

8° Congresso Congiunto AME-ANIED  
Bari 9 Novembre 2013

# Disturbi di Identità di Genere

Ferdinando Valentini  
dalla teoria alla pratica

Az.Osp."S.Camillo-Forlanini" Roma  
Servizio di Endocrinologia per i DIG  
Roma



## L' Endocrinologo nei DIG

La diagnosi di GID deve essere fatta da uno  
Psichiatra o uno Psicologo esperto di  
Transessualismi

Nel nostro ospedale la definizione diagnostica  
viene affidata ad un team di esperti della  
materia

## L' Endocrinologo nei DIG

L' importanza di una diagnosi “precisa” e la difficoltà a volte della diagnosi è esemplificata dalla diagnosi differenziale tra Gender Identity Disorder (GID) e Body Dysmorphic Disorder (BDD) o Skoptic Syndrome, grave sindrome psichiatrica di tipo psicotico dove il paziente a volte può giungere a tentativi di automutilazione genitale

Coleman E, Cesnik J : Skoptic Syndrome: the treatment of an obsessional gender dysphoria with lithium carbonate and psychotherapy  
Am J Psychoter 1990;44:204-217

## L' Endocrinologo nei DIG

Dal 1975 ad oggi sono stati pubblicati poco più di 800 peer-reviewed articles sulla terapia ormonale delle persone con GID

# Endocrine Treatment of Transsexual Persons An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

JCEM 2009;94(9) : 3132-3154

W.C.Hembree, P.Cohen-Kettenis, H.A.Delemarre-  
van de Waal, L.J.Gooren, W.J.Meyer  
N.P.Spack, V.Tangpricha, V.M.Montori

- ✓ Endocrine Society
- World Professional Association of Transgender Health
- European Society of Endocrinology
- Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society

# World Professional Association of Transgender Health

International Journal of Transgenderism

2011 ;13:165–232

## Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7

Coleman, E., Bockting, W., Botzer, M., Cohen-Kettenis, P., DeCuypere, G., Feldman, J., Fraser, L., Green, J., Knudson, G., Meyer, W. J., Monstrey, S., Adler, R. K., Brown, G. R., Devor, A. H., Ehrbar, R., Ettner, R., Eyler, E., Garofalo, R., Karasic, D. H., Lev, A. I., Mayer, G., Meyer-Bahlburg, H., Hall, B. P., Pfaefflin, F., Rachlin, K., Robinson, B., Schechter, L. S., Tangpricha, V., van Trotsenburg, M., Vitale, A., Winter, S., Whittle, S., Wylie, K. R., & Zucker, K.

# Percorso di adeguamento team multidisciplinare

\*Psichiatra

\*Psicologo, Psicoterapeuta, Psicoterapeuta esperto di tests

\*Endocrinologo

\*Chirurgo Plastico-Urologo-Ginecologo

Az. Osp. "San Camillo-Forlanini"

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

1992 Servizio per l' Adeguamento tra Identità Fisica e  
Identità Psicica

2001 Servizio di Endocrinologia  
per i Disturbi dell' Identità di Genere

# Percorso di adeguamento team multidisciplinare

Il percorso di adeguamento prevede un  
approccio multidisciplinare in 5 fasi

1. Valutazione diagnostica
2. Psicoterapia
3. Real life test
4. Terapia ormonale
5. Terapia chirurgica

## Percorso di adeguamento

Il ruolo dell' endocrinologo nel percorso di adeguamento di un soggetto DIG è quello di somministrare al paziente la più corretta e meno dannosa terapia ormonale

## L' Endocrinologo nei DIG

- ✓ **Fase di pre-inclusione:** escludere disordini endocrini (stati intersessuali) o controindicazioni alla terapia ormonale
- ✓ **Fase pre-chirurgica:** monitorizzare la presenza di effetti collaterali legati alla terapia ormonale
- ✓ **Fase post-chirurgica:** reimpostare la terapia ormonale dopo l' intervento di riassegnazione del sesso

