

Endocrine Treatment of Transsexual People: A Review of Treatment Regimens, Outcomes, and Adverse Effects

EVA MOORE, AMY WISNIEWSKI AND ADRIAN DOBS

Departments of Medicine and Pediatrics, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland 21287

Cross-sex hormone treatment is an important component in medical treatment of transsexual people. Endocrinologists are often faced with designing treatment recommendations. Although guidelines from organizations, such as the Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association, have been helpful, management remains complex and experience guided. We discuss the range of treatment used by transsexual people, the rationale behind these, and the expectation from such treatment. Recommendations from seven clinical research centers treating transsexual people are discussed. In addition, self-reported hormonal regimens from 25 male-to-female transsexual people and five female-to-male transsexual people are reported. Finally, the potential adverse effects of cross-sex hormone treatment of transsexual people are reviewed. In light of the complexity of managing treatment goals and adverse effects, the active involvement of a medical doctor experienced in cross-sex hormonal therapy is vital to ensure the safety of transsexual people.

J Clin Endocrinol Metab 88: 3467–3473, 2003

Printed in U.S.A. Copyright © 2003 by The Endocrine Society

<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/88/8/3467>

[Ferdinando Valentini](#) – Az.Osp. “S. Camillo - Forlanini” Roma

U.O.S. Endocrinologia – Ambulatorio di Endocrinologia per i Disturbi dell’Identità di Genere

L’articolo pubblicato sul numero di Agosto 2003 di JCEM mette in evidenza le problematiche che l’Endocrinologo incontra nel trattamento e follow-up delle persone transessuali o meglio, come è più giusto definirle, affette da Disturbi della Identità di Genere (DIG). Non vi sono dubbi che questo campo della Endocrinologia è ancora tutto da scoprire e valutare. Infatti le pubblicazioni al riguardo sono scarse (61 quelle riportate nella Review) e praticamente assenti i lavori utili per un approccio EBM al problema. In Italia la terapia dei DIG nel Servizio Sanitario Nazionale è regolamentata da una Legge Nazionale del 1982 e da successivi provvedimenti regionali che hanno individuato alcuni Centri Chirurgici di Riferimento Regionale. La Legge, infatti, dispone che le procedure chirurgiche, indispensabili per il cambio anagrafico di sesso, siano precedute da una sentenza del Tribunale della città di residenza del paziente, mentre non regola la terapia ormonale che precede e segue l’iter chirurgico. In teoria quindi ogni Endocrinologo può, con tutte le responsabilità del caso, prescrivere la terapia di cross-gender. In realtà, tutti i Centri di Riferimento sia italiani che internazionali si attengono allo Standard of Care proposto ed aggiornato ogni 2-3 anni dalla Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association inc. (HBI-GDA) (1) che prevede l’approccio al paziente con DIG da parte di un team multidisciplinare che comprende lo *Psichiatra* (cui è affidata la diagnosi di DIG), lo *Psicologo* e lo *Psicoterapeuta* (che affianca il paziente prima, durante e dopo la terapia ormonale e chirurgica), l’*Endocrinologo* (esperto di terapia ormonale di cross-gender) e il *Chirurgo* (urologo o plastico ricostruttivo anch’egli esperto in questa particolare chirurgia demolitiva e ricostruttiva).

Il Centro di Riferimento Regionale del Lazio ha sede presso l’Azienda Ospedaliera “San Camillo-Forlanini” di Roma presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche e comprende la Divisione di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, il Servizio di Psichiatria, il Servizio per l’Adeguamento tra Identità Fisica e Identità Psicica (SAIFIP - gestito da Psicoterapeuti esperti nei DIG) e l’Ambulatorio Endocrinologico per i Disturbi dell’Identità di Genere (AEDIG). È indispensabile che l’Endocrinologo inizi la terapia ormonale di cross-gender dopo una precisa diagnosi psichiatrica di DIG (non dimentichiamo che alcune forme di psicosi dissociative possono esordire o complicarsi

con DIG) e solo dopo un adeguato percorso psicoterapeutico che può durare anche 2 anni. Il nostro gruppo infatti adotta un protocollo di comportamento “rigido” dove l’Endocrinologo inizia il trattamento solo dopo la diagnosi psichiatrica di DIG e l’approvazione degli Psicoterapeuti che seguono il paziente. È altresì essenziale ottenere il consenso informato da parte del paziente per tutte le procedure eseguite. In particolare è prevedibile l’induzione di infertilità irreversibile dopo 24 mesi di terapia ormonale continuativa.

