

MKRN3 Gen Mutasyonu ile İlişkili Ailesel Santral Puberte Prekoks Olgusu

MKRN3 Gene Mutation in a Case of Familial Central Precocious Puberty

Berna Eroğlu Filibeli* (0000-0002-2696-0195), İlkay Ayrancı* (0000-0001-7898-5311), Hayrullah Manyas* (0000-0002-4775-2950), Özgür Kırbıyık** (0000-0003-1333-2007), Bumin N. Dündar*** (0000-0002-7506-061X), Gönül Çatlı*** (0000-0002-0488-6377)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Öz

Giriş: *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar ile *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)* ve imprinted *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genindeki paternal kalıtılan fonksiyon kaybı mutasyonları ailesel santral puberte prekoks olgularının en sık genetik nedenleridir. Bu raporda, ailesinde erken ergenlik öyküsü olan ve *MKRN3* geninde patojen varyant saptanan bir kız olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Yedi yaş 4 aylık kız hasta, memede üç ay önce başlayan büyüme ve pubik kıllanma şikayeti ile polikliğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişte; anne baba arasında akrabalık olmayıp, babasında ve amca kızlarında erken ergenlik öyküsü vardı. Fizik muayenesinde; ağırlık 34 kg (2,06 SDS), boy 127 cm (0,78 SDS), vücut kitle indeksi 1,95 SDS, hedef boy 148,1 cm (-2,01 SDS, anne boy -1,52 SDS, baba boy -3,44 SDS), meme gelişimi Tanner evre 3, pubik kıllanma evre 2, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; bazal LH ve östradiol tetkikleri yüksek olup tiroid fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal incelemeler normaldi. Kemik yaşı, Greulich-Pyle atlasına göre 10,5 yaş ile uyumluydu. Ultrasonografisinde uterus uzun aksı artmıştı. LH-RH testine pubertal yanıt alınarak santral puberte prekoks tanısı konuldu. Baba tarafından aile bireylerinde erken ergenlik öyküsü olduğundan *MKRN3* gen analizi çalışıldı, c.482dupC daha önce tanımlanmış heterozigot varyant saptandı. Saptanan varyantın çerçeve kayması sonucu erken stop kodon oluşumuna neden olduğu ve bu nedenle patojenik olduğu düşünüldü. Aynı varyant babada da tespit edildi. Hastaya GnRH agonist tedavisi başlanarak kemik yaşı 12,5 yaşa ulaşana kadar tedavisine devam edildi. Hastamız şu an 12 yaş 6 aylık olup düzenli adet görmektedir ve tedavinin yardımıyla da boyu hedef boyunu aşmıştır. **Sonuç:** *MKRN3* mutasyonları ailesel santral puberte prekoksun en sık nedeni olduğundan puberte prekoks olgularını değerlendirirken aile öyküsünün dikkatli alınması ve bu olgulara genetik analiz yapılması sonraki kuşakların genetik danışma ile erken tanı ve tedavileri açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler

Santral puberte prekoks, ailesel puberte prekoks, *MKRN3* geni

Keywords

Central precocious puberty, Familial precocious puberty, *MKRN3* gene

Geliş Tarihi/Received : 16.11.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 13.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.02439

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Berna Eroğlu Filibeli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 555 580 75 80
E-posta: bernafilibeli@gmail.com

Abstract

Introduction: Gain-of-function mutations in the *KISS1* and *KISS1R* genes and paternally inherited loss-of-function mutations in the *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)* and imprinted *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genes are the most common genetic causes of familial central precocious puberty (CPP) cases. This report presents a girl with a family history of early puberty and a pathogenic variant in the *MKRN3* gene.

Case Report: The girl who was seven years and four months old with breast and pubic hair development was referred to pediatric endocrinology clinic. Medical history was usual and her parents were unrelated. Her father, paternal uncle, and cousins had a history of CPP. At the time of the first visit; weight was 34 kg (2.06 SD), height 127 cm (0.78 SD), BMI was 1.95 SDS, with a target height of 148.1 cm (-2.01 SD, mother height -1.52 SD, father height -3.44 SD), breast Tanner stage III, pubic hair Tanner stage II. In laboratory examinations, basal LH and estradiol tests were high, thyroid function tests, and routine biochemical studies were normal. Bone age, according to Greulich-Pyle was 10.5 years. On pelvic ultrasound, the long axis of the uterus was increased. LH-RH stimulation test was indicative of CPP. Considering the family medical history of the father's side, we suspected a genetic cause for the CPP and *MKRN3* gene. *MKRN3* gene analysis showed a previously identified c.482dupC heterozygous variant in the patient and her father. Treatment with Gonadotropin-releasing hormone analog was continued until the bone age reached 12.5 years. Our patient is now 12.5 years old and has regular menstruation, and with the help of the treatment, her height has exceeded the target height. **Conclusion:** In evaluating CPP cases, family history and genetic analysis are important in terms of early diagnosis and treatment with genetic counseling of the next generations.