## L' Endocrinologo nei DIG

Prima di qualsiasi trattamento ormonale l' Endocrinologo deve

- ✓ escludere patologie che controindicano la somministrazione di ormoni (malattie tromboemboliche, infarto del miocardio, epatiti croniche, diabete non compensato, familiarità per carcinoma mammario, iperprolattinemie, tabagismo ed uso di sostanze psicotrope)
- ✓ prospettare al paziente tutte le procedure e i trattamenti previsti, nonché i rischi connessi a tali terapie ormonali e alla irreversibilità di alcune di esse

## “Real life test”

Con l' inizio della somministrazione ormonale e a seguito delle modificazioni fenotipiche indotte dal trattamento, il paziente intraprende il cosiddetto test di **real life test**.

Con questo test il soggetto valuta il proprio grado di soddisfazione vivendo nel ruolo di persona di sesso opposto la realtà quotidiana professionale e sociale.

Tale test viene intrapreso in una fase in cui le modificazioni fenotipiche sono ancora reversibili e condotto almeno per un anno

# Terapia ormonale

La terapia endocrina dei DIG prevede 2 fasi fondamentali:

1. annullamento delle caratteristiche sessuali del sesso di origine  
(demascolinizzazione-defemminilizzazione)
2. induzione delle caratteristiche sessuali del sesso opposto  
(femminilizzazione-virilizzazione)

Le 2 fasi avvengono sempre lentamente e dipendono dalla sensibilità recettoriale della singola persona  
(da 8 a 24 mesi per M-t-F fino a 36-48 mesi per F-t-M)

## Terapia ormonale

Gli steroidi sessuali somministrati in **dosi farmacologiche**, nel corso della terapia ormonale, permettono di acquisire in modo più completo possibile le caratteristiche sessuali del sesso opposto

Unica eccezione sono i genitali interni ed esterni

# Controindicazioni in M-t.F

## Controindicazioni assolute

ipertensione arteriosa grave

flebotrombosi in atto o recente con o senza episodi embolici (<6 mesi)

malattia cerebro e/o cardiovascolare

grave insufficienza epatica

## Controindicazioni relative

fumo di sigaretta(>20)

storia familiare di ca. mammario

iperprolattinemia

diabete mellito

ipercolesterolemia

ipertrigliceridemia

obesità grave (BMI > 35)

## Demascolinizzazione

Nei DIG M-t-F la soppressione delle caratteristiche del sesso di origine viene ottenuta con farmaci che esercitano direttamente o indirettamente un effetto antiandrogenico. Si tratta però di un evento spesso incompleto per l'impossibilità di eliminare alcuni effetti degli androgeni sullo scheletro come la maggiore altezza, mani e piedi grandi, la forma della mandibola, il bacino stretto e il timbro della voce tipici dell'uomo

# Demascolinizzazione

## Antiandrogeni

Nei DIG M-t-F i farmaci demascolinizzanti più utilizzati sono

- Antagonisti del GnRH**, inibiscono il rilascio di LH da parte del GnRH come il Triptorelin e la Leuprolina. Poco usati per l' alto costo.
- Inibitori della 5 alfa-reduttasi**, inibiscono la conversione del Testosterone in DHT. Il farmaco più noto di questo gruppo è la Finasteride.
- Antirecettori degli Androgeni**, bloccano il legame dello ormone con lo specifico recettore presente nei tessuti maschili. I farmaci più utilizzati sono il Ciproterone acetato, la Flutamide e lo Spironolattone

# Femminilizzazione

Nei DIG M-t-F l' induzione delle caratteristiche femminili si ottiene con la somministrazione di

**estrogeni**, inducono gran parte delle caratteristiche sessuali femminili e riducono la libido e sembrano avere un effetto rasserenante sul tono dell' umore

**progesterone**, la cui azione è limitata allo sviluppo delle mammelle.

Gli effetti della terapia ormonale in questi pazienti sono legati alla risposta dei recettori per gli estrogeni e il progesterone presenti nei tessuti maschili.

