

TERAPIA ORMONALE DI TRANSIZIONE NELLA DISFORIA DI GENERE: NUOVE LINEE-GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

La disforia di genere (DIG) è una condizione causata da una spiccata **incongruenza tra il genere assegnato alla nascita e quello che si sente come proprio**. In realtà cosa sia per la medicina la DIG è faccenda controversa. Nel mondo i transessuali sono 25 milioni, eppure la loro salute è un *rebus*; i medici molto spesso non sanno come comportarsi ed evitano di affrontare il problema.

Resta una condizione patologica, e per questo alcuni chiedono il passaggio all'istituenda categoria di "condizione associata alla salute sessuale". Non è casuale che recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia rimosso la transessualità dalla categoria dei disordini mentali dell'*International Classification of Diseases (ICD)*, inserendola in un nuovo capitolo di "condizioni di salute sessuale". È peraltro vero che quando si rientra in un quadro patologico, i servizi sanitari sono obbligati a fornire tutta l'assistenza necessaria. E di assistenza i transessuali ne ricevono ben poca, pur avendone bisogno fin dall'infanzia, e spesso riferiscono "esperienze negative di assistenza sanitaria": da insensibilità e ignoranza, a discriminazione e ostilità. Negli ultimi due decenni sono aumentati i pazienti che hanno richiesto la terapia ormonale di conversione (TOC) e l'età media di questi è andata via via abbassandosi.

In una *survey* condotta su personale che si prende cura dei transessuali, sono stati intervistati circa 80 professionisti fra endocrinologi, specializzandi, endocrinologi pediatri e infermieri professionali: il 70% aveva meno di 40 anni e il 50% aveva letto le linee guida dell'*Endocrine Society*, ma solo il 20% si sentiva "molto" a proprio agio nel discutere l'identità di genere e/o l'orientamento sessuale, mentre il 41% si descriveva come "poco" o "mediamente" competente a fornire supporto ai *transgender*.

Un **protocollo ideale di "visita iniziale"** per i pazienti disforici dovrebbe comprendere:

- storia di esperienza di genere;
- eventuale pregresso uso di terapia ormonale;
- storia sessuale;
- analisi degli obiettivi del/la paziente;
- valutazione del sistema di sostegno sociale;
- valutazione della disponibilità per la transizione di genere;
- revisione di rischi e benefici della terapia ormonale;
- consenso informato;
- prescrizione degli esami di laboratorio;
- fornitura dei riferimenti.

L'*Endocrine Society* nelle linee guida sulla DIG, pubblicate nel 2017, a distanza di circa sette anni dalla precedente edizione, ribadisce la necessità di un **approccio multi-disciplinare** ad opera di **professionisti dedicati**. Mentre la diagnosi rimane ancorata ai criteri proposti dal DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) o dal manuale ICD-10, ben distinti sono invece i percorsi suggeriti, a seconda che le figure coinvolte siano bambini o adolescenti piuttosto che adulti.

Bambini e adolescenti

Le nuove linee-guida dell'*Endocrine Society* hanno considerato anche il trattamento degli **adolescenti** disforici, suggerendo di interrompere la maturazione puberale una volta entrati nello stadio di Tanner G2/B2 mediante soppressione con agonisti del GnRH. Dopo il blocco puberale si raccomanda di iniziare il trattamento con gli ormoni coerenti con il sesso desiderato, a dosi gradualmente crescenti a partire dall'età di 16 anni. Il rifiuto di interventi medici tempestivi per gli adolescenti può prolungare la DIG e contribuire a un aspetto fisico che potrebbe provocare l'abuso e la stigmatizzazione. Siccome il livello di abusi legati al genere è fortemente associato con il grado di disagio psichiatrico durante l'adolescenza, negare la soppressione della pubertà e la successiva terapia ormonale femminilizzante o virilizzante non è un'opzione "neutrale" per gli adolescenti.



Mario Vetri (m.vetri@ao-garibaldi.ct.it)

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, UOC di Endocrinologia, Ospedale "Garibaldi Nesima",
Università di Catania

Un discorso a parte merita la DIG presente **nell'infanzia**. Un'importante differenza tra bambini e adolescenti con DIG sta nella proporzione di coloro nei quali la disforia persisterà fino all'età adulta: la DIG presente durante l'infanzia non continua necessariamente fino al raggiungimento dell'età adulta; viceversa, la persistenza della DIG nell'età adulta pare essere maggiore negli adolescenti. Un'altra differenza tra bambini e adolescenti con DIG sta nella proporzione tra i sessi per ogni gruppo d'età: nei bambini sotto i 12 anni, la proporzione M/F va da 6:1 a 3:1, mentre negli adolescenti oltre i 12 anni la proporzione M/F si avvicina a 1:1.