Giriş

Pubertenin başlangıcında, ilk olarak gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) amplitüdü ve frekansındaki artış izlenir. GnRH'nin pulsatil salınımı ile birlikte hipofiz bezi tarafından gonadotropinler, lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormonun (FSH) salgılanması artar ve bunların sonucunda gonadal fonksiyonun aktivasyonu başlar. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın erken aktivasyonu, kızlarda 8 yaşından ve erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin gelişimi ile karakterize santral puberte prekoks (SPP) neden olur. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks embriyogenez sırasında gelişir ve "mini-puberte" olarak da adlandırılan doğumdan hemen sonraki bir aktivasyon dönemi dışında, pubertal gelişimin başlangıcına kadar baskılanmış halde kalır. Puberte zamanlaması, genetik, beslenme, çevresel ve sosyoekonomik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilenir (1).

Çeşitli serebral malformasyonlar (hipotalomik hamartom, araknoid kist, nörofibromatoz tip 1 vb.) ve edinilmiş patolojiler (travma, enfeksiyon, radyoterapi vb.), SPP'yle ilişkilendirilmesine rağmen kızlarda olguların sadece %10'unda, erkeklerin ise %50-70'inde tanımlanabilir patolojik değişiklikler vardır (2-4). Ailesel SPP'li hastalarda yapılan genetik çalışmalarda bugüne kadar, dört gendeki [*KISS1*, *KISS1R*, *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)*, *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)*] mutasyonlar, SPP'ye yol açan varyantlar olarak tanımlanmıştır. *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar ile *MKRN3* ve *DLK1* genlerindeki paternal kalıtılan fonksiyon kaybı mutasyonları ailesel santral puberte prekoks olgularının en sık genetik nedenleridir. SPP tanısı alan ve ailesinde erken ergenlik öyküsü olması nedeniyle

genetik analiz sonucunda *MKRN3* geninde patojen varyant saptanan bir kız olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yedi yaş 4 aylık kız hasta, annesi tarafından meme büyümesi nedeniyle getirildi. Öyküsünde bilateral meme büyümesinin ve genital kıllanmanın üç ay önce başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişte anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Babası yaşlılarına göre daha erken ergenliğe girdiğini ifade etti. Ayrıca, yurtdışında yaşayan amca kızlarının da erken ergenlik nedeniyle tedavi kullandığı belirtildi. Antropometrik ölçümlerinde ağırlığı 34 kg (2,06 SDS), boyu 127 cm (0,89 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 1,95 SDS, anne boyu 154,2 cm (-1,52 SDS), baba boyu 155 cm (-3,44 SDS) ve hedef boyu 148,1 cm (-2,01 SDS) idi. Fizik muayenesinde meme gelişimi Tanner evre 3, pubik kıllanma Tanner evre 2, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; bazal FSH: 4,1 mIU/mL (N: 0,1-4,3), bazal LH: 0,8 mIU/mL (N<0,1), E₂:17 pg/mL (N<12) olup tiroid fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal incelemeler normaldi. Kemik yaşı, Greulich-Pyle atlasına göre 10,5 yaş ile uyumluydu. Pelvik ultrasonografide uterus uzun aksı 50 mm, sağ over 3,8 mL, sol over 3,3 mL saptandı. LH-RH testinde zirve LH 18 mIU/mL, zirve FSH 14 mIU/mL, zirve LH/FSH oranı 1,28 saptandı ve pubertal yanıt olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Organik patolojiyi dışlamak için kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı ve normal saptandı. Baba tarafından aile bireylerinde erken ergenlik öyküsü olduğundan *MKRN3* gen sekans analizi çalışıldı, daha önce tanımlanmış c.482dupC heterozigot varyant saptandı (Şekil 1).

