

# Intersessualità e Minori Gender Variant, Nuovi Percorsi dalla Nascita fino all'Adolescenza

*Dottor Carlo Alfaro, pediatra e adolescentologo*



# Intersessualità



# Definizione

Persone che non rientrano nel binarismo maschile/femminile, per la presenza di elementi dell'uno e dell'altro genere nei vari aspetti che definiscono il sesso:

- genetico/cromosomico (**maschio**: XY/**femmina**: XX);
- anatomico/morfologico, per quanto attiene a:

genitali interni ed esterni (**maschio**: pene- prostata- testicoli-vescicole seminali- vie spermatiche/**femmina**: ovaio-salpingi- utero-vagina-vulva) o caratteri sessuali secondari (voce, statura, muscolatura, distribuzione dell'adipe, peli, ecc);

- fisiologico, in riferimento alla produzione ormonale.

*Witchel SF. Disorders of sex development. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr;48:90-102*



# La condizione intersessuale



Attualmente, si preferisce, al posto della sigla patologizzante '*Disordini dello Sviluppo Sessuale*' ('Disorders of Sex Development', DSD) la definizione di *Condizioni Intersessuali*, per focalizzarsi sull'aspetto esistenziale piuttosto che su quello medico-chirurgico. Oppure si propone di cambiare il termine DSD in "*Varianti dei Caratteri Sessuali*" o, per mantenere la stessa sigla, "*Differenze di Sviluppo Sessuale*".

*Morgan Carpenter. Intersex Variations, Human Rights, and the International Classification of Diseases. Health Hum Rights. 2018 Dec; 20(2): 205–214.*



# Cause

Possono essere genetiche, ereditarie o non, o acquisite (ambientali).

Attualmente le diagnosi molecolari stanno aumentando grazie a tecniche diagnostiche più accurate e moderne come la Next Generation Sequencing (NGS), che permette il sequenziamento di moltissimi frammenti di DNA in parallelo.



# Fenotipo sessuale



Le anomalie genetiche, genitali, somatiche, ormonali possono essere variamente intrecciate, anche in rapporto alla causa che le sottende, dando luogo a una varietà estremamente eterogenea di quadri: almeno 30-40 differenti entità nosografiche, tutte accomunate da un fenotipo sessuale ambiguo, non classificabile come maschile o femminile secondo i canoni classici.

Alcuni casi vengono diagnosticati alla nascita per la presenza di genitali ambigui o atipici, altri si manifestano alla pubertà per un mancato sviluppo puberale o anomalie dello stesso, altri ancora sono diagnosticati quando subentrano problemi di fertilità.



*Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. Curr Urol. 2020 Jan; 13(4)*



# Prevalenza

Dallo 0,05% all'1,7% della popolazione. Si stimano 30 milioni di persone nel mondo e 300.000 individui in Italia.



*García-Acero M, Moreno O, Suárez F et al. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. Curr Urol. 2020;13(4):169-178.*



# Quadri clinici

1. **Disgenesie gonadiche** (anomalie di sviluppo delle gonadi):
  - Disgenesia gonadica XY: **pura** (sindrome di Swyer) o **parziale**
  - Ermafroditismo vero
  - Sindrome di Klinefelter
2. **Pseudoermafroditismi**:
  - **Pseudoermafroditismo maschile** (es Deficit di 5-alfa-reduttasi; Sindrome da insensibilità agli androgeni, completa o parziale)
  - **Pseudoermafroditismo femminile** (es. Iperplasia surrenale congenita)
3. **Malformazioni congenite** (es. Agenesia vaginale per le femmine, Ipospadi di alto grado per i maschi)
4. **Chimere** 46, XX/46, XY



*Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement.*

# La differenziazione sessuale embrionale

Gli embrioni umani maschili e femminili si sviluppano in modo uguale per le prime 6 settimane di gestazione, dopodiché le gonadi iniziano a differenziarsi in base al sesso genetico.

Fino ad allora, l'embrione, indipendentemente dal sesso, ha due coppie di dotti accessori sessuali, i dotti mulleriani e i dotti di Wolff.

Se il cariotipo è 46, XY, il gene SRY del cromosoma Y determina lo sviluppo dei testicoli. All'interno dei testicoli, le cellule di Sertoli secernono l'ormone anti-mulleriano che sopprime lo sviluppo dei dotti mulleriani, che vanno in degenerazione. Senza questo fattore, i dotti mulleriani si sviluppano nei genitali interni femminili (utero, cervice, tube di Falloppio, porzione vaginale superiore).

