

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI

OMBRE

ABBAGLI

Prevenzione

Allergologia

Gastroenterologia

Nutrizione

Dermatologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015
Hotel Royal Continental, Napoli

Un caso di pubertà precoce familiare causato da una nuova mutazione nel gene MKRN3

Grazia Cantelmi, AIF SUN Napoli

Prof.ssa L.Perrone, Dipartimento della donna, del bambino, di chirurgia generale e specialistica

Pubertà precoce centrale 1

Definizione

Maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ad un'età <2.5 SDS.

Diagnosi

Criteri clinici

telarca <8 anni

Volume testicolare > 4ml <9anni

Criteri biochimici

- LH basale ≥ 0.7 IU/L
- Positività del Test di stimolo al GnRH
(LH basale tra 0.2-0.6 IU/L)

Criteri strumentali

- US: utero DL 3.4-4 cm, echi endometriali; rapporto corpo:collo 1:1, volume ovarico 1-3 ml.
- RX polso e mano: avanzamento dell'età ossea > 2 anni .

Terapia

Agonisti del rilascio di GnRH.

Pubertà precoce centrale 2

Cause



- 75% Idiopatica
- 25% Secondaria a tumori SSC, malformazioni SSC, irradiazione, trauma.

Genetica

- 25% Ereditarietà autosomica dominante, sesso dipendente, penetranza incompleta, pochi geni noti
-Kiss1, Kiss1 R-
- 75% Ignota

Il gene MKRN3

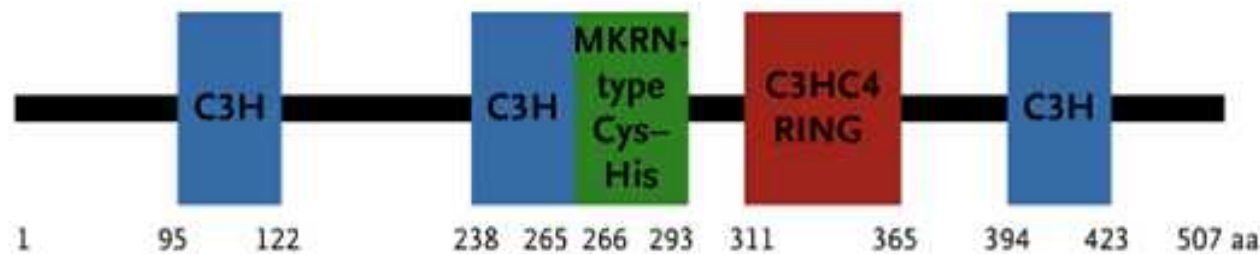


Figure 2. MKRN3 Domains and the Mutations Identified in the Study Families.

MKRN3 has four zinc-finger domains: three C3H motifs (blue) and one C3HC4 RING motif (red), which is responsible for ubiquitin ligase activity. The MKRN3-specific Cys-His domain (green) is of uncertain function. The numbers correspond to the amino acid positions in the protein. Blue mutation labels and arrows indicate the location of frameshift mutations; the red mutation and arrow indicate the location of a missense mutation.

- Cromosoma 15 (15 q11.2)
- Proteina trascritta: Makorin ring finger protein 3
- Prodotto del gene: Ubiquitina
- Azione: non del tutto chiarita, agirebbe come 'freno neurobiologico' inibendo secrezione pulsatile GnRh
- Fenotipo dei pazienti: ancora poco noto
- CPP con familiarità paterna dovuta all' **Imprinting materno**

Cos'è l'imprinting₁



L'imprinting è un fenomeno epigenetico che influenza l'espressione genica senza alterare la sequenza nucleotidica.

- Per la maggior parte dei geni l'espressione di un allele non dipende fatto che esso sia ereditato dal padre o dalla madre (modello mendeliano).
- Alcuni geni sfuggono a questo meccanismo per cui l'espressione del gene dipenderà dalla sua origine parentale. Questo fenomeno viene chiamato **imprinting**.
- I geni soggetti a imprinting (circa 100) sono presenti in duplice copia, ma di essi viene espressa una sola copia mentre l'altra è **'silenziata'** con un processo di **metilazione**.
- Metilazione del DNA → Modificazione covalente delle citosine in corrispondenza della regione del promotore o delle sequenze regolatrici → interferenza al legame delle proteine trascrizionali

Cos'è l'imprinting²

- Nelle cellule germinali l'imprinting viene cancellato e poi ristabilito in base al sesso dell'individuo

SPERMIOGENESI Geni soggetti a imprinting paterno → l'allele fornito dal padre viene silenziato

OOGENESI Geni soggetti a imprinting materno → l'allele fornito dalla madre viene silenziato

MKRN3 presenta IMPRINTING MATERNO

Gene Non metilato sull'allele paterno Gene Metilato sull'allele Materno

Se Mutato

- **Maschio:** riceve un allele imprintato dalla madre, è **asintomatico**.