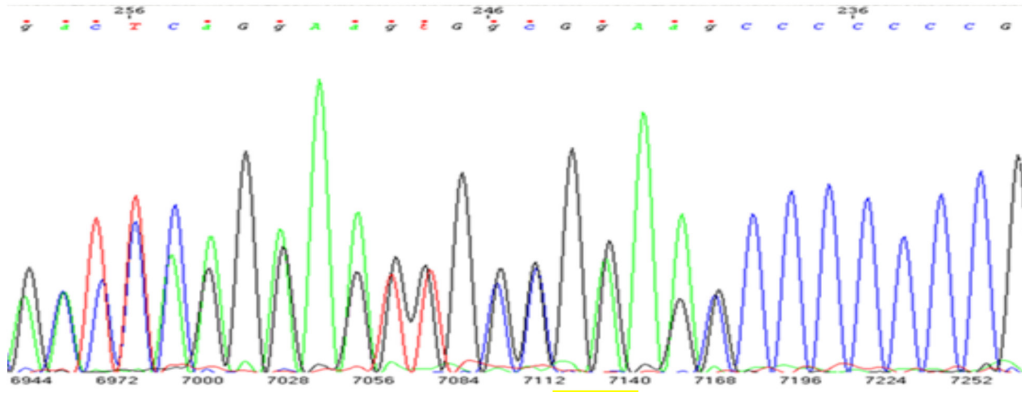
Saptanan varyantın çerçeve kayması sonucu erken stop kodon oluşumuna neden olduğu ve bu nedenle patojenik olduğu düşünüldü. Segregasyon analizinde sağlıklı annede varyant saptanmazken, etkilenmiş baba aynı varyant (c.482dupC) için heterozigottu (Şekil 2).

Hastaya puberteyi durdurmak için uzun etkili GnRH agonist tedavisi (3,75 mg depot leuprolide

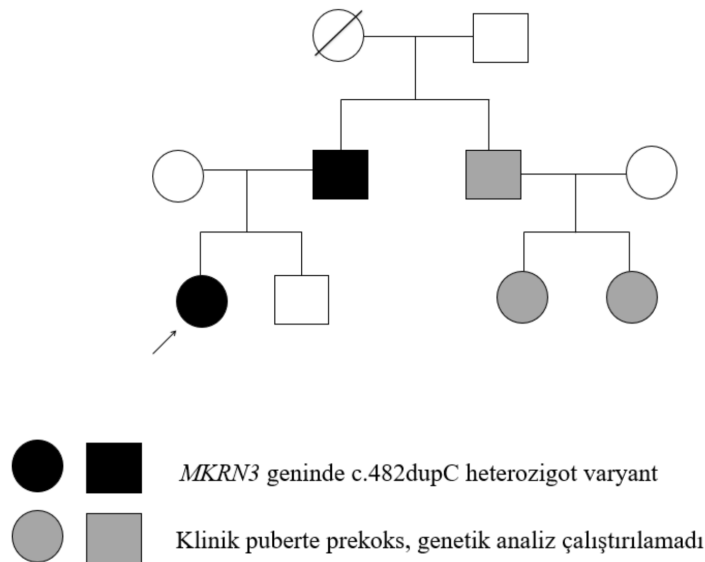
asetat/28 günde bir) başlandı. Tedavinin 6. ayında fizik muayenede meme evre 4, pubik kıllanma evre 3, yıllık büyüme hızı 6,5 cm/yıl olup bazal LH 2,3 mIU/mL, bazal FSH 5,2 mIU/mL ve östradiol 32 pg/mL saptandı. GnRH agonist enjeksiyonununun 90. dakikasında LH 2,6 mIU/mL olarak ölçüldü. Pubertenin yeterince baskılanmadığına karar verilerek GnRH agonist tedavisi 28 günde bir 7,5 mg depot leuprolide asetat şeklinde düzenlendi. GnRH tedavisi takvim yaşı 10 yaş 6 aylık ve kemik yaşı 12,5 yaş (Greulich-Pyle) iken sonlandırıldı. Hastamız en son kontrolünde 12 yaş 3 aylık olup, ağırlığı 63 kg (1,8 SDS), boyu 155 cm (0,11 SDS), VKİ 1,93 SDS ve kemik yaşı 15 yaş ile uyumlu, puberte Tanner evre 5 olup düzenli adet görüyordu.

