

CNVs en Xp22.31

A propos de certains CNV à pénétrance incomplète et/ou
expressivité variable:
microdélétion / microduplication Xp22.31 (STS)
Detlef Trost, PhD (Laboratoire Cerba)

Duplication et délétion Xp22.31

GRCh37/hg19: X:6455812-8133195

GRCh38: X:6537771-8165154



Typique 1,68 Mb incluant les genes: **VCX3A**, HDHD1A, **STX**, VCX, PNPLA4, VCX2

Duplication Xp22.31 et troubles neuro-développementaux

Fréquence de la duplication: 0,15% à 0,4 % témoins 0,37 à 0,44 % ID / DD patients

La duplication Xp22.31 a été décrite nombreuses fois dans la littérature. Les phénotypes associés sont assez variables est basés sur peu de cas à phénotype sévère. La duplication n'est pas observée de façon significativement plus fréquente dans la population des patients que dans des témoins. La plupart des auteurs considèrent que **la duplication (masculin et féminin) est probablement bénigne** (population variant) et n'explique pas les signes cliniques observées (ID/DD).

Based on the frequency with which duplications have been identified in clinically normal and abnormal individuals, we suggest a gain of STS in males is a population variant and unlikely to be clinically significant.

Furrow et al.: Duplication of the STS region in males is a benign copy-number variant. Am J Med Genet A. 2011 Aug;155A(8):1972-5.

Willemsen et al.: Interpretation of clinical relevance of X-chromosome copy number variations identified in a large cohort of individuals with cognitive disorders and/or congenital anomalies. Eur J Med Genet. 2012 Nov;55(11):586-98.

> [Hum Mol Genet.](#) 2020 Oct 10;29(17):2872-2881. doi: 10.1093/hmg/ddaa174.

Medical and neurobehavioural phenotypes in male and female carriers of Xp22.31 duplications in the UK Biobank

Samuel J A Gubb ¹, Lucija Brcic ², Jack F G Underwood ^{1 3}, Kimberley M Kendall ¹, Xavier Caseras ¹, George Kirov ¹, William Davies ^{1 2 3}

Affiliations [+](#) expand

PMID: 32766777 PMCID: [PMC7566349](#) DOI: [10.1093/hmg/ddaa174](#)

Comparaison phénotypique de 1352 porteurs de duplication Xp22.31 incluant le gène STS
(Age 40-69 ans, duplications de 0,8-2,5 Mb, 414 masculins et 938 féminins)

Groupe de témoins (192.826 masculins et 227.235 féminins)

« Cognitive function and academic achievement did not differ between comparison groups »

Prévalence augmentée de: hernie inguinale et trouble bipolaire chez porteurs masculins

Prévalence augmentée de: reflux gastro-œsophagien, problèmes dermatologiques chez porteurs féminins

« Greater happiness » chez les porteurs de duplication

Conclusion: Xp22.31 duplications are largely benign

UK Biobank: sous-représentation d'individues à phénotypes sévères (ID/DD)

Délétion Xp22.31 et troubles neuro-développementaux

Délétion de VCX3A causale de ID/DD ?

Fréquence de la délétion estimée à 1/750 – 1/1.500

Fukami et al.: A member of a gene family on Xp22.3, VCX-A, is deleted in patients with X-linked nonspecific mental retardation. Am J Hum Genet. 2000 Sep;67(3):563-73.

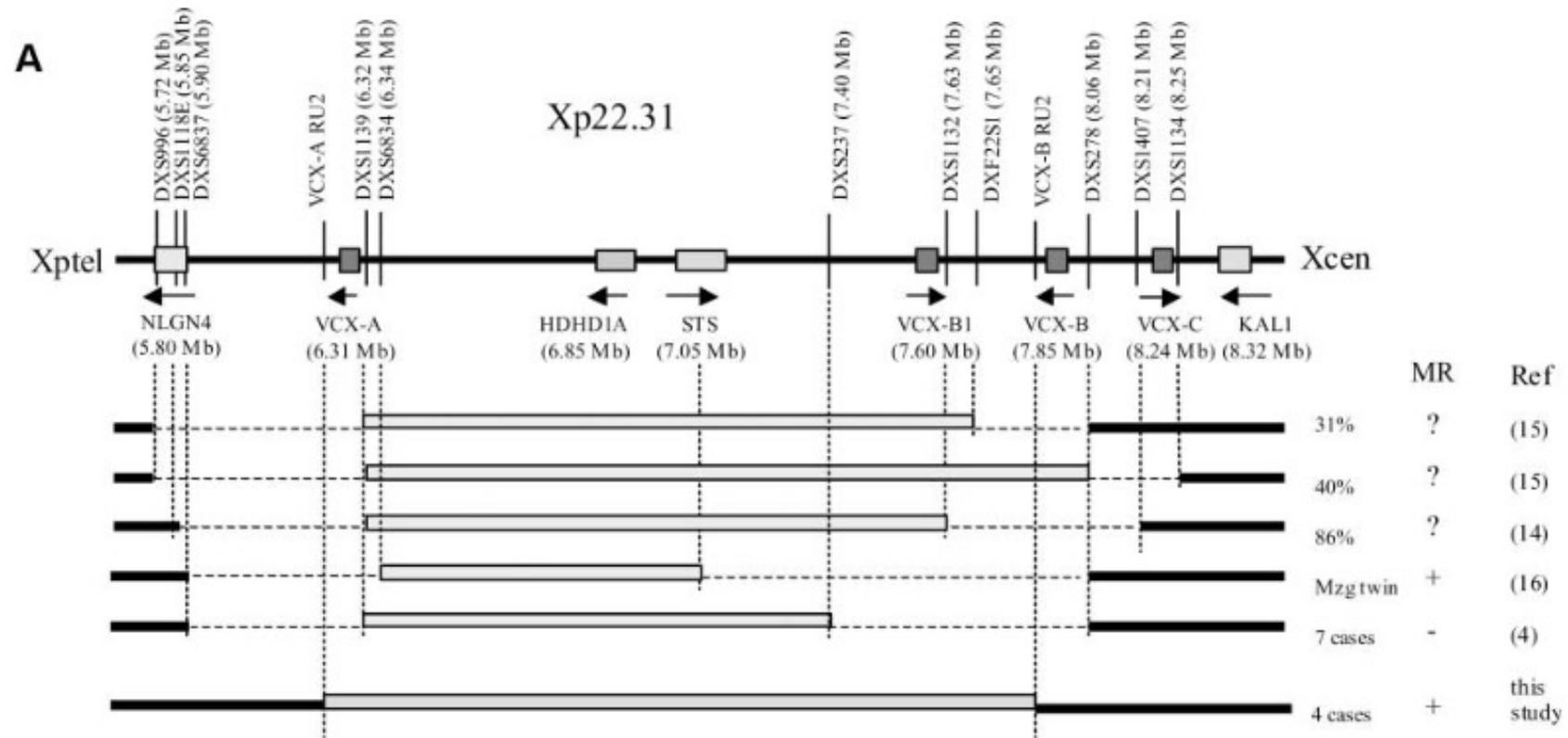
15 Patients dont 4 avec deletion de VCX3A et ID/DD.