A differenza dei dotti mulleriani, i dotti di Wolff non continuano a svilupparsi da soli, ma soltanto in presenza del testosterone e dei suoi recettori periferici, danno luogo a epididimo, vasi deferenti e vescicole seminali, altrimenti degenerano.



# Disgenesia gonadica XY

Testicoli di individui geneticamente maschi (cariotipo 46,XY) non si sviluppano in maniera corretta durante lo sviluppo embrionale:

- ‘pura’ o ‘completa’: i testicoli non si sviluppano per nulla;
- ‘parziale’: si avranno genitali maschili in grado variabile in base alla quantità di testosterone prodotto durante lo sviluppo embrionale. .

*Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis. M Moshiri, T Chapman, P Y. Fechner et al. RadioGraphics 2012; 32:1599–1618*



# Disgenesia gonadica pura o completa (PGD, 46, XY) o sindrome di Swyer

**Frequenza:** 1: 80.000.

**Fenotipo:** genitali esterni femminili tipici, utero e tube di Falloppio normali, gonadi rudimentali (“gonadi a strisce”). Alla pubertà, adrenarca, ma amenorrea primitiva e assenza delle caratteristiche sessuali secondarie femminili, assenza del picco di massa ossea. No dismorfismi.

**Identità di genere:** di solito femminile.

**Complicazioni:** tumori gonadici (Disgerminoma, Gonadoblastoma), osteopenia/osteoporosi.

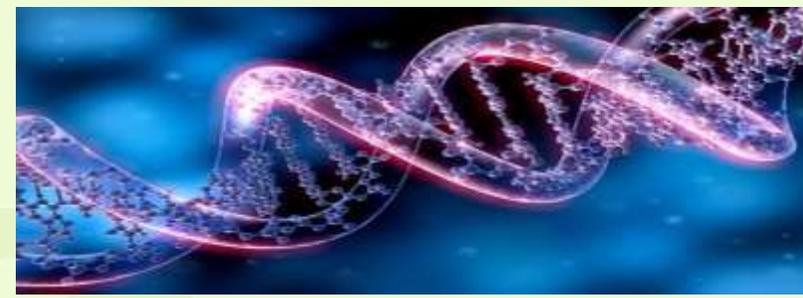
**Terapia:** ormoni sostitutivi (estrogeni/progest.) per indurre le mestruazioni, le caratteristiche femminili e prevenire la ridotta densità ossea. **Rischio tumorale:** gonadectomia entro 1 a dalla

diagnosi. **Cause:** ambientali o genetiche (spesso mutazioni de novo).



# La genetica della disgnesia gonadica pura

Mutazioni nel **gene SRY** sono state identificate in circa il 15%.



Il gene SRY, situato sul cromosoma Y, codifica per la proteina Y, fattore di trascrizione che regola l'espressione di specifiche regioni del DNA dove sono allocati i geni coinvolti nello sviluppo sessuale maschile. Questi geni fanno sì che un feto XY sviluppi gonadi maschili (testicoli) e bloccano lo sviluppo di strutture riproduttive femminili (utero e tube di Falloppio). Le mutazioni del gene SRY (delezione genica o perdita di funzione) impediscono la produzione della proteina Y o determinano la produzione di una proteina non funzionante. Un feto le cui cellule non producono la proteina Y non sviluppa testicoli e quindi non vengono prodotti:

- testosterone, con conseguente mancato sviluppo dei dotti di Wolff e dunque degli organi genitali maschili interni
- diidrottestosterone e quindi non avviene la virilizzazione dei genitali esterni, che risultano femminili
- ormone antimulleriano (AMH), per cui i dotti di Müller si differenziano in utero e tube di Falloppio, nonostante il cariotipo maschile.



# Ereditarietà delle mutazioni del gene SRY

La sindrome di Swyer correlata alla SRY è solitamente causata da una nuova mutazione.

Tuttavia, alcuni individui con sindrome di Swyer ereditano un gene SRY alterato dal padre che è un mosaico per la mutazione (presenza della mutazione in alcune cellule ma non in altre).