# Femminilizzazione

Nei DIG M-t-F gli **Estrogeni** più utilizzati sono:

etinilestradiolo

estrogeni coniugati

17 $\beta$  estradiolo

preparazioni di estradiolo per via transdermica, indicate in particolare oltre i 40 anni di età

In associazione con gli estrogeni i **Progestinici** più utilizzati sono:

medrossiprogesterone acetato

progesterone

nomegestrolo acetato

## Follow up

Controlli ogni 3 mesi per i primi 12 mesi, poi ogni 6  
PRL, 17 beta E2, colesterolo LDL, antitrombina III,  
fibrinogeno, transaminasi, glicemia

Ecomammografia ogni 12-24 mesi

MOC Lombare e Femore dopo 5 anni dall'inizio della  
terapia

ormonale e valutazioni successive in relazione ai diversi  
risultati ottenuti

## Controindicazioni in F-t-M

### Controindicazioni assolute

ipertensione arteriosa grave  
poliglobulia (Ht > 50%)  
ca.mammario - ca. uterino

### Controindicazioni relative

diabete mellito  
ipercolesterolemia  
ipertrigliceridemia  
obesità grave (BMI>35)  
grave insufficienza epatica

## Defemminilizzazione

La soppressione delle caratteristiche del sesso di origine viene ottenuta con la stessa terapia di induzione, terapia androgenica, che nell' arco di 2-3 mesi elimina il ciclo mestruale e induce la virilizzazione

Anche in questo caso si tratta di un evento incompleto poiché il trattamento ormonale sostitutivo non modifica la relativa minore statura e la conformazione più larga del bacino tipici del sesso femminile

## Mascolinizzazione

Nei DIG F-t-M è possibile indurre con la terapia androgenica un buon sviluppo maschile nell' arco di 24-48 mesi.

Anche in questo caso la risposta è condizionata da fattori genetici e costituzionali

Le formulazioni più utilizzate prevedono l' uso di esteri del testosterone o del testosterone undecanoato per via intramuscolare

Gli androgeni per via orale sono da sconsigliare data la loro elevata epatotossicità

## Follow Up

Controlli ogni 3 mesi per i primi 12 mesi , poi ogni 6

Testosterone libero (nadir), emocromo, colesterolo LDL, transaminasi, AT III

MOC Lombare e Femore dopo 5 anni dall'inizio della terapia ormonale e valutazioni successive in relazione ai diversi risultati ottenuti

# Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

Tra gli effetti sistemici della terapia ormonale nei DIG i  
problemi attivi sono

Osteoporosi

Carcinoma mammario in M-t-F

IPB e Carcinoma prostatico su prostata residua

Rischio cardiovascolare

Prolattinoma

Carcinoma ovarico in F-t-M

Durata della terapia ormonale

# Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

L'esperienza del Servizio di Endocrinologia

Per i DIG

Az.Osp."San Camillo-Forlanini"

Roma

2001-2013

✓ 647 persone

➤ M-t-F 452

➤ F-t-M 195

**CHARACTERIZATION of BONE MINERAL DENSITY  
in MALE-to-FEMALE TRANSSEXUALS RECEIVING LONG-  
TERM TREATMENT  
WITH HIGH DOSE ESTROGENS PLUS ANTIANDROGENS  
for REASSIGNMENT SURGERY**

Ferdinando Valentini\* , Antonio Aversa, Roberto Bruzziches,  
Rachele Fornari, Emanuela Greco, Marina Brama,  
Carla Lubrano, Silvia Migliaccio and Giovanni Spera

*\*Endocrine Unit for Gender Identity Disorders" San-Camillo Forlanini"  
Hospital Rome*

*and  
Department of Medical Pathophysiology, University of Rome "La Sapienza"  
Rome*