Van Esch et al.: Deletion of VCX-A due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis. Hum Mol Genet 2005 Jul 1;14(13):1795-803.

4 Patients.

Ben Khelifa et al. : Xp22.3 interstitial deletion: a recognizable chromosomal abnormality encompassing VCX3A and STS genes in a patient with X-linked ichthyosis and mental retardation. Gene. 2013 Sep 25;527(2):578-83. **Case report.**

Délétion VCX-A critique pour ID/DD ? Incertitude des points de cassures ?



Van Esch et al.: Deletion of VCX-A due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis. *Hum Mol Genet* 2005 Jul 1;14(13):1795-803.

La délétion VCX3A n'explique pas la DI. 80 patients de XLI et intelligence normale avec ou sans délétion de VCX3A (62/80 patients avec délétion de VCX3A; Cuevas-Covarrubias et al. 2008).

Cuevas-Covarrubias et al. : Analysis of the VCX3A, VCX2 and VCX3B genes shows that VCX3A gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis. Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):483-6.

Willemsen et al.: Interpretation of clinical relevance of X-chromosome copy number variations identified in a large cohort of individuals with cognitive disorders and/or congenital anomalies. Eur J Med Genet. 2012 Nov;55(11):586-98. ->

Unknown clinical relevance – Ségégation maternelle ou paternelle de la délétion

Conclusion

La délétion est pathogène pour XLI chez les garçons. Il n'est pas certain que la délétion soit impliquée dans la DI, aucun gène de DI n'a pu être identifié dans la région délétée habituellement.

> [J Med Genet.](#) 2020 Oct;57(10):692-698. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106676. Epub 2020 Mar 5.

Medical and neurobehavioural phenotypes in carriers of X-linked ichthyosis-associated genetic deletions in the UK Biobank

Lucija Bricic¹, Jack Fg Underwood^{2 3}, Kimberley M Kendall², Xavier Caseras², George Kirov², William Davies^{4 2 3}

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 32139392 PMCID: [PMC7525778](#) DOI: [10.1136/jmedgenet-2019-106676](#)

Comparaison phénotypique de 398 porteurs de délétion Xp22.31 incluant le gène STS
(Age 40-69 ans, duplications de 0,8-2,5 Mb, 86 masculins et 312 féminins)

Groupe de témoins (199.577 masculins et 227.862 féminins)

« Academic attainment unaffected »

Prévalence augmentée de: « fibrillation auriculaire » et « détresse mentale » chez porteur masculins

ASDs et ADHD à fréquence égale chez porteur et témoins*

Conclusion: risque augmenté d'arythmie cardiaque et « mood problems » chez porteurs masculins

UK Biobank: sous-représentation d'individues à phénotypes sévères (ID/DD)

[PLoS One](#). 2016; 11(10): e0164417.

PMCID: PMC5053497

Published online 2016 Oct 6. doi: [10.1371/journal.pone.0164417](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164417)

PMID: [27711218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711218/)

Behavioural and Psychiatric Phenotypes in Men and Boys with X-Linked Ichthyosis: Evidence from a Worldwide Online Survey

[Sohini Chatterjee](#),¹ [Trevor Humby](#),^{2,3} and [William Davies](#)^{1,2,3,*}

adult (n = 58) and younger (≤18yrs, n = 24) males with XLI

ASDs: 7.5% vs. 2.4%; ADHD: 7.5% vs. 3–4%



délétion Xp22.3 (garçons)	Classe 6	CNV de susceptibilité à des troubles <u>neuro-développementaux</u> , à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication Xp22.3 (garçons)	Classe 2	CNV Probablement bénin
délétion Xp22.3 (filles - conductrices)	Classe 2	CNV Probablement bénin
duplication Xp22.3 (filles - conductrices)	Classe 1	CNV bénin