Tablo 1. LHRH testi			
	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	Östradiol (pg/mL)
0. dakika	0,9	2,6	43
30. dakika	18	12	
60. dakika	13	14	24

LH: Lüteinize edici hormon, FSH: Follikül uyarıcı hormon



Şekil 1. Elektroferogram. İndeks olgu ve babasında *MKRN3* geninde saptanan c.482dupC heterozigot varyant



Şekil 2. *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genindeki c.482dupC varyantlı ailenin soy ağacı. Ok, indeks olguyu işaret etmektedir.

Bu olgunun ailesi olgu raporu hakkında bilgilendirilmiştir ve “Aydınlatılmış Onam Formu” alınmıştır.

Tartışma

Sağlıklı kız çocukların %95’inde puberte 8-13 yaşları arasında başlar. Normal pubertal başlangıcın zamanlaması hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir, genetik faktörler varyasyonun tahmini %50-75’inden sorumludur (4,5). Günümüzde 50’den fazla genin varyantları, gecikmiş puberteye neden olan hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkilendirilirken; SPP’nin etiolojisinde yer alan 4 gen (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* ve *DLK1*) tanımlanmıştır.

Hipotalamusun preoptik alanında bulunan kisspeptin nöronları tarafından üretilen kisspeptin, GnRH salınımının en potent uyarıcısıdır. Kisspeptin, pulsatil GnRH salınımını kontrol etmek için doğrudan GnRH nöronları üzerindeki kisspeptin reseptörlerine (*KISS1R*) bağlanır. Bu etkileşim ile hipofizden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) salınarak overden östrojen ve progesteron ve testislerden testosteron üretimi gerçekleşir.

SPP’nin ilk tanımlanan monogenik nedeni, kisspeptin reseptörünü kodlayan *KISS1R* genindeki fonksiyon kazandıran mutasyondur ve meme gelişimi doğumdan itibaren olup 8 yaşında Tanner evre 4’e ulaşan bir kız hastada rapor edilmiştir (6). *In vitro* çalışmalar, bu mutasyonun, kisspeptine yanıt olarak hücre içi sinyal yollarında uzun süreli aktivasyona yol açtığını göstermiştir. Daha sonra, *KISS1* genindeki heterozigot yanlış anlamlı mutasyonlar 1 yaşındaki bir erkek çocukta ve 5,5-6 yaşlarında SPP’den etkilenen iki kız çocuğunda tanımlanmıştır (7). *KISS1* ve *KISS1R*’deki aktive edici mutasyonları ortaya koymak adına SPP’li çocuklarda kohort çalışmaları yapılmıştır. Ancak sonuçlar, *KISS1* ve *KISS1R* mutasyonlarının SPP’nin nadir nedenlerinden olduğunu göstermektedir (8,9). *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar GnRH’nin erken pulsatil salgılanması ile SPP’ye neden olmaktadır. Her iki gendeki fonksiyon kaybı mutasyonlarının ise hipogonadotropik hipogonadizmle neden olduğu gösterilmiştir (10-12).

DLK1 mutasyonu ilk olarak ilerleyici SPP tanısı alan 4 kız hastanın yer aldığı bir ailenin tüm genom analizinin incelendiği çalışmada ortaya konulmuştur (13). Aynı babaya sahip 2 üvey kardeş ve baba tarafından kuzenleri olan iki kız kardeşte kompleks

bir *DLK1* varyantı (~14-kb delesyon ve 269-bp duplikasyon) tanımlanmıştır. Bu varyant yalnızca babadan kalıtıldığında erken ergenliğe yol açtığı saptanmıştır. Etkilenen dört kızda meme gelişimi 4,6 ila 5,9 yaşları arasında başlamış, büyüme hızlanması (>6 cm/yıl) ve ileri kemik yaşı görülmüştür. Bu hastalarda, *DLK1* lokusunu da içeren 14q32.2 kromozomundaki anormallikler ile ilişkilendirilen Temple sendromuna ait artmış yağ kitlesi dışında ek bulgular izlenmemiştir. Tam olarak hipotalamik mekanizma aydınlatılmasa da, fare hipotalamusunda ve kisspeptin nöron türevli hücre dizilerinde *DLK1* eksprese edilmiştir (13).