TERAPIA ORMONALE DI CONVERSIONE

La *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH) raccomanda di avviare la TOC dopo il completamento della valutazione psico-sociale, quando il paziente è stato considerato candidabile alla terapia e se ne sia ottenuto il consenso informato (con indicazione di rischi e benefici).

I **criteri** per la TOC includono:

- persistente DIG ben documentata, diagnosticata da un professionista della salute mentale esperto nel campo;
- capacità di prendere una decisione pienamente consapevole e di dare il consenso per la cura;
- maggiore età;
- esclusione di comorbidità mediche e/o mentali significative.

Non esiste una TOC "ideale". Le **finalità** sono ottenere il massimo di femminilizzazione o virilizzazione nel più breve tempo possibile e incorrere nel minor numero possibile di effetti collaterali fisici ed emotivi.

Il **ruolo dell'endocrinologo** sarà diverso a seconda delle fasi in cui si troverà il paziente:

- nella fase di pre-inclusione avvia i diversi protocolli diagnostici, con un'attenta anamnesi attiva, indagini biochimiche, genetiche e strumentali;
- prima dell'eventuale chirurgia di riassegnazione del sesso;
- successivamente per la terapia sostitutiva.

Fertilità

Prima di iniziare la TOC, le persone transessuali devono essere incoraggiate a prendere in considerazione la problematica della fertilità. La maggior parte degli uomini e delle donne transessuali è in età riproduttiva al momento della transizione e hanno relazioni successive alla transizione. Per esempio, in un sondaggio condotto nel 2017 in Belgio, il 54% di 50 individui *transgender* era interessato a metter su famiglia.

Negli **FtM**, l'uso dello sperma da donatore è più comune, ma in teoria sono disponibili tre opzioni per preservare la fertilità: conservazione di oociti, di tessuto ovarico o di embrioni.

Nelle **MtF** si consiglia la crio-conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia ormonale.

Terapia ormonale MtF (tab 1)

Il cardine della terapia femminilizzante sono gli **estrogeni**. Questi si possono trovare in varie forme: orali o iniettivi (non disponibili in Italia) o trans-dermici (numerose formulazioni in vendita in Italia).

Agli estrogeni si associa spesso la terapia orale ad attività **anti-androgena**, come il ciproterone acetato (CPA) o lo spironolattone. L'impiego degli analoghi del GnRH iniettivi, per il blocco delle gonadotropine e di conseguenza della gonade corrispondente, può essere a volte utile ma è poco usato perché non rimborsabile e molto costoso.

Tabella 1		
Terapia di conversione MtF		
Farmaco		Dose
Estradiolo	Orale	2-6 mg/d
	Trans-dermico	0.1-0.4 mg x 2/settimana
	Iniettivo (valerato o cipionato)*	2-10 mg/settimana
Anti-androgeni	Spironolattone	100-200 mg/d
	Ciproterone acetato	50-100 mg/d
GnRH agonisti		3.75 mg/mese sc
* Non disponibile in Italia		

Il **monitoraggio** della terapia femminilizzante deve essere fatto ogni 2-3 mesi per il primo anno e successivamente 1-2 volte l'anno. Vanno controllati i livelli di testosterone, estradiolo, prolattina ed elettroliti (questi ultimi per chi usa lo spironolattone). Devono essere eseguiti normalmente i controlli di *screening* di routine (mammella, colon, prostata). Lo *screening* per l'osteoporosi va fatto negli individui a rischio (pregresse fratture o prolungati periodi di ipogonadismo) e dopo i 60 anni.

Terapia ormonale FtM (tab 2)

Il principale farmaco virilizzante è il **testosterone**, che può essere somministrato per via parenterale, orale o trans-dermica.

Tabella 2 Terapia di conversione FtM con testosterone		
Via di somministrazione	Formulazione	Dose
Orale	Undecanoato	160-240 mg/d
Parenterale	Enantato o cipionato	100-200 mg/2 settimane (oppure la metà settimanale)
	Undecanoato	1000 mg/12 settimane
Trans-dermico	Gel	50-100 mg/d
	Cerotto*	2.5-7.5 mg/d
* Non disponibile in Italia		

Il **monitoraggio** della terapia virilizzante deve essere fatto ogni 2-3 mesi per il primo anno e successivamente 1-2 volte l'anno. Vanno controllati i livelli di testosterone, gli indici di funzione epatica e il colesterolo. Lo *screening* per l'osteoporosi segue le indicazioni degli MtF. Se è ancora presente tessuto cervicale o mammario, vanno eseguiti i test previsti (PAP test, mammografia).