Trasmette l'allele attivo, in quanto di origine paterna, alla **progenie, sintomatica**.

- **Femmina:** riceve allele attivo dal padre, è **sintomatica**.

Trasmette il gene imprintato 'silenziato' alla sua **progenie, asintomatica**





ORIGINAL ARTICLE

Central Precocious Puberty Caused by Mutations in the Imprinted Gene *MKRN3*

Ana Paula Abreu, M.D., Ph.D., Andrew Dauber, M.D., Delanie B. Macedo, M.D., Sekhri S. Ph.D., John C. Gill, Ph.D., Priscilla Cukier, M.D., Iain R. Thompson, Ph.D., Victor M. Neri, M.D., Lania Rodrigues, M.D., Cristiane Kochi, M.D., Carlos Alberto Longui, M.D., Domingos M. Ph.D., Luciana R. Montenegro, Ph.D., Berenice B. Mendonca, M.D., Ph.D., Runa S. Ghosh, Ph.D., Ana Claudia Latronico, M.D., Ph.D., and Ursula D. Kaiser, M.D. N Engl J Med 2013; 368:2467-2475 | June 27, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1302160

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Central Precocious Puberty in a Girl and Early Puberty in Her Brother Caused by a Novel Mutation in the *MKRN3* Gene

Dacou-Vouletakis, Maria Karaniza, Christina Karakourosos, and Antonis Voutetakis

Human Reproduction

A novel *MKRN3* missense mutation causing familial precocious puberty

L. de Vries^{1,2,*}, G. Gat-Yablonski^{1,2,3}, N. Dror^{2,4}, A. Singer⁵ and Received June 12, 2014. Revision received August 7, 2014. Accepted September 8, 2014.

HORMONE RESEARCH IN PÆDIATRICS Vol. 87, No. 2, 2014 August

MKRN3 Mutations in Familial Central Precocious Puberty



Schreiner F,^{*} Gohlke B,^{**} Hamm M,^{**} Korsch E,[†] Woelfle J,^{*} ^{*}Pediatric Endocrinology Division, Children's Hospital, University of Bonn, Bonn and ^{**}Pediatric Endocrinology Division, Children's Hospital Amsterdamer Strasse, Cologne, Germany

PI-D2-212 A novel *MKRN3* mutation discovered in a Korean with central precocious puberty

Hae Sang Lee^a, Jung Sub Gim^b, Jin Soon Hwang^c & Eun Young Kim^a ^aDepartment of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Ajou University Hospital, Suwon, Korea ^bDepartment of Pediatrics, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea ^cDepartment of Pediatrics, Chosun University School of Medicine, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

ESPE2014

Il nostro studio ¹

- 12 famiglie CPP con familiarità paterna
- Età media di esordio:
 6.5 anni  8.5 anni
- Test GnRh: positivo
- RMN encefalo: nella norma
- Terapia: Agonisti del rilascio di GnRh

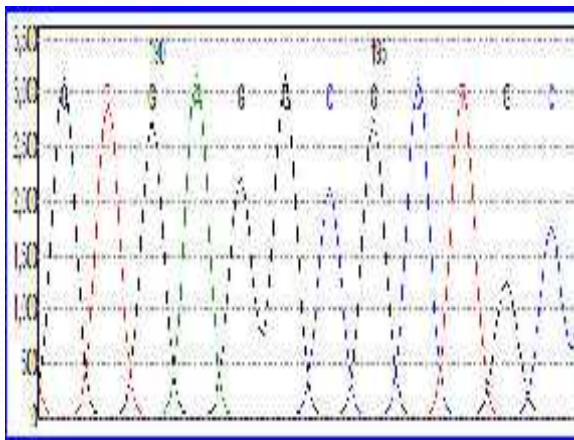


Il nostro studio 2



- Estrazione del DNA

- Amplificazione della regione esonica codificante del gene MKRN3 mediante metodica PCR