J.Men's Health Aug.2008

## METHODS

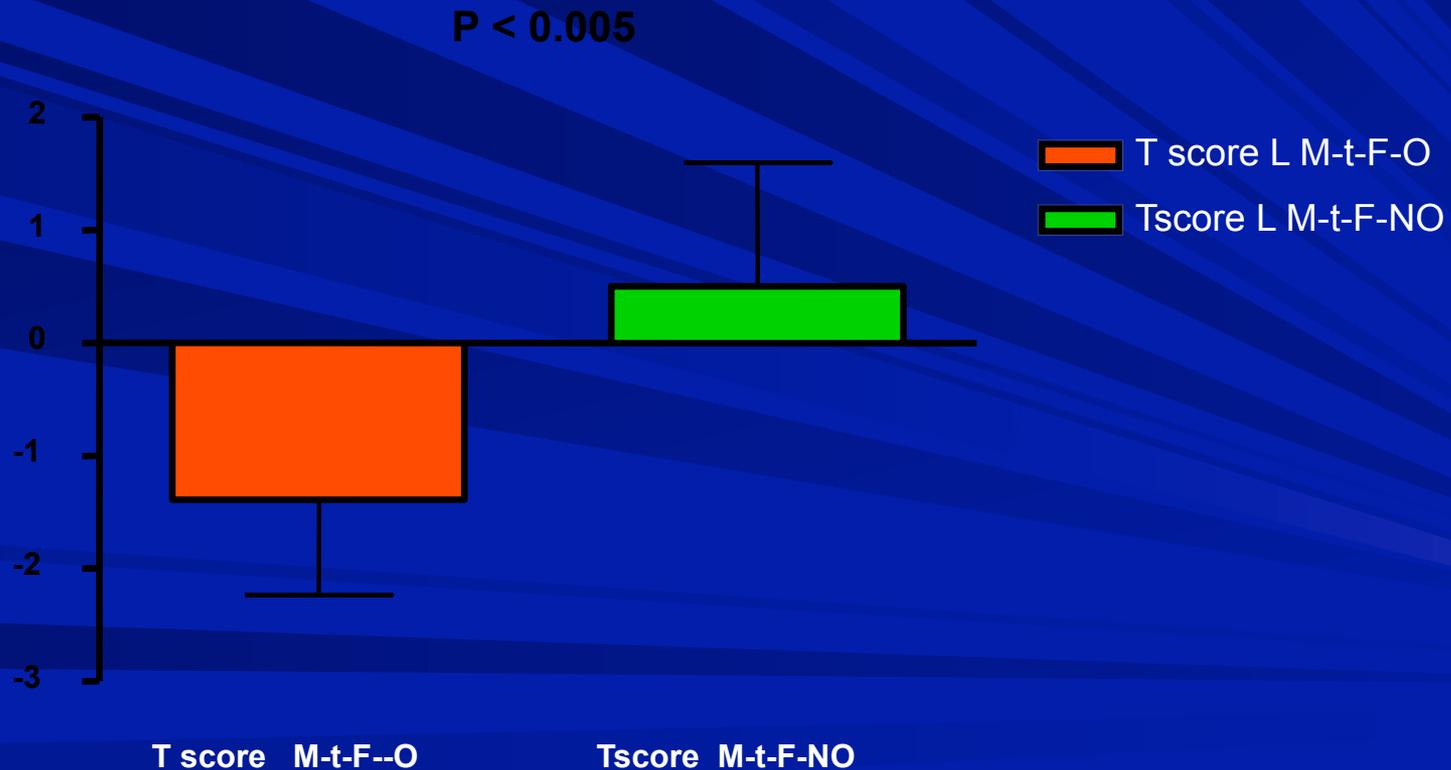
Data were retrieved from 20 subjects after reassignment surgery (mean hormonal treatment duration 8.7 ys). Serum gonadotrophins, testosterone, 17- $\beta$ -estradiol, prolactin, thyroid hormones, liver enzymes, lipid and glycaemic patterns were evaluated as well as bone biochemical markers (PTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and plasma pyridinoline crosslinks). Bone mineral density (BMD) was measured by DEXA