In rari casi, il padre può portare la mutazione in ogni cellula del corpo ma ha anche altre variazioni genetiche che gli impediscono di manifestare la condizione.



# Altre cause genetiche di disgnesia gonadica pura

**Mutazioni del gene MAP3K1**, che codifica per una proteina che interviene nelle vie di segnalazione della chinasi MAP in vari processi biologici, tra cui la differenziazione sessuale maschile. La perdita di questa proteina blocca lo sviluppo dei testicoli e consente lo sviluppo di utero e tube di Falloppio. La condizione è solitamente causata da una nuova mutazione. Nei rari casi ereditari, la mutazione può essere ereditata da ciascuno dei genitori, poiché questo gene non si trova sul cromosoma Y, con modalità autosomica dominante.

**Mutazioni del gene NR5A1**, che codifica per un fattore di trascrizione chiamato fattore steroidogenico 1 (SF1), che controlla l'attività di diversi geni legati alla differenziazione sessuale e alla produzione di ormoni sessuali. Di solito sono mutazioni de novo, mentre nei rari casi ereditari, la mutazione può essere ereditata da ciascuno dei genitori, con modalità autosomica dominante.

**Mutazioni del gene DHH**, che codifica per una proteina implicata nello sviluppo precoce dei tessuti di molti distretti corporei, compresi quelli sessuali, per cui la sua perdita comporta mancata differenziazione dei testicoli con sviluppo di utero e tube di Falloppio. Le mutazioni nel gene DHH sono ereditate da entrambi i genitori con un pattern autosomico recessivo.



# Cromosomopatie responsabili di disgenesia gonadica pura

Descritti pazienti con **uplicazioni parziali della regione Xp** (che include il gene NR0B1), **delezioni della regione 9p** (che contiene i geni DMRT1 e DMRT2), **mutazioni nel CBX2** (Chromobox 2).

**Sindrome di Fraiser**: associazione di ambiguità sessuale e nefropatia glomerulare progressiva che evolve nell'insufficienza renale terminale durante l'adolescenza o nell'età adulta, da mutazioni nella regione cromosomica contenente il gene WT1. Elevato rischio di gonadoblastoma.

**Displasia campomelica**: anomalie scheletriche (ossa lunghe incurvate e sottili, anomalie del bacino e del torace, 11 paia di costole invece che 12) ed extra-scheletriche (dismorfismi facciali, palatoschisi, ambiguità sessuale, malformazioni cardiache, cerebrali e renali); mortalità neonatale fino al 90%. La sindrome è associata ad anomalie del gene SOX9.



# Disgenesia gonadica parziale 46,XY (PGD 46,XY)

**Clinica:** Ambiguità sessuale di grado variabile: possibili un fenotipo pressoché femminile con clitoromegalia o un fenotipo pressoché maschile con micropene o ipospadia isolata.

**Trasmissione:** Recessiva legata all'X o Autosomica dominante o Autosomica recessiva.

**Genetica:** sono possibili: delezione o mutazioni puntiformi di SRY, duplicazione sul cromosoma X del gene NR0B1, mutazioni del gene del fattore steroidogenico 1, mutazioni del gene WT1 (associate a rischio di alterazioni renali, come tumore di Wilms o sindrome nefrosica).

**Complicazioni:** gonadoblastomi o disgerminomi si osservano in circa il 20-30% dei pazienti.

**Terapia:** se il soggetto viene assegnato al sesso femminile, estrogeni e progesterone se presente utero, in modo da indurre le mestruazioni, e solo sugli estrogeni se assenza di utero; se il sesso sociale è maschile, testosterone.



**Gonadectomia bilaterale:** viene consigliata prima della pubertà.



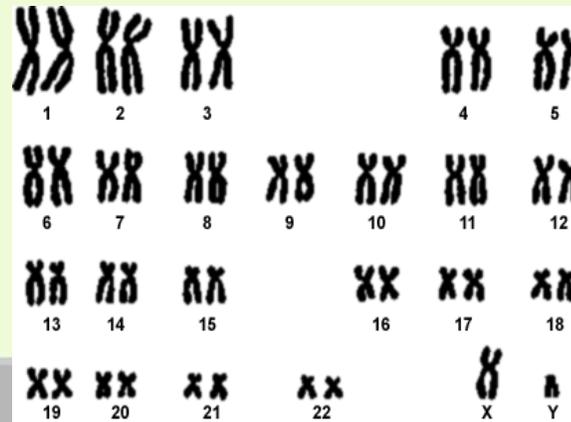
# Sindrome da regressione testicolare embrionale o Agenesia gonadica XY

Rientra nelle disgenesie gonadiche.

