

PUBERTAD

Avances en el estudio molecular de la pubertad precoz

Jesús Argente

Servicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Instituto de Investigación La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción

La pubertad precoz se define por la presencia del desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas y el aumento del volumen testicular igual o superior a 4 ml en los varones antes de los 9 años de edad, siempre acompañados de un avance progresivo de la maduración ósea y crecimiento lineal acelerado (1, 2).

La pubertad precoz puede ser debida a la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario (pubertad precoz central –PPC- o pubertad precoz gonadotropín dependiente) debida a tumores o anomalías hipotalámicas, aunque fundamentalmente su etiología es idiopática, o a otras causas sin activación del eje GnRH (pubertad precoz periférica –PPP- o pubertad precoz gonadotropín independiente) debida a tumores gonadales, tumores suprarrenales, tumores productores de hormona gonadotropina coriónica o exposición a esteroides sexuales exógenos.

La incidencia global en España de PPC ha sido estimada recientemente en 5,66 casos por millón de personas y año a riesgo, con una incidencia anual entre 0,02 y 1,07 nuevos casos por 100.000 (3).

Bases moleculares de la pubertad precoz

En los últimos quince años se han efectuado progresos en el conocimiento de las bases moleculares de algunos pacientes con PPC y PPP, mediante el empleo de análisis de mutaciones en genes candidatos, estudios de asociación del genoma y, más recientemente, mediante secuenciación del exoma completo.

Bases moleculares de la pubertad precoz central

1. Mutaciones activadoras en KISS1 y KISS1R

Las bases genéticas de la PPC incluyen mutaciones en el gen de kisspeptina (*KISS1* -1q32.1-) y su receptor (*KISS1R* -19p13.3-, anteriormente conocido como GPR54). Hoy sabemos que la kisspeptina es el estimulante más potente de GnRH generando la secreción de LH (6). Dos grupos de investigadores demostraron inicialmente mutaciones en homocigosis con pérdida de función en GPR54 (4,5) definiendo una nueva causa de deficiencia de GnRH. La expresión hipotalámica de *KISS1* se incrementa al iniciarse la pubertad (7).

La primera demostración de una mutación activadora en heterocigosis del gen *KISS1R* se efectuó en una niña brasileña con PPC en 2008 (p.Arg386Pro⁽⁸⁾). Esta mutación prolonga la respuesta de kisspeptina disminuyendo la degradación del *KISS1R* (9). Silveira et al demostraron en 2010 dos mutaciones sin sentido en heterocigosis del gen *KISS1*: una (pPro74Ser) en un varón con PPC idiopática (10) y una segunda mutación (H90D) en homocigosis en dos niñas no relacionadas con PPC idiopática (10).

2. Mutaciones inactivadoras en MKRN3

Abreu et al (11) describieron en 2013 las primeras mutaciones en *MKRN3* (15q11.2) asociadas con PPC, identificando 4 mutaciones en heterocigosis en 5 de 15 familias (33%), afectándose igualmente ambos sexos (8 niñas y 7 niños).

Settas et al (12) describieron en 2014 una nueva mutación en heterocigosis en (p.C340G) en una

niña con PPC y en su hermano con pubertad temprana.

Posteriormente, también en 2014, Macedo *et al*⁽¹³⁾ investigaron 215 niños no relacionados (207 niñas y 8 niños) con PPC, identificando 5 nuevas mutaciones en heterocigosis en 8 niñas en *MKRN3*. Más tarde, Schreiner *et al*⁽¹⁴⁾ han publicado dos mutaciones en heterocigosis en *MKRN3* en dos de seis familias alemanas.

Hasta la fecha, se han publicado 11 mutaciones diferentes con pérdida de función en *MKRN3* en 26 pacientes (19 niñas y 7 niños) con PPC procedentes de 15 familias de diferentes áreas geográficas.

3. Anomalías cromosómicas

Se han encontrado alteraciones en los cromosomas 1 (1p36), 7 (7q11.23 –síndrome de Williams-Beuren- y 7q –síndrome de Silver-Russell-), 9 (deleción de 9p), 14 (14q32.2 –síndrome de Temple-), 15 (región imprimada –*MKRN3*- síndrome de Prader-Willi-) y X (Xp22 –síndrome de Rett-) asociadas en porcentajes variables con PPC.

Existe una serie amplia de genes candidatos en la PPC, como es el caso de la Neurokinina B, TAC3, TAC3R, LIN28B, Neuropeptido Y, cuyas mutaciones pudieran asociarse con PPC.

