomyopathie dilatée. Le but du présent rapport est de souligner l'importance de l'investigation cardiovasculaire dans ce syndrome.
<b>Chao, M. M., 2010</b>	Chao, M. M., et al. (2010). "T-cell acute lymphoblastic leukemia in association with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome due to a mutation in PHF6." <i>Pediatr Blood Cancer</i> 55(4): 722-724.	le cas d'un homme de 9 ans atteint du SBFL, qui a développé une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (T-ALL). PHF6 :un gène de prédisposition à la T-ALL.
<b>Happle, R., 2016</b>	Happle, R. (2016). "An unusual linear hypermelanosis reflecting lyonization in women with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome." <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 30(2): 323-324.	Dexcription d'un cas d'anomalie de pigmentation chez une femme atteinte du BFLS

#### 4.4.9 La Prise en charge globale

Etude	Référence	Synthèse
<b>Géczy, J., 2006</b>	Géczy, J., et al. (2006). "The Börjeson-Forssman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900)." <i>Eur J Hum Genet</i> 14(12): 1233-1237.	Revue de l'accompagnement des patients de l'enfance à l'âge adulte
<b>Crawford, J., 2009</b>	Crawford, J., et al. (2009). <i>Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome</i> , Oxford University Press.	Scolarité et degré d'autonomie à l'age adulte des patients atteints ds SBFL

#### 4.4.9.1 La prise en charge des troubles hormonaux

Etude	Référence	Synthèse
<b>Yeliosof, O. 2019</b>	Yeliosof, O. and M. Gangat (2019). "Diagnosis and management of hypopituitarism." <i>Curr Opin Pediatr</i> 31(4): 531-536.	Cette revue résume la fonction hypophysaire, ainsi que la présentation clinique et le traitement de l'hypopituitarisme..

#### 4.4.9.2 La prise en charge de l'obésité

Etude	Référence	Synthèse
<b>Allison, D. B., 1998</b>	Allison, D. B., Packer-Munter, W., Pirotbelli, A., Alfonso, V. C., & Faith, M. S. (1998). Obesity and Developmental Disabilities: Pathogenesis and Treatment. <i>Journal of Developmental and Physical Disabilities</i> , 10(3), 215-255. doi:10.1023/A:1022888323684	Cet article passe en revue les informations et les données relatives à la confluence du retard mental et de l'obésité
<b>Stefan, M., 2004</b>	Stefan, M., & Nicholls, R. D. (2004). What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? <i>Curr Diab Rep</i> , 4(2), 143-150. doi:10.1007/s11892-004-0070-0	Revue les dernières avancées dans la compréhension des syndromes congénitaux dans lesquels l'obésité est purement génétique, en s'appuyant sur des comparaisons avec les études génétiques de l'obésité dans la population humaine ainsi qu'avec celles des modèles animaux expérimentaux et agricoles.
<b>Farooqi, I. S., 2005</b>	Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. <i>Annu Rev Med</i> , 56, 443-458. doi:10.1146/annurev.med.56.062904.144924	c.f Farooqi, I. S., 2005 dans 1.11.9 L'Obésité.
<b>Goldstone, A. P., &amp; 2008</b>	Goldstone, A. P., & Beales, P. L. (2008). Genetic obesity syndromes. <i>Front Horm Res</i> , 36, 37-60. doi:10.1159/000115336	Revue sur les obésités syndromiques

#### 4.4.9.3 La prise en charge des troubles comportementaux

Etude	Référence	Synthèse
<b>Visootsak, J., 2004</b>	Visootsak, J., et al. (2004). "Clinical and behavioral features of patients with Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome with mutations in PHF6." <i>J Pediatr</i> 145(6): 819-825.	C.f Visootsak, J., 2004 dans 1.11.12 Les troubles comportementaux.
<b>De Winter, C. F., 2009</b>	De Winter, C. F., et al. (2009). "Behavioural phenotype in Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome." <i>J Intellect Disabil Res</i> 53(4): 319-328.	C.f de Winter, C. F., 2009 dans 1.11.12 Les troubles comportementaux.

#### 4.4.10 La Physiopathologie

Etude	Référence	Synthèse
<b>Jahani-Asl, A., 2016</b>	Jahani-Asl, A., et al. (2016). "Pathogenesis of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Insights from PHF6 function." <i>Neurobiol Dis</i> 96: 227-235.	Nouvelles connaissances sur la régulation de la fonction de la PHF6 dans la migration neuronale.
<b>Cheng, C., 2018</b>	Cheng, C., Deng, P. Y., Ikeuchi, Y., Yuede, C., Li, D., Rensing, N., . . . Bonni, A. (2018). Characterization of a Mouse Model of Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. <i>Cell Rep</i> , 25(6), 1404-1414.e1406. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.043	Modèle animal du BFLS
<b>Flidner, A., 2020</b>	Flidner, A., Gregor, A., Ferrazzi, F., Ekici, A. B., Sticht, H., & Zweier, C. (2020). Loss of PHF6 leads to aberrant development of human neuron-like cells. <i>Sci Rep</i> , 10(1), 19030. doi:10.1038/s41598-020-75999-2	Étude de la perte de fonction du gène <i>PHF6</i>

## Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Isabelle MAREY, Centre de Référence de Déficiences intellectuelles de causes rares - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière et en coordination avec le Dr Delphine HERON - AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Dr Isabelle Marey, généticienne, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Dr Delphine Héron, Pédiatre, Généticienne, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris

Mr Ponha HENG, chargé de mission pour la filière Déficience

### Groupe de lecture

Pr Annick Toutain, Généticienne - CHRU Tours

Dr Armand Bottani, Généticien, Institut Central des Hopitaux, Sion, Suisse

Dr Perrine Charles, Neurologue, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Pr Christine Poitou, Endocrinologue/Diabétologue/Nutritionniste - APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière-Paris,

Dr Blandine Esteva, Endocrinopédiatre - HCL, Hôpital Femme-Mère-Enfant-Lyon

Association

Xtraordinaire : <https://www.xtraordinaire.org/> : Hélène Frenkiel

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date de début de travaux en 2016, puis reprise en juin 2019 par une Première Réunion de cadrage le 4 juillet 2019.

Fin de rédaction du texte du PNDS et de l'argumentaire en septembre 2021

Envoi au groupe de relecteur le 23 septembre 2021 et approbation finale le 15 novembre 2021

Réunions téléphoniques et échanges de mails réguliers entre juillet 2019 et septembre 2021: cadrage et répartition des tâches, fusions des rédactions dans le comité de rédaction et dans le comité de relecture, relecture et approbation finale de l'ensemble du PNDS en réunion des experts du PNDS.



## Annexe 2 : Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

### Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares, coordonnateurs ;

Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Contact : Anne Faudet - anne.faudet@psl.aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

### Coordonnées des centres de référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent Des Portes
CR constitutif APHM de Marseille	Pr Mathieu Milh MILH
CR constitutif APHP Trousseau, Paris	Pr Thierry Billette de Villemeur
CR constitutif APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif CHU de Dijon	Pr Christel Thauvin
CR constitutif APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif CHRU de Brest	Dr Sylviane Peudennier
CR constitutif CHU de Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif CHU de Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

### Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU de Besançon	Dr Elise Brischou-Boucher
Centre Compétence	CHU Nancy	Dr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Pr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU de Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Philippe Meyer

**DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle -**  
<http://www.defiscience.fr>

**European Reference Network (ERN) ITHACA**  
<https://ern-ithaca.eu>

### Informations complémentaires

**ORPHANET** - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

**OMIM** - <https://www.omim.org/about>

**Alliance maladies rares** - Fédération d'associations de maladies rares  
Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

**Maladies Rares Info service** – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares  
Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>  
Téléphone : 01 56 53 81 36