Cariotipo 46,XY.

Regressione dello sviluppo testicolare tra l'ottava e la quattordicesima settimana di gravidanza. La causa non è nota. Alcuni casi di consanguineità tra i genitori e la ricorrenza tra fratelli hanno suggerito un difetto genetico autosomico recessivo.

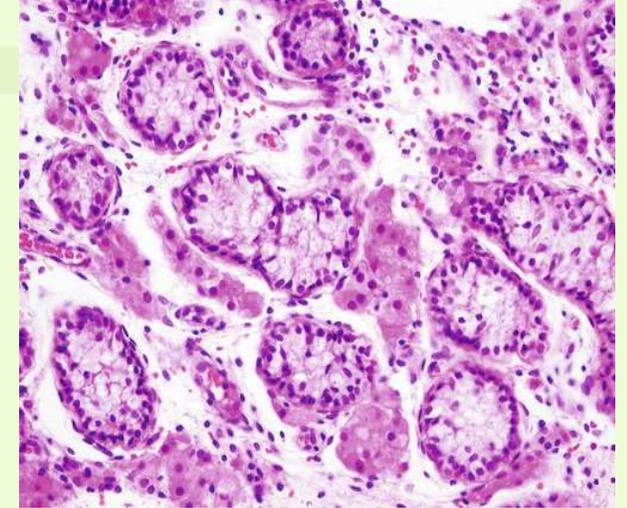
Fenotipo variabile, da genitali esterni femminili a maschili, genitali interni rudimentali.



# Ermafroditismo vero o Disturbo ovo-testicolare dello sviluppo sessuale

Presenza sia di tessuto testicolare che ovarico:

- a) un testicolo da un lato e un ovaio dall'altro (30%);
- b) presenza contemporanea di tessuto ovarico e testicolare (ovo-testis) da un lato e di un ovaio dall'altro;
- c) ovo-testis bilaterale.



Fenotipo: genitali esterni ambigui e genitali interni femminili rudimentali; alla pubertà, contemporaneamente virilizzazione e sviluppo mammario.

Complicazioni: tumori gonadici (< 3% dei casi).

Prevalenza: 1-9/100.000 nati

Cariotipo: più frequente 46,XX, raramente 46,XY o mosaicismo 46,XX/46,XY.

*True hermaphroditism: clinical features, genetic variants and gonadal histology.*

*N Yordam, A Alikasifoglu, N Kandemir et al. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001*

*Apr;14(4):421-7.*



# Sindrome di Klinefelter

Forma di disgenesia gonadica su base genetica, non ereditaria.

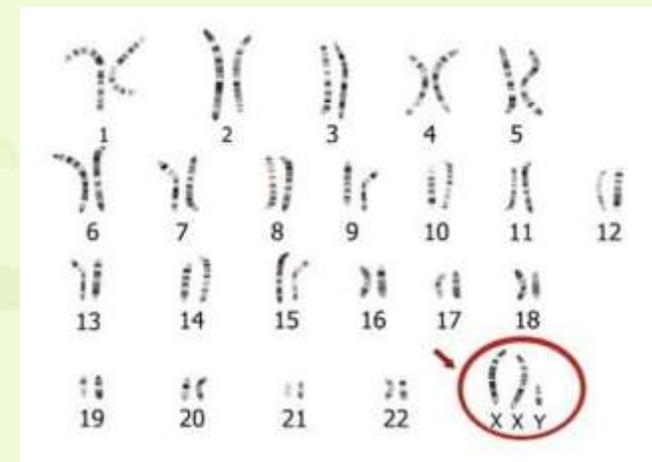
Cariotipo 47,XXY.

Meccanismo: 80% dei casi, non-disgiunzione meiotica (67% dei casi ovocellula XX + spermatozoo Y); 20% dei casi, mosaici 47, XXY/46 XY da non-disgiunzione durante le mitosi dello zigote.