Bases moleculares de la pubertad precoz periférica

1. Mutaciones activadoras de la línea germinal del gen del receptor de la hormona lúteo-estimulante (LH) (LHR)

La pubertad precoz familiar del varón o Testotoxicosis es una forma rara de PPP isosexual que afecta exclusivamente a varones (15) y se transmite según un patrón autosómico dominante. Se produce por mutaciones en *LHR* (2p21).

2. Mutaciones activadoras somáticas de GNAS

El síndrome de McCune-Albright constituye una entidad causada por mutaciones activadoras somáticas postcigóticas en la proteína ligadora del nucleótido guanidina codificado por el gen *GNAS* (20q13.32), que codifica la subunidad alfa (*Gsa*). Puede cursar con displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche, pubertad precoz e hiperfunción de múltiples glándulas endocrinas⁽¹⁶⁾. Las primeras mutaciones se describieron en el exón 8 de *GNAS*, dando lugar a un incremento de la actividad de la proteína *Gs* y de la formación de AMPc en varios tejidos de los pacientes con síndrome de McCune-Albright⁽¹⁷⁾. El diagnóstico molecular de este síndrome se efectúa mejor mediante la demostración de mutaciones activadoras de *Gsa* en tejidos afectados.

Las mutaciones más frecuentes son las que afectan a la posición 201 por histidina, cisteína, serina, glicina o leucina^(18,19). Además de *Gsa*, *GNAS* codifica una variante mayor (XLAs). Mientras que XLAs es de expresión paterna, la expresión de *Gsa* es bialélica en la mayoría de los tejidos, incluyendo el hueso. Las mutaciones en este síndrome son heterocigotas, pudiendo acontecer en el alelo materno o paterno. Es menester indicar que el síndrome de McCune-Albright es esporádico y cada caso supone una alteración *de novo*.

Consideraciones finales

Las bases genéticas de la pubertad precoz son complejas y aún parcialmente dilucidadas. Desde 1991 a 2014 se han identificado mutaciones en diferentes genes capaces de expresar las bases etiológicas de la precocidad sexual patológica, ya central, ya periférica. En la actualidad puede afirmarse que las mutaciones activadoras en *KISS1* y *KISS1R* son causas infrecuentes de PPC. Por el contrario, las mutaciones en *MKRN3* son una causa frecuente de PPC. Nuestros conocimientos sobre las bases moleculares de la PPP se limitan a la testotoxicosis (mutaciones en el receptor de LH) y al síndrome de McCune-Albright (mutaciones en *GNAS*).

La existencia de genes candidatos hace plausible que, en el futuro, nuevos genes puedan contribuir a explicar ser el origen del la pubertad precoz, fundamentalmente de la pubertad precoz central.

Referencias bibliográficas

1. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: Aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticas. An Ped 2012; 76:229e1-229e10.doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.003
2. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz. En: Cruz, Tratado de Pediatría (11^a ed). Madrid, Ed Panamericana. Parte XV Endocrinología. Tomo I. Capítulo 243; págs.:1258-1265, 2014. ISBN Tomo I: 978-849835-723-3. Depósito Legal: M-14296-2014.
3. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, Argente J. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4305-4313.
4. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chausain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived

- peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:10972-10976
5. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med. 2003; 23;349(17):1614-1627.
 6. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8:11-20.
 7. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. J Neurosci. 2005; 25:11349-11356.
 8. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. N Engl J Med 2008;358:709-715.
 9. Bianco SD, Vandepas L, Correa-Medina M, Geffen B, Mukherjee A, Kuohung W, et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. Endocrinology 2011; 52:1616-1626.
 10. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2276-2280.
 11. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013;368:2467-2475.
 12. Settas N, Dacou-Voutetakis C, Karantza M, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, Voutetakis A. Central precocious puberty in a girl and early puberty in her brother caused by a novel mutation in the MKRN3 gene. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:E647-651.
 13. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, Cukier P, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:E1097-1103.
 14. Schreiner F, Gohlke B, Hamm M, Korsch E, Woelfle J. MKRN3 mutations in familial central precocious puberty. Horm Res Paediatr 2014; 82:122-126.
 15. Soriano-Guillén L, Mitchell V, Carel JC, Barbet P, Roger M, Lahliou N. Activating mutations in the luteinizing hormone receptor gene: a human model of non-follicle-stimulating hormone-dependent inhibin production and germ cell maturation. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:3041-3047.
 16. Soriano-Guillén, Argente J. Pubertad precoz periférica: Fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr 2012; 76:229.e1-229.e10.
 17. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991; 325:1688-1695.
 18. Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2107-2113.
 19. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. Eur J Endocrinol. 2001;145:543-559.