## RESULTS

All subjects had suppressed serum testosterone levels (mean 0.57 nmol/l), whereas serum estradiol levels were within the supraphysiological ranges (mean 880 pmol/l) for males. A significant decrease in BMD at both lumbar spine and femoral neck was observed in 15 out of 20 (75%) MFT ( $0.89 \pm 0.14$  SD g/cm<sup>2</sup> vs  $1.1 \pm 0.09$ ,  $p < 0.001$ ; lumbar T-score  $-1.39 \pm 0.84$  vs  $0.5 \pm 1.10$ ,  $p < 0.0005$ ; femoral T-score  $-1.12 \pm 0.76$  vs  $-0.08 \pm 1.00$ ,  $p < 0.05$ , respectively). No differences in plasma crosslinks levels as well as hormonal and biochemical parameters were found between control and osteopenic subjects.

# Bone Mineral Density

Significant decrease in BMD in 15 out of 20 p. (75%)  
M-t-F( $0.89 \pm 0.14$  SD g/cm<sup>2</sup> vs.  $1.1 \pm 0.09$ ,  $p < 0.005$ )

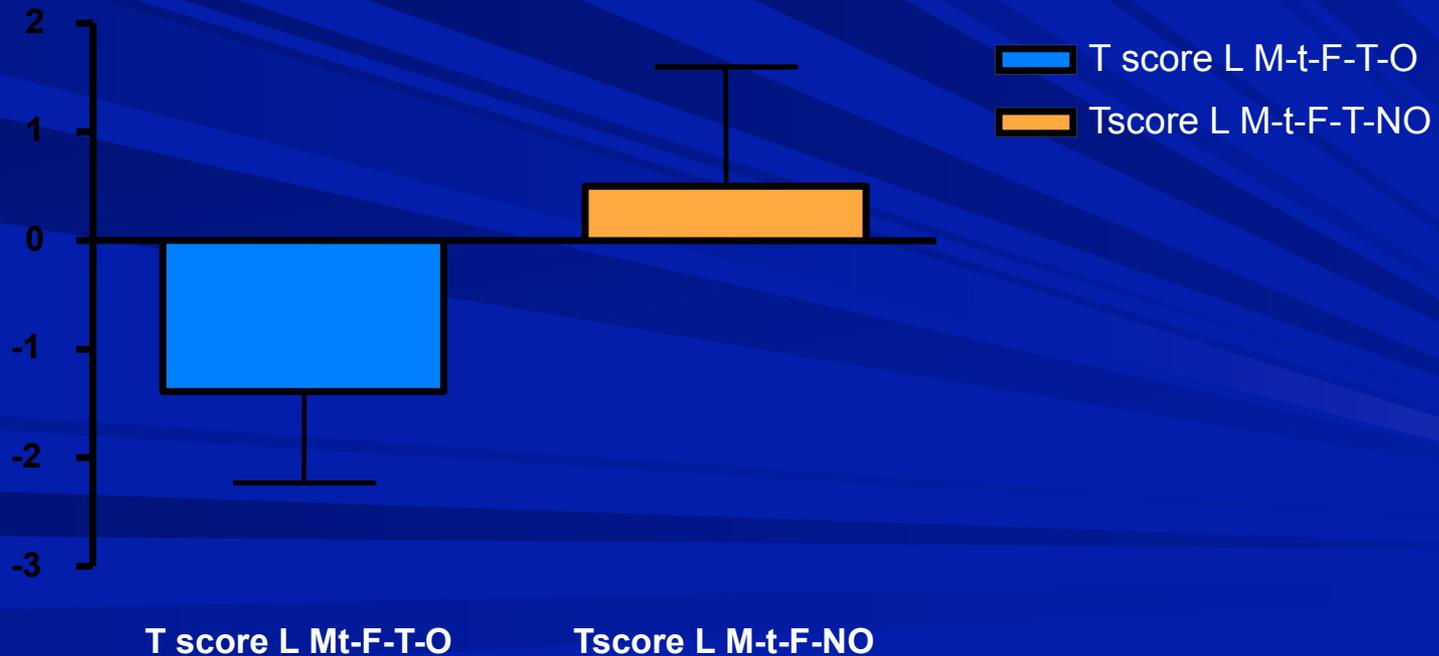


# T Score Lumbar Spine

Significant decrease in T score at lumbar spine in 15 out of 20 (75%)