Effetti della terapia ormonale di conversione

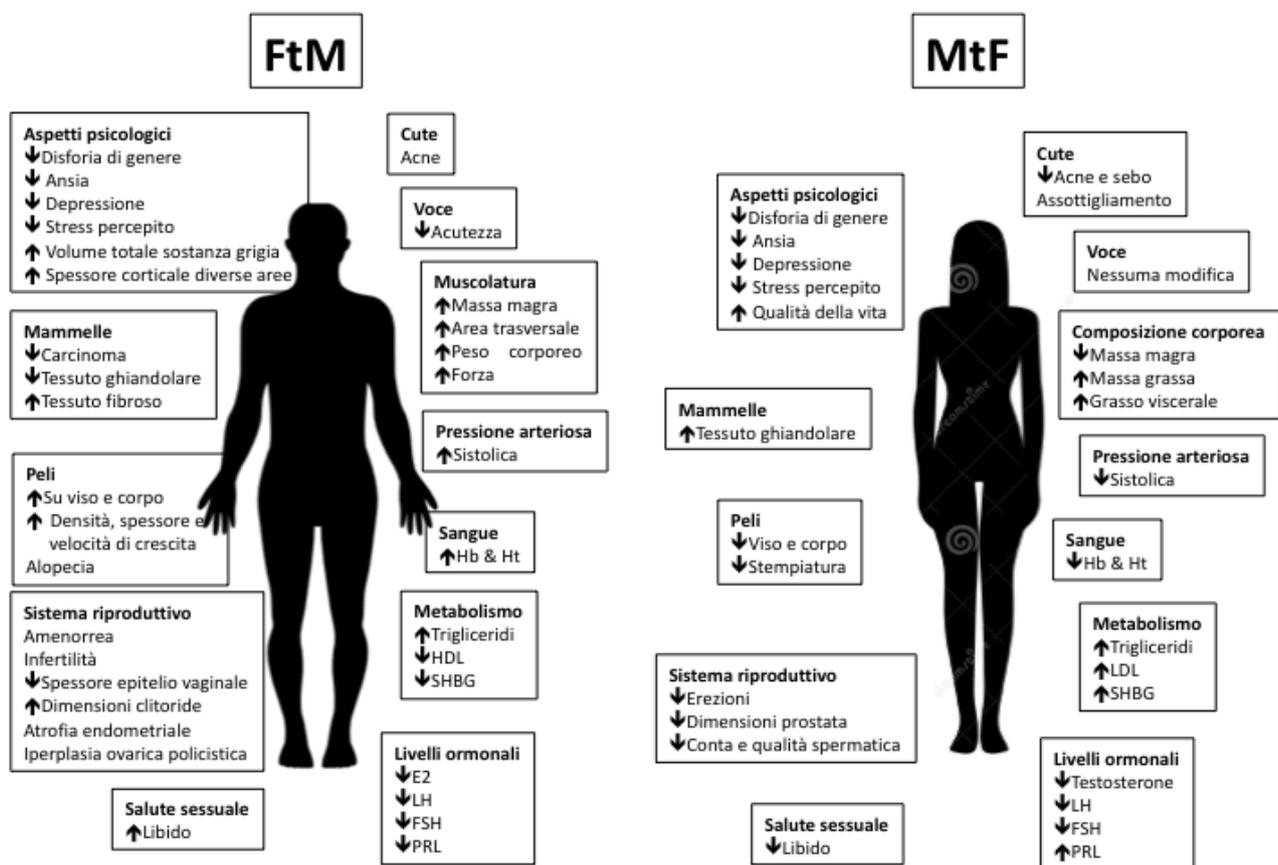
Si evidenziano su sistema nervoso centrale, pelle, sistema pilifero, mammella, sistema riproduttivo, voce, muscoli, pressione arteriosa, emocromo, metabolismo lipidico e concentrazioni ormonali (figura).

La cronologia di tali effetti sarà diversa a seconda di quale apparato e terapia (virilizzante/femminilizzante) consideriamo: alcuni effetti saranno visibili dopo pochi mesi, altri impiegheranno più di 12-24 mesi per comparire (tab 3 e 4).