La terapia ormonale per la riassegnazione dell’identità di genere prevede 2 fasi correlate tra loro (annullamento delle caratteristiche sessuali di origine e induzione delle caratteristiche sessuali del sesso di riferimento). La terapia ormonale deve essere prolungata, per un periodo di tempo ancora non definito (long life?), dopo l’intervento di gonadectomia per il mantenimento delle caratteristiche sessuali del sesso di riferimento e per il mantenimento di una normale densità ossea (2). L’uso degli analoghi del GnRh per la castrazione medica è costoso e non viene proposto ai nostri pazienti. La terapia, prima e dopo la gonadectomia, presenta aspetti diversi nei farmaci e nei dosaggi (3).

Lo schema di trattamento utilizzato presso il nostro Servizio, nei casi di transizione **Male-to-Female**, prevede **prima della orchietomia**:

- Estrogeni Coniugati 2.5 – 5.0 mg al giorno per via orale
- Ciproterone acetato 100-200 mg al giorno per via orale
- Nomegestrolo 5 mg al giorno per via orale per 12 giorni al mese

La terapia abitualmente si prolunga per 18-24 mesi prima dell’intervento chirurgico di riassegnazione del sesso .

Dopo la orchietomia il protocollo prevede:

- Estrogeni Coniugati 0.0625 – 1.25 mg al giorno e dopo i 40 anni Estrogeni transdermici 25-50 mg 2 volte la settimana
- Nomegestrolo 2.5 mg al giorno per 12 giorni al mese fino ad un massimo di 5 anni di terapia (compreso il periodo pre chirurgico)

Il Ciproterone Acetato a dosi di 50-100 mg al giorno è riservato solo a particolari casi di permanenza della crescita di peli sessuali anche dopo l’orchietomia (circa il 20% dei casi).

Il problema della associazione estroprogestinica (che peraltro potenzia molto l’attività estrogenica sullo sviluppo mammario tanto che circa il 40% dei soggetti non si sottopone all’intervento di mammoplastica) e degli effetti collaterali avversi su apparato cardiovascolare e mammella posto dal Women’s Health Initiative Study pubblicato su JAMA nel 2002 (4) non di facile risoluzione per quel che concerne i DIG. Infatti non dimentichiamo che i dati della donna in menopausa da vari anni non possono essere trasferiti tout court nel maschio biologico esposto agli stessi ormoni.

Indubbiamente occorreranno più casi e un maggior numero di anni per trarre conclusioni utili. Noi comunque non superiamo il limite di 5 anni con questa associazione.

Il trattamento ormonale della transizione **Female-to-Male prima della annessiectomia** prevede l’uso di un solo farmaco, il Testosterone. Escluso l’uso dei derivati orali 17 alfa alchil, sostituiti per il noto effetto epatotossico, descritti anche alcuni casi di epatocarcinoma (5), noi utilizziamo i preparati per via i.m. degli esteri del Testosterone (le preparazioni transdermiche sono senza dubbio più “fisiologiche” ma poco gradite ai pazienti e molto costose). Quindi lo schema terapeutico prevede: esteri del Testosterone 250 mg i.m. ogni 15 giorni con aggiustamenti della dose tramite la determinazione del Testosterone libero al nadir.

Dopo l’annessiectomia la dose di Testosterone si riduce a 100 mg. i.m. ogni 10 giorni con molti pazienti (oltre il 60%) che mantengono caratteristiche virili anche con dosi inferiori (100-200 al mese).