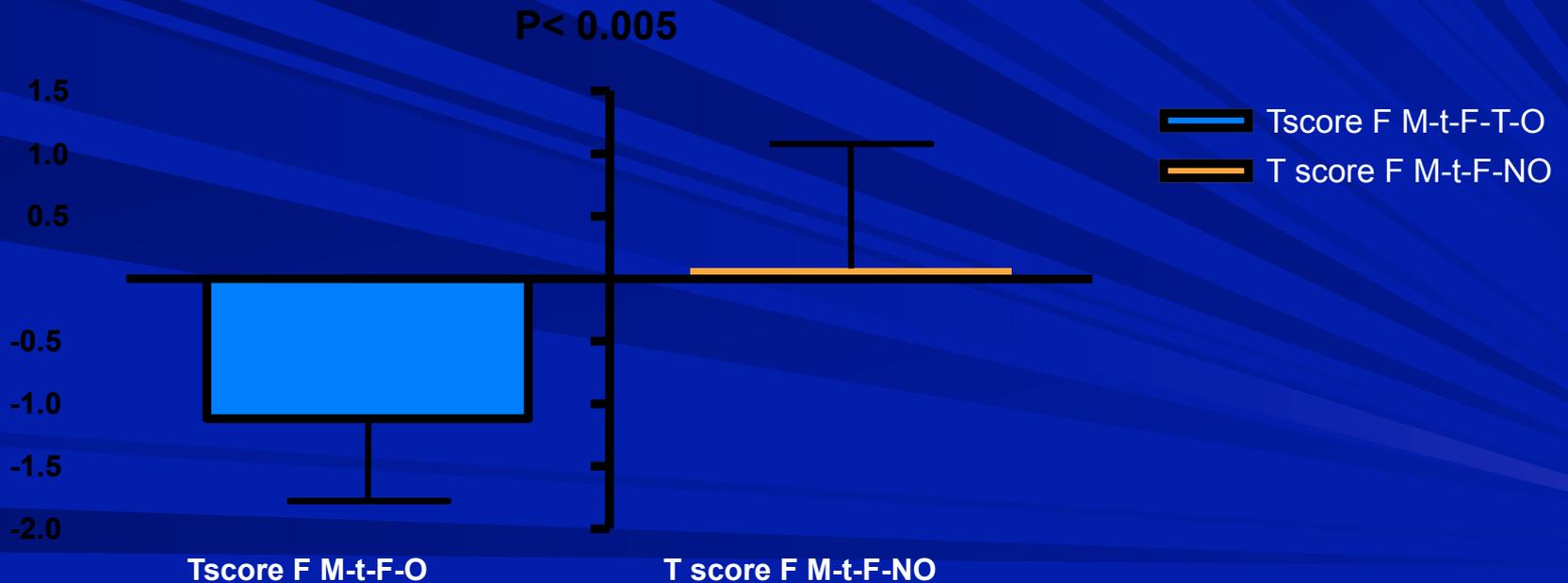
M-t-F (-1.39±0.84 vs. 0.5±1.10, p<0,001).

P < 0.001



# T Score Femoral Neck

Significant decrease in T score at femoral neck 15 out of 20 (75%)  
M-t-F (-1.12±0.76 vs. -0.08±1.00, p< 0.005).



# Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

## La nostra esperienza

- 1 caso di embolia polmonare massiva in M-t-F 62 aa  
40 sigarette/die
- 1 caso di embolia della omerale in F-t-M 45 aa non  
fumatore
- 1 caso di poliglobulia grave (Hct >60%) in F-t-M 41 aa
- 6 casi di microadenoma ipofisario con IperPRL  
attualmente in terapia dopaminergica con cabergolina
- nessun caso di neoplasia ovarica
- nessun caso di neoplasia prostatica
- nessun caso di neoplasia mammaria
- nessun caso di variazioni significative del PSA

# Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

La nostra esperienza

Incidenza di patologia benigna e maligna della mammella  
in M-t-F sottoposti a terapia estrogenica

135 casi in terapia  
con estrogeni o estroprogestinici per 2 - 15 anni

Ecografia mammaria nei soggetti con < 35 aa

Ecomammografia nei soggetti con >35 aa

RM (1.5 T bobina dedicata) per la patologia protesica

# Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

## Nessuno caso di carcinoma mammario

In 22/135 noduli di aspetto benigno (BI RADS 3 Ø tra 5 e 9 mm)

3 linfonodo periprotetico

5 fibroadenoma

2 microcisti

5 granulomi infiammatori (diagnosi RM)

In 34/135 aspetto diffusamente denso

In 13/135 aspetto disomogeneamente denso

In 23/135 aspetto prevalentemente adiposo

In 14/135 aspetto prevalentemente fibroadiposo

In 33/135 patologia protesica

10 contratture capsulari

8 rotture capsulari - 5 intracapsulari - 5 extracapsulare bilaterale

7 siliconomi diffusi

## Long-Term Treatment of Transsexuals with Cross-Sex Hormones: Extensive Personal Experience

Louis J. Gooren, Erik J. Giltay, and Mathijs C. Bunck

Department of Endocrinology (L.J.G., M.C.B.), Vrije Universiteit University Medical Center, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands; and Leiden University Medical Center (E.J.G.), Department of Psychiatry, 2333 ZA Leiden, The Netherlands

Patients: From the start of the gender clinic in 1975 up to 2006, 2236 male-to-female and 876 female-to-male transsexuals have received cross-sex hormone treatment. In principle, subjects are followed up lifelong.

### M-t-F

Ciproterone acetato 100 mg/d +  
etinilestradiolo 100 µg  
o 2-4 mg estradiolo valerato  
o 100 µg di estradiolo transdermico

### F-t-M

250 mg/2 wk di esteri del  
testosterone i.m.

# Tempo medio dell'intervento chirurgico dall'inizio della terapia 18-36 mesi

Osteoporosi

Rischio cardiovascolare

Prolattinoma

Carcinoma mammario (osservazione su 2200 M-t-F)

IPB e Carcinoma prostatico

Carcinoma ovarico

## Conclusions

It is now clear that sex reassignment of transsexuals benefits their well-being, (33) although suicide rates remain high (7). Regrets are rare (0.5–3.0%). Cross-sex hormone administration to transsexuals is acceptably safe in the short and medium term. However, potentially adverse effects in the longer term are presently unknown. The data, although limited, of surrogate markers of cardiovascular disease and the reports of cancer in transsexuals leave room for a cautious optimism. But true insight can only come from close monitoring and thorough reporting of adverse effects in the literature.

## Effetti sistemici del trattamento ormonale nei cambiamenti di genere

La terapia ormonale di Cross-Gender è in grado nella maggior parte delle persone con DIG di indurre uno stato di benessere generale, anche se rimane ancora alta la percentuale di suicidi, principale causa di morte nelle persone con DIG di età inferiore ai 50 aa

La terapia è sicura nel breve e medio periodo anche se i dati sull'osteoporosi necessitano di numeri più ampi

I dati sulla neoplasia mammaria sono sufficientemente rassicuranti

Sono limitati nei numeri e nel tempo di osservazione invece i dati sul rischio cardiovascolare e mancano studi clinici con end point "forti"

La durata della terapia rimane forse il punto più controverso e di difficile risoluzione

grazie per la  
vostra attenzione !!!