Tabella 3 Tempistica degli effetti della terapia MtF		
Effetto	Iniziale	Massimo
Ridistribuzione grasso corporeo	3-6 mesi	2-5 anni
Diminuzione massa e forza muscolare	3-6 mesi	1-2 anni
Assottigliamento cutaneo, diminuzione seborrea	3-6 mesi	Non noto
Diminuzione libido	1-3 mesi	1-2 anni
Diminuzione erezioni spontanee	1-3 mesi	3-6 mesi
Disfunzione erettile	Variabile	Variabile
Crescita mammaria	3-6 mesi	2-3 anni
Diminuzione volume testicolare	3-6 mesi	2-3 anni
Diminuzione produzione sperma	Variabile	Variabile
Assottigliamento e crescita rallentata dei peli su viso e corpo	6-12 mesi	> 3 anni
Calvizie tipica maschile	Arresto perdita capelli 1-3 mesi	1-2 anni

Tabella 4
Tempistica degli effetti della terapia FtM

Effetto	Iniziale	Massimo
Seborrea-acne	1-6 mesi	1-2 anni
Crescita peli facciali e corporei	3-6 mesi	3-5 anni
Perdita capelli (alopecia)	> 12 mesi	Variabile
Aumento massa e forza muscolare	6-12 mesi	2-5 anni
Ridistribuzione grasso corporeo	3-6 mesi	2-5 anni
Amenorrea	2-6 mesi	-
Ipertrofia clitoridea	3-6 mesi	1-2 anni
Atrofia vaginale	3-6 mesi	1-2 anni
Abbassamento della voce	3-12 mesi	1-2 anni



Controindicazioni e rischi

Controindicazioni assolute:

- terapia FtM: non ne esistono;
- terapia MtF: grave ipertensione arteriosa, malattia trombo-embolica e/o cerebro-vascolare o gravi epatopatie.

Controindicazioni relative:

- terapia FtM: diabete mellito, dislipidemia e obesità;
- terapia MtF: massiccio consumo di sigarette, familiarità per cancro mammario, iperprolattinemia o grave obesità.

Esistono **rischi** associati alla TOC, a seconda che si considerino gli ormoni femminilizzanti o quelli ad azione virilizzante: da un probabile aumento delle malattie trombo-emboliche venose a un possibile aumento di diabete mellito non insulino-dipendente (tab 5).

Tabella 5 Rischi delle terapie di transizione		
Livello di rischio	Femminilizzanti	Mascolinizzanti
Probabilmente aumentato	Malattie trombo-emboliche venose Colelitiasi Aumento enzimi epatici Incremento ponderale Ipertrigliceridemia	Policitemia Incremento ponderale Acne Calvizie Apnea notturna
Probabilmente aumentato in presenza di ulteriori fattori di rischio	Malattie cardio-vascolari	
Possibile aumento	Iperensione Iperprolattinemia (anche PRLoma)	Aumento enzimi epatici Iperlipidemia
Possibile aumento in presenza di ulteriori fattori di rischio	Diabete tipo 2	Slatentizzazione disturbi psichiatrici Malattie cardio-vascolari Iperensione Diabete tipo 2
Non aumentato o non chiaro	Carcinoma mammario	Perdita densità ossea Carcinoma mammario Carcinoma cervicale Carcinoma ovarico Carcinoma endometriale

Nelle MtF in TOC con estrogeni e CPA sono stati riportati casi di prolattinoma, anche in soggetti con concentrazioni di PRL normali prima della terapia. Seppur il nesso di casualità non sia stato sicuramente stabilito, è consigliabile il monitoraggio dei livelli di PRL.

Molto si è discusso sulla possibile insorgenza di **tumori correlati** alla TOC. Poiché i primi trattamenti ormonali documentati dei transessuali risalgono al 1970 e il tempo di esposizione agli ormoni potrebbe essere stato troppo breve per il manifestarsi dei tumori, non siamo ancora in grado di esprimere un parere di certezza in tal senso. Ricordiamo inoltre che il transessualismo è un fenomeno raro e che sinora non esistono registri di cancro nei transessuali che utilizzano TOC. Cionondimeno, sono estremamente rari i casi di carcinoma mammario (MtF + FtM), iperplasia prostatica benigna e carcinoma prostatico (MtF), carcinoma ovarico o endometriale (FtM), come pure i tumori degli organi non-riproduttivi (MtF + FtM).

La **mortalità** nella popolazione transessuale è principalmente correlata ad aumento del rischio di suicidio, infezione da HIV o abuso di droghe. Pertanto si raccomanda sempre un regolare *follow-up* medico.