## 5 Références bibliographiques

- Allison, D. B., Packer-Munter, W., Pietrobelli, A., Alfonso, V. C., & Faith, M. S. (1998). Obesity and Developmental Disabilities: Pathogenesis and Treatment. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 10*(3), 215-255. doi:10.1023/A:1022888323684
- Ardinger, H. H., Hanson, J. W., & Zellweger, H. U. (1984). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: further delineation in five cases. *Am J Med Genet, 19*(4), 653-664. doi:10.1002/ajmg.1320190405
- Baumstark, A., Lower, K. M., Sinkus, A., Andriuskeviciute, I., Jurkeniene, L., Gécz, J., & Just, W. (2003). Novel PHF6 mutation p.D333del causes Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet, 40*(4), e50. doi:10.1136/jmg.40.4.e50
- Bellad, A., Bandari, A. K., Pandey, A., Girimaji, S. C., & Muthusamy, B. (2020). A Novel Missense Variant in PHF6 Gene Causing Börjeson-Forssman-Lehman Syndrome. *J Mol Neurosci, 70*(9), 1403-1409. doi:10.1007/s12031-020-01560-5
- Berland, S., Alme, K., Brendehaug, A., Houge, G., & Hovland, R. (2011). PHF6 Deletions May Cause Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome in Females. *Mol Syndromol, 1*(6), 294-300. doi:10.1159/000330111
- Birrell, G., Lampe, A., Richmond, S., Bruce, S. N., Gécz, J., Lower, K., . . . Cheetham, T. D. (2003). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab, 16*(9), 1295-1300. doi:10.1515/jpem.2003.16.9.1295
- Börjeson, M., Forssman, H., & Lehmann, O. (1962). An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med Scand, 171*, 13-21. doi:10.1111/j.0954-6820.1962.tb04162.x
- Carter, M. T., Picketts, D. J., Hunter, A. G., & Graham, G. E. (2009). Further clinical delineation of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in patients with PHF6 mutations. *Am J Med Genet A, 149a*(2), 246-250. doi:10.1002/ajmg.a.32624
- Chao, M. M., Todd, M. A., Kontny, U., Neas, K., Sullivan, M. J., Hunter, A. G., . . . Kratz, C. P. (2010). T-cell acute lymphoblastic leukemia in association with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome due to a mutation in PHF6. *Pediatr Blood Cancer, 55*(4), 722-724. doi:10.1002/pbc.22574
- Cheng, C., Deng, P. Y., Ikeuchi, Y., Yuede, C., Li, D., Rensing, N., . . . Bonni, A. (2018). Characterization of a Mouse Model of Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *Cell Rep, 25*(6), 1404-1414.e1406. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.043
- Chudley, A. E. (1991). Gene localization in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome and other X-linked mental retardation syndromes. *Am J Med Genet, 38*(2-3), 248. doi:10.1002/ajmg.1320380216
- Crawford, J., Lower, K. M., Hennekam, R. C., Van Esch, H., Mégarbané, A., Lynch, S. A., . . . Gécz, J. (2006). Mutation screening in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: identification of a novel de novo PHF6 mutation in a female patient. *J Med Genet, 43*(3), 238-243. doi:10.1136/jmg.2005.033084
- Dattani, M. T. (2003). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a novel pituitary phenotype due to mutation in a novel gene. *J Pediatr Endocrinol Metab, 16*(9), 1207-1209. doi:10.1515/jpem.2003.16.9.1207
- de Winter, C. F., van Dijk, F., Stolker, J. J., & Hennekam, R. C. (2009). Behavioural phenotype in Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Intellect Disabil Res, 53*(4), 319-328. doi:10.1111/j.1365-2788.2009.01156.x
- Dereymaeker, A. M., Fryns, J. P., Hoefnagels, M., Heremans, G., Marien, J., & van den Berghe, H. (1986). The Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. A family study. *Clin Genet, 29*(4), 317-320.
- Di Donato, N., Isidor, B., Lopez Cazaux, S., Le Caignec, C., Klink, B., Kraus, C., . . . Hackmann, K. (2014). Distinct phenotype of PHF6 deletions in females. *Eur J Med Genet, 57*(2-3), 85-89. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.003
- Ernst, A., Le, V. Q., Højland, A. T., Pedersen, I. S., Sørensen, T. H., Bjerregaard, L. L., . . . Petersen, M. B. (2015). The PHF6 Mutation c.1A>G; pM1V Causes Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome in a Family with Four Affected Young Boys. *Mol Syndromol, 6*(4), 181-186. doi:10.1159/000441047
- Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med, 56*, 443-458. doi:10.1146/annurev.med.56.062904.144924
- Fliedner, A., Gregor, A., Ferrazzi, F., Ekici, A. B., Sticht, H., & Zweier, C. (2020). Loss of PHF6 leads to aberrant development of human neuron-like cells. *Sci Rep, 10*(1), 19030. doi:10.1038/s41598-020-75999-2
- Gecz, J., Baker, E., Donnelly, A., Ming, J. E., McDonald-McGinn, D. M., Spinner, N. B., . . . Mulley, J. C. (1999). Fibroblast growth factor homologous factor 2 (FHF2): gene structure, expression and mapping to the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome region in Xq26 delineated by a duplication breakpoint in a BFLS-like patient. *Hum Genet, 104*(1), 56-63. doi:10.1007/s004390050910
- Gécz, J., Turner, G., Nelson, J., & Partington, M. (2006). The Börjeson-Forssman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900). *Eur J Hum Genet, 14*(12), 1233-1237. doi:10.1038/sj.ejhg.5201639
- Gedeon, A. K., Kozman, H. M., Robinson, H., Pilia, G., Schlessinger, D., Turner, G., & Mulley, J. C. (1996). Refinement of the background genetic map of Xq26-q27 and gene localisation for Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *Am J Med Genet, 64*(1), 63-68. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19960712)64:1<63::Aid-ajmg9>3.0.Co;2-s
- Goldstone, A. P., & Beales, P. L. (2008). Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res, 36*, 37-60. doi:10.1159/000115336
- Happle, R. (2016). An unusual linear hypermelanosis reflecting lyonization in women with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J*

- Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(2), 323-324. doi:10.1111/jdv.12717
25. Jahani-Asl, A., Cheng, C., Zhang, C., & Bonni, A. (2016). Pathogenesis of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Insights from PHF6 function. *Neurobiol Dis*, 96, 227-235. doi:10.1016/j.nbd.2016.09.011
  26. Kasper, B. S., Dörfler, A., Di Donato, N., Kasper, E. M., Wieczorek, D., Hoyer, J., & Zweier, C. (2017). Central nervous system anomalies in two females with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Epilepsy Behav*, 69, 104-109. doi:10.1016/j.yebeh.2017.01.022
  27. Kubota, T., Oga, S., Ohashi, H., Iwamoto, Y., & Fukushima, Y. (1999). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation. *Am J Med Genet*, 87(3), 258-261.
  28. Lower, K. M., Solders, G., Bondeson, M. L., Nelson, J., Brun, A., Crawford, J., . . . Gécz, J. (2004). 1024C> T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome family. *Eur J Hum Genet*, 12(10), 787-789. doi:10.1038/sj.ejhg.5201228
  29. Lower, K. M., Turner, G., Kerr, B. A., Mathews, K. D., Shaw, M. A., Gedeon, A. K., . . . Gécz, J. (2002). Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Nat Genet*, 32(4), 661-665. doi:10.1038/ng1040
  30. Mangelsdorf, M., Chevrier, E., Mustonen, A., & Picketts, D. J. (2009). Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrome due to a novel plant homeodomain zinc finger mutation in the PHF6 gene. *J Child Neurol*, 24(5), 610-614. doi:10.1177/0883073808327830
  31. Mathews, K. D., Ardinger, H. H., Nishimura, D. Y., Buetow, K. H., Murray, J. C., & Bartley, J. A. (1989). Linkage localization of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *Am J Med Genet*, 34(4), 470-474. doi:10.1002/ajmg.1320340403
  32. Petridou, M., Kimiskidis, V., Deligiannis, K., & Kazis, A. (1997). Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome: two severely handicapped females in a family. *Clin Neurol Neurosurg*, 99(2), 148-150. doi:10.1016/s0303-8467(97)00011-5
  33. Preus, M. (1984). Clinical confusion of the Noonan syndrome with the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Ment Defic Res*, 28 ( Pt 3), 235-238. doi:10.1111/j.1365-2788.1984.tb01015.x
  34. Stefan, M., & Nicholls, R. D. (2004). What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? *Curr Diab Rep*, 4(2), 143-150. doi:10.1007/s11892-004-0070-0
  35. Turner, G., Gedeon, A., Mulley, J., Sutherland, G., Rae, J., Power, K., & Arthur, I. (1989). Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Am J Med Genet*, 34(4), 463-469. doi:10.1002/ajmg.1320340402
  36. Turner, G., Lower, K. M., White, S. M., Delatycki, M., Lampe, A. K., Wright, M., . . . Partington, M. (2004). The clinical picture of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. *Clin Genet*, 65(3), 226-232. doi:10.1111/j.0009-9163.2004.00215.x
  37. Vallée, D., Chevrier, E., Graham, G. E., Lazzaro, M. A., Lavigne, P. A., Hunter, A. G., & Picketts, D. J. (2004). A novel PHF6 mutation results in enhanced exon skipping and mild Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet*, 41(10), 778-783. doi:10.1136/jmg.2004.020370
  38. Veall, R. M., Brett, E. M., Rivinus, T. M., & Stephens, R. (1979). The Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a new case. *J Ment Defic Res*, 23(4), 231-242. doi:10.1111/j.1365-
  39. Visootsak, J., Rosner, B., Dykens, E., Schwartz, C., Hahn, K., White, S. M., . . . Graham, J. M. (2004). Clinical and behavioral features of patients with Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome with mutations in PHF6. *J Pediatr*, 145(6), 819-825. doi:10.1016/j.jpeds.2004.07.041
  40. Wang, J., Leung, J. W., Gong, Z., Feng, L., Shi, X., & Chen, J. (2013). PHF6 regulates cell cycle progression by suppressing ribosomal RNA synthesis. *J Biol Chem*, 288(5), 3174-3183. doi:10.1074/jbc.M112.414839
  41. Yeliosof, O., & Gangat, M. (2019). Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr*, 31(4), 531-536. doi:10.1097/mop.0000000000000779
  42. Zhang, X., Fan, Y., Liu, X., Zhu, M. A., Sun, Y., Yan, H., . . . Yu, Y. (2019). A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 11(4), 419-425. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0220
  43. Zweier, C., Kraus, C., Brueton, L., Cole, T., Degenhardt, F., Engels, H., . . . Wieczorek, D. (2013). A new face of Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome? De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype. *J Med Genet*, 50(12), 838-847. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101918
  44. Zweier, C., Rittinger, O., Bader, I., Berland, S., Cole, T., Degenhardt, F., . . . Wieczorek, D. (2014). Females with de novo aberrations in PHF6: clinical overlap of Borjeson-Forssman-Lehmann with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 290-301. doi:10.1002/ajmg.c.31408