Gli effetti avversi di estrogeni e androgeni sono ben noti a tutti. Il problema delle persone affette da DIG in terapia riguarda il prolungato periodo di terapia e l’esiguo numero di casi e di casistiche cliniche. Il gruppo di Asscheman e Gooren di Amsterdam vanta il più cospicuo numero di casi (oltre 800 M-t-F osservati in oltre 30 anni). Deriva dalle loro osservazioni la raccomandazione dell’uso degli Estrogeni transdermici dopo i 40 anni, del monitoraggio della Prolattina (2 soli casi

peraltro di Prolattinoma nella loro popolazione, 1 caso nella nostra casistica) e della valutazione mammografica dei pazienti (6-7). Per quel che riguarda gli androgeni nei soggetti F-t-M gli effetti avversi sono limitati a problemi riguardanti l'induzione di Iperensione Arteriosa, poliglobulia e alterato profilo lipidico.

Il nostro gruppo opera in questo campo dal 1992 con un numero totale di 341 pazienti (operati e non operati) dei quali 238 M-t-F e 103 F-t-M.

Casistica del nostro centro	
M-t-F (in nessun caso abbiamo riscontrato neoplasie mammarie maligne o eventi cardio e/o cerebrovascolari maggiori)	Età: 18-76 aa Età media: 31.8 aa Iperprolattinemia < 100 ng/mL: 77.4% (1 solo caso di microprolattinoma in terapia) ↑↑ AST/ALT (< 3 volte): 12.9% (nessun caso di epatite acuta da farmaci) ↑ Col. LDL (> 160 mg/dL): 6.7%
F-t-M	Età : 18-48 aa Età media: 29.7 aa ↑ Ht (> 54%): 11.8% ↑ AST/ALT (< 3 volte): 18.5% ↑ Col. LDL (> 160 mg/dL): 13.6%

Controindicazioni alla terapia ormonale in M-t-F

Fumo di sigaretta (>20 al giorno) - storia familiare per carcinoma della mammella - storia familiare o personale di eventi tromboembolici - diabete mellito non compensato - ipertensione arteriosa non trattata - ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia non trattati - iperprolattinemia non trattata - epatite cronica attiva - obesità grave (BMI > 35).

Follow-up del paziente in terapia M-t-F

Controlli ogni 3 mesi per i primi 12 mesi, poi controlli ogni 6 mesi
Prolattina - Col.LDL- AST/ALT-Fibrinogenemia-Antitrombina III - Glicemia
Eco-mammografia ogni 18-24 mesi

Controindicazioni alla terapia ormonale in F-t-M

Iperensione arteriosa non trattata - Ht > 54% - diabete mellito non compensato - ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia non trattate - epatite cronica attiva - obesità grave (BMI > 35).

Follow-up del paziente in terapia F-t-M

Controlli ogni 3 mesi per i primi 12 mesi , poi controlli ogni 6 mesi
Testosterone libero (nadir)-Ht - AST/ALT- Col.LDL - Fibrinogenemia- Antitrombina III.

Bibliografia

1. 2001 The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association standards of care for gender identity disorders, 6th version . <http://www.hbgda.org/soc.html>. Retrieved November 17, 2003.
2. Van Kesteren P., Lips P., Gooren L., Asscheman H., Megens J.: Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexual people treated with cross-sex hormones.Clin.Endocrinol (Oxf) 1998; 48:347-354
3. Michel A., Mormont C., Legros J.: A psycho-endocrinological overview of transsexualism.Eur.J.Endocrinol. 2001; 145:365-376
4. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus

- progesterin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-333
5. Westaby D., Ogle S.J., Paradinas F.J., Randell J.B., Murray-Lyon I.M: Liver damage from long-term methyltestosterone Lancet 1977; 2(8032):262
 6. Asscheman H., Gooren L., Eklund P.: Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. Metabolism 1989; 38:869-873
 7. Van Kesteren P., Asscheman H., Megens J., Gooren L.: Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones . Clin.Endocrinol.(Oxf) 1997; 47:337-342

Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini"

Via Portuense, 332 - 00149 Roma

Tel. 06.55552322

Fax 06.55552400

mfvalentini@libero.it

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

(Direttore: P. Maroncelli)

*Divisione di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (Responsabile: A. Felici)

*Servizio di Psichiatria (Responsabile: A. Baldi)

*Servizio di Adeguamento tra Identità Fisica e Identità Psicica (Responsabile: A. Ravenna)

*Ambulatorio Endocrinologico per i Disturbi dell'Identità di Genere (Responsabile: F. Valentini)