Babadan kalıtılan *MKRN3* mutasyonlarının SPP’nin altta yatan nedenlerinden olduğu ilk kez 2013 yılında Abreu ve ark. (14) tarafından, SPP tanılı 15 ailenin 40 üyesinde yapılan tüm ekzom dizilimi sonucunda gösterilmiştir. Daha sonra pek çok çalışmada ailesel SPP’li hastalarda *MKRN3* mutasyonu bildirilmiştir (15-17). *MKRN3*’teki kusurların hipotalamus-hipofiz ekseninin erken aktivasyonuna yol açmasının kesin mekanizması bilinmemektedir. Farelerde yapılan çalışmalar, *MKRN3*’ün hipotalamusta eksprese edildiğini ve ekspresyonunun cinsel olgunlaşma ile azaldığını göstermektedir (18). Bu nedenle *MKRN3*’ün puberte öncesi çocuklarda hipotalamusta üreme endokrin aktivitesi üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğu varsayılmıştır (19). Etkilenen birden fazla üyeye sahip ailelerin olgu serilerine göre, *MKRN3* mutasyonlarının prevalansının ailesel olgularda %33 ila 46, sporadik olgularda %0,4 ila 3,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5).

MKRN3, maternal olarak baskılanmış bir gendir; yani, sadece babadan kalıtılan allel ifade edilir. Sonuç olarak, yalnızca babalarından bir *MKRN3* mutasyonunu miras alan bireylerde SPP gelişir. Babadan kalıtılan *MKRN3* mutasyonu olan erkeklerin bazen asemptomatik taşıyıcılar olabileceği de öne sürülmüştür (20). Bununla birlikte daha önce bildirilen *MKRN3* mutasyonlu ailesel olgularda, çoğu babanın asemptomatik taşıyıcı olduğu bildirilirken, iki olguda mutasyonun babaanneden kalıtıldığı doğrulanmıştır (14,21). Mutasyonu taşıyan babaların taşıyıcı olup olmadıkları, ergenlik başlama yaşı sorusunun cevabı babaların kendi beyanına dayandığı için tartışmaya açık bir konudur. Ergenlik başlangıcını erkeklerde kızlara göre tanımak daha zor olduğundan erken ergenlik olgularının gözden kaçırılmış olabileceği iddia edilmektedir (22). Bu nedenle babadan kalıtılma

potansiyeli olan tüm ailesel olgularda veya babada SPP öyküsü yoksa bile en az iki etkilenmiş kardeş varsa *MKRN3* mutasyonları için tarama yapılması gerektiği düşünölmektedir. Bizim hastamız da *MKRN3* varyantı (c.482dupC) babadan kalıtılmıştı. Babası da ergenliğe erken girdiği ifade etmekle birlikte net bir yaş belirtememişti. Fakat babanın erişkin boyunun 155 cm ve -3,44 SDS olduğunu göz önüne aldığımızda SPP nedeniyle topluma göre oldukça kısa bir final boya sahip olduğu çıkarımını yapabiliriz. Diğer taraftan babanın erkek kardeşinin kızlarında da SPP öyküsü olup bunun için tedavi aldıkları ifade edilmiştir. Bu aile bireylerinde de genetik analiz yapılmak istendi fakat yurtdışında yaşadıkları ve aile içi iletişim zayıf olduğundan gerçekleştirilemedi.

MKRN3 genini de kapsayan 15q11-q13 kromozomunun delesyonu Prader-Willi sendromu ile ilişkili olmakla birlikte, bu bölgedeki hangi spesifik genlerin sendromla ilişkili olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Daha önce bildirilen çoğu raporda hastalarda sendromik bulgular gözlenmemiştir (22,23). Fakat *MKRN3* yanında *MAGEL2* ve *NDN* paternal delesyonu olan bir hastada Prader-Willi sendromunun özelliklerinden olan obezite, gelişim geriliği ve yüksek ağrı eşiği raporlanmıştır (14). Bizim hastamızda ek patolojik veya sendromik özelliğe rastlanmamıştır.

MKRN3'teki fonksiyon kaybı mutasyonları nedeniyle SPP tanılı hastaların medyan pubertal başlangıç yaşı kızlarda 6,0 yaş (3,0-7,8 yaş) erkeklerde ise 8,3 yaş (5,9-9,0 yaş) olup *MKRN3* mutasyonları olmayan SPP hastalarına benzerdir (5). Literatürde hastamızda saptanan c.482dupC daha önce pek olgu raporunda bildirilmiştir (14,22,23). Bu olgu raporlarında *MKRN3* geninde c.482dupC varyantına sahip hastaların puberte başlangıç yaşı 4,8 ila 7,5 yaş olarak ve başvuru anındaki puberte evresi Tanner 2 ila 4 olarak bildirilmiştir. Bizim hastamızda pubertal başlangıç yaşı 7,08 ve meme evresi Tanner 3 olup literatür ile uyumludur.

