

# Management of Endocrine Disease

## Reversible hypogonadotropic hypogonadism

*Andrew A. Dwyer, Taneli Raivio, Nelly Pitteloud*

*Eur J Endocrinol. 2016 Jan 20. pii: EJE-15-1033*

### RIASSUNTO

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is characterized by lack of puberty and infertility. Traditionally, it has been considered a life-long condition yet cases of reversibility have been described wherein patients spontaneously recover function of the reproductive axis following treatment. Reversibility occurs in both male and female CHH cases and appears to be more common (approximately 10-15%) than previously thought. These reversal patients span a range of GnRH deficiency from mild to severe and many reversal patients harbor mutations in genes underlying CHH. However, to date there are no clear factors for predicting reversible CHH. Importantly, recovery of reproductive axis function may not be permanent. Thus, CHH is not always life-long and the incidence of reversal warrants periodic treatment withdrawal with close monitoring and follow-up. Reversible CHH highlights the importance of environmental (epigenetic) factors such as sex steroid treatment on the reproductive axis in modifying the phenotype. This review provides an overview and an update on what is known about this phenomenon.

### COMMENTO

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) è una patologia caratterizzata da pubertà assente o incompleta ed infertilità, causate dall'insufficiente secrezione o azione del GnRH. Numerose mutazioni sono state identificate in soggetti affetti da CHH; le principali sono le mutazioni dei geni GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R (ipogonadismo normosmico) e ANOS1, SEMA3A, IL7RD, SOX10, FEZF1 (sindrome di Kallman). Sebbene in passato si ritenesse che il CHH fosse un disordine cronico, negli ultimi anni molteplici lavori hanno evidenziato come, dopo un iniziale trattamento con gonadotropine o ormoni sessuali, alcuni soggetti recuperassero spontaneamente la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

In questo lavoro di revisione gli autori forniscono una panoramica e un aggiornamento sul fenomeno della reversibilità del CHH, considerata nel maschio come la crescita testicolare a seguito di terapia e nella donna come il recupero della fertilità. La prevalenza della reversibilità, descritta sia nella popolazione caucasica che asiatica, è stimata tra il 10 e il 15%. Il recupero dell'ipogonadismo ipogonadotropo congenito è un fenomeno ancora da caratterizzare dal punto di vista fisiopatologico. Secondo alcuni autori un ruolo potrebbe essere svolto dagli androgeni che sarebbero in grado di up-regolare i geni coinvolti nella sintesi di GnRH, anche in soggetti portatori di mutazioni genetiche codificate, risolvendo l'ipogonadismo. Ad oggi non disponiamo di fattori predittivi della reversibilità, sebbene nel maschio un volume testicolare superiore a 6-8 ml dovrebbe indurre a rivalutare la funzionalità dell'asse. La reversibilità del CHH potrebbe tuttavia non essere

duratura. Fattori genetici o anche sopraggiunti come fattori emozionali, stressanti, metabolici e psichiatrici potrebbero essere possibili cause di ricaduta. Pertanto finché apposite linee guida non saranno pubblicate gli autori propongono di sospendere il trattamento ogni 1-2 anni per valutare uno spontaneo recupero dell'ipogonadismo. Inoltre vista la possibilità di ricaduta è indicato, in caso di recupero, consigliare la crioconservazione dei gameti e rivalutare i pazienti annualmente.

*Daniele Gianfrilli*  
*Dipartimento di Medicina Sperimentale*  
*Sez. di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia*  
*Sapienza Università di Roma*  
*Viale Regina Elena, 324*  
*00161-Roma*  
*e-mail: [daniele.gianfrilli@uniroma1.it](mailto:daniele.gianfrilli@uniroma1.it)*