- Sequenziamento Sanger dei prodotti purificati della PCR

Il nostro studio ³

- Benedetta 7 anni, CPP a familiarità paterna (cugina paterna menarca a 7 anni, nonna con menarca e menopausa precoci)

Scoperta una nuova mutazione (Pro160Cys Fs*14) di MKRN3

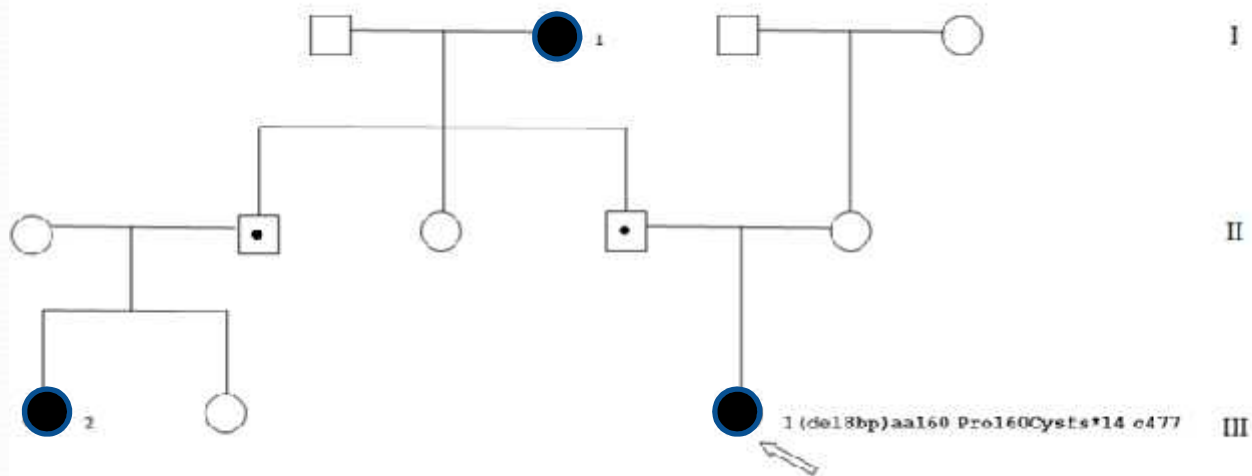
- Delezione 8 pb
- Frameshift
- Formazione di prematuro codone di stop con perdita di funzione della Ubiquitina

Caratteristiche della paziente

At onset	Age (Years)	6
At referral	Age (years)	7
	Weight (kg)	28.9 (25-50 th)
	Height (cm)	136.6 (>97th)
	Bone age (years)	10.3
	Tanner stage	B 3
	Pubarche stage	PH 1
	Clinical examination	clinodactyly of the fifth finger lumbar hyperlordosis
Hormonal profile	Basal LH (IU/L)	4.1
	Basal FSH (IU/L)	7.6
	Estradiol (pg/ml)	29.7
Pelvic ultrasound	Uterine transverse diameter (cm)	2.2
	Uterine length (cm)	4.0
	Left Ovary (ml)	2
	Right Ovary (ml)	2
Brain Magnetic Resonance imagine	Normal	

Il nostro studio 4

- Estensione dell'analisi genetica di MKRN3 al nucleo familiare.
- Riscontro della medesima mutazione (Pro160Cys Fs*14) nella probanda, nel padre, nella cugina e nonna paterne.



I 1 precocious puberty early menopause

II 1 precocious puberty

II 2 early menarche

La nostra famiglia

- Benedetta: telarca a 6 anni
diagnosi CPP a 7 anni
in terapia con Agonisti GnRh con buona risposta
clinica , strumentale e biochimica.
- Cugina paterna : menarca a 9 anni
- Nonna paterna: menarca a 10 anni
menopausa precoce a 35 anni
(mai descritta precedentemente)

Fenotipo variabile nell'ambito della
stessa famiglia

Take home messages



Attenzione a:



- Attenta anamnesi familiare
- Timing puberale (menarca nella madre, comparsa di barba, abbassamento nella voce etc nel padre)
- Identificazione del fenotipo del paziente e dei familiari per una corretta definizione e caratterizzazione del gene.

e soprattutto, anche in caso di CPP...
...ricordiamoci dei papà!



*Grazie
per
l'attenzione*