TERAPIE CHIRURGICHE DI ADEGUAMENTO DEI CARATTERI SESSUALI

Anche se non è un criterio esplicito, prima di accedere alla gonadectomia si raccomandano 12 mesi continui di terapia ormonale a seconda degli obiettivi del/la paziente (a meno che vi siano controindicazioni mediche o comunque la persona non sia in grado o non voglia prendere ormoni). Si raccomanda anche che siano trascorsi sempre 12 mesi continuativi di vita nel ruolo di genere congruente con l'identità di genere scelta dal/la paziente. Le procedure chirurgiche **nei FtM** vengono solitamente eseguite in diverse fasi: la prima è la mastectomia sottocutanea, che può essere combinata con un'isterectomia-ovariectomia endoscopica. Una successiva procedura può comprendere la vaginectomia, con ricostruzione della parte orizzontale dell'uretra, una scrotoplastica e la ricostruzione di un neo-fallo, di solito con un lembo cutaneo di avambraccio radiale (o una sua alternativa). Dopo circa 1 anno possono essere impiantate protesi del pene e protesi testicolari.

Le procedure chirurgiche **nelle MtF** vengono solitamente eseguite in diverse fasi: la prima è di solito la mastoplastica additiva, cui si può associare a volte anche una rino-plastica (a seconda dei desideri delle pazienti). La procedura definitiva comprende la penectomia con orchietomia. Alcune pazienti possono ricorrere in seguito a tecniche di chirurgia ORL per correggere l'andofonia verso una femminilizzazione della voce.

La **terapia ormonale dopo la gonadectomia** deve rispondere a diverse condizioni:

- nei FtM: dopo l'isterectomia e l'ovariectomia la dose di testosterone dovrebbe essere diminuita, sino a dimezzarne la posologia, ma senza mai sospenderla a causa del rischio di osteoporosi;
- nelle MtF: dopo orchietomia non dovrebbe essere più necessario il blocco androgenico. Nelle pazienti più anziane (o con aumentato rischio cardio-vascolare) si suggerisce di diminuire la dose di estrogeni a metà di quella pre-operatoria. Si raccomanda che le pazienti continuino gli estrogeni a tempo indeterminato, al fine di preservare la salute dello scheletro; le dosi ridotte sono tali da mantenere ancora la femminilizzazione.

CONCLUSIONI

La TOC consente di aiutare le persone con incongruenza di genere a esplorare la loro identità e trovare un ruolo nel quale si sentano a proprio agio. Queste terapie sono individuali: ciò che può alleviare le sofferenze di una persona può essere diverso da ciò che è utile a un'altra.

Una grande novità riguarda gli adolescenti, che, se idonei al trattamento, possono essere sottoposti a terapia per bloccare lo sviluppo puberale (analoghi GnRH) e proseguire quello nel senso/sexo desiderato.

La figura dell'endocrinologo è determinante, in quanto tutte le persone di genere non-conforme, *transgender* (individui che sentono di non appartenere al sesso biologico/genetico assegnato alla nascita, ma al sesso opposto) o transessuali (transgender che desiderano di appartenere al sesso opposto e sono disposti a sottoporsi a trattamenti ormonali e chirurgici), hanno bisogno di assistenza sanitaria per tutta la vita. Molte di queste persone vogliono avere figli; poiché la terapia ormonale femminilizzante/virilizzante limita la fertilità, è auspicabile che i/le pazienti prendano decisioni riguardanti la fertilità prima di iniziare la TOC o di sottoporsi a intervento chirurgico.

La TOC è un intervento medico indispensabile per molte persone con DIG: deve essere individuata e calibrata sulla base degli obiettivi del/la paziente, del rapporto rischio/beneficio dei farmaci, della presenza di altre condizioni mediche, valutando le diverse problematiche socio-economiche.

BIBLIOGRAFIA

1. The World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of Care per la Salute di Persone Transessuali, Transgender e di Genere Non-Conforme. [7° Versione](#).
2. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. N Engl J Med [2011, 364: 1251-7](#).
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2017, 102: 3869-903](#).
4. Costa R, Carmichael P, Colizzi M. To treat or not to treat: puberty suppression in childhood-onset gender dysphoria. Nat Rev Urol [2016, 13: 456-62](#).
5. Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. Nat Rev Endocrinol [2011, 7: 466-72](#).
6. Chew D, Anderson J, Williams K, et al. Hormonal treatment in young people with gender dysphoria: a systematic review. Pediatrics [2018, 141: e20173742](#).
7. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. Lancet Diabetes Endocrinol [2017, 5: 291-300](#).
8. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. Lancet Diabetes Endocrinol [2017, 5: 301-11](#).
9. Autori vari. Disforia di genere. [Endowiki](#).