Incidenza: 1 su 1.000 maschi nati vivi. Probabilmente la reale incidenza è superiore, dato che si stima che solo un quarto dei pazienti venga diagnosticato. La prevalenza della sindrome appare aumentata negli ultimi decenni, probabilmente per l'aumento dell'età media della madre al concepimento

*Klinefelter's syndrome. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M et al. Lancet. 2004*

*Jul 17-23;364(9430):273-83*



# Clinica del Klinefelter

Altezza superiore ai genitori.

Frequente obesità.

Arti più lunghi e sproporzionati al corpo.

Spesso testa piccola.

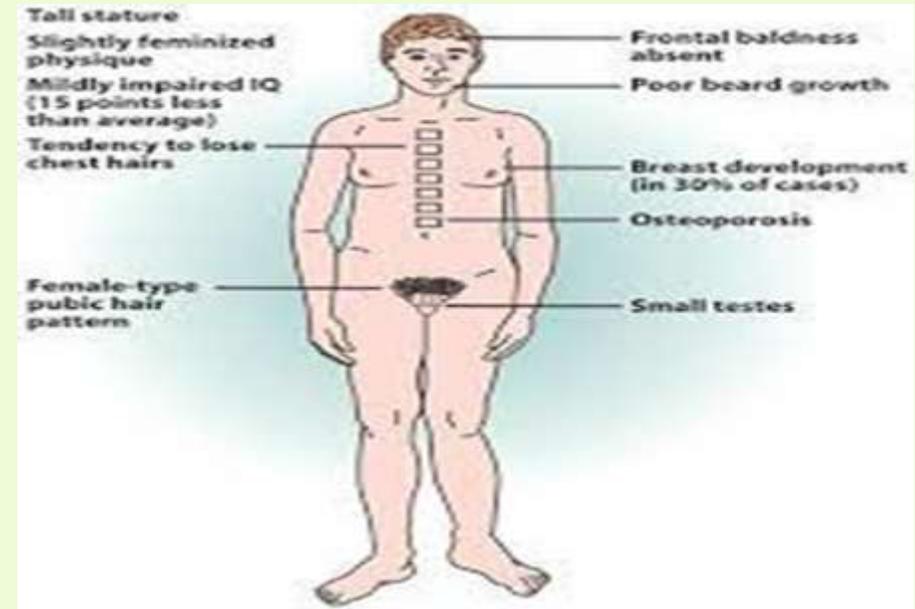
Difficoltà di apprendimento, ritardo del linguaggio, disartria, anomia, deficit di attenzione, ipostenia muscolare, difetti di coordinazione e disprassia.

Problemi comportamentali (introversione, insicurezza, timidezza, immaturità affettiva, difficoltà a contenere gli impulsi e accettare le regole).

Ipogonadismo: testicoli piccoli, ritardo puberale, ridotto sviluppo del pene, scarso sviluppo di barba e peli, voce di tono acuto, ginecomastia

(50% dei casi), corporatura di tipo femminile,

impotenza (oltre il 60% dei casi), sterilità (oltre 90%).



# Klinefelter, complicazioni

Disturbi scheletrici (scoliosi)

Malattie autoimmuni (diabete tipo 1, tiroidite autoimmune, LES)

Osteoporosi

Ipercolesterolemia

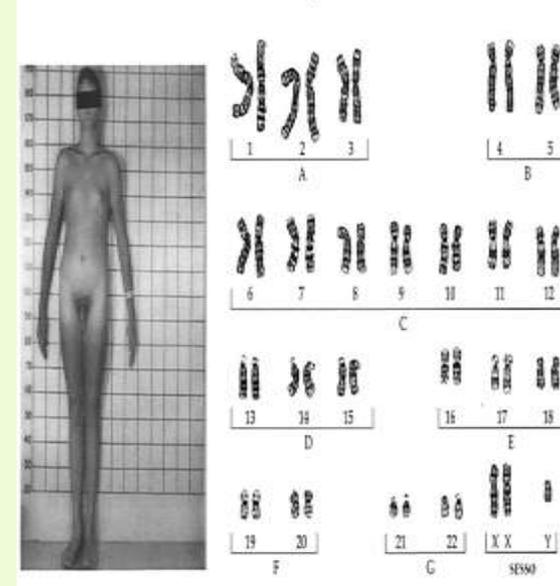
Tromboembolia

Cancro del seno (rischio circa 50 volte maggiore dei maschi 46,XY) e altri tipi di tumore