MKRN3 mutasyonu ilişkili SPP'li hastalar GnRH agonisti tedavisine iyi yanıt vermektedir (14,21,24). Hastamıza GnRH agonisti ile tedaviye başlanmıştır fakat tedavinin 6. ayında fizik muayenede meme evresinde ilerleme, artmış yıllık büyüme hızı ve laboratuvar bulguları ile pubertenin yeterli baskılanamadığına karar verilerek GnRH agonisti dozu arttırılmıştı. Doz artışı sonrası diğer raporlarla uyumlu olarak iyi bir tedavi yanıtı göstermiştir ve

takvim yaşı 10,5 yaş, kemik yaşı 12,5 yaş olduğunda tedavi kesilmiştir. Tedavi bitiminden 8 ay sonra menarş olmuş ve menstruasyonları düzenli devam etmektedir. Tedavinin de etkisiyle hedef boyuna ulaşıp bunun üzerine de çıkmıştır.

Erken menarşın psikososyal sorunlar, kısa boy, obezite, kardiyovasküler hastalık ve yetişkinlikte tip 2 diyabet riski dahil olmak üzere kısa ve uzun vadeli etkileri mevcuttur (25). Genetik etiyojiler dahil olmak üzere SPP'nin daha yaygın nedenlerini anlamak, SPP'li olguların değerlendirilmesinde aile öyküsünün dikkatli alınması ve bu olgulara genetik analiz yapılması sonraki kuşakların genetik danışma ile erken tanı ve tedavileri açısından oldukça önem taşımaktadır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr* 2019;7:147.
2. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265-74.
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
4. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:184502.
5. Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:532-40.
6. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New Engl Journal Medicine* 2008;358:709-15.
7. 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;95:2276-80.
8. Krstevska-Konstantinova M, Jovanovska J, Tasic VB, Montenegro LR, Beneduzzi D, Silveira LF, et al. Mutational analysis of *KISS1* and *KISS1R* in idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:199-201.
9. Leka-Emiri S, Louizou E, Kambouris M, Chrousos G, De Roux N, Kanaka-Gantenbein C. Absence of GPR54 and TACR3 mutations in sporadic cases of idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2014;81:177-81.
10. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Dev* 2016;29:36-49.

11. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Medicine* 2003;349:1614-27.
12. Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF, Jr., Seminara SB. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:70-7.
13. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1557-67.
14. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-75.
15. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two Frameshift Mutations in MKRN3 in Turkish Patients with Familial Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;87:405-11.
16. Lu W, Wang J, Li C, Sun M, Hu R, Wang W. A novel mutation in 5'-UTR of Makorin ring finger 3 gene associated with the familial precocious puberty. *Acta Biochim Biophys Sin* 2018;50:1291-3.
17. Varimo T, Iivonen AP, Käsäkoski J, Wehkalampi K, Hero M, Vaaralahti K, et al. Familial central precocious puberty: two novel MKRN3 mutations. *Pediatr Res* 2021;90:431-5.
18. Liu H, Kong X, Chen F. Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation. *Oncotarget* 2017;8:85102-9.
19. Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual Precocity--Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. *Endoc Dev* 2016;29:50-71.
20. Dimitrova-Mladenova MS, Stefanova EM, Glushkova M, Todorova AP, Todorov T, Konstantinova MM, et al. Males with Paternally Inherited MKRN3 Mutations May Be Asymptomatic. *J Pediatr* 2016;179:263-5.
21. de Vries L, Gat-Yablonski G, Dror N, Singer A, Phillip M. A novel MKRN3 missense mutation causing familial precocious puberty. *Hum Reprod* 2014;29(12):2838-43.
22. Simon D, Ba I, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D, et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Euro J Endocrinol* 2016;174:1-8.
23. Schreiner F, Gohlke B, Hamm M, Korsch E, Woelfle J. MKRN3 mutations in familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:122-6.
24. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, 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:E1097-103.
25. Yoo JH. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr*. 2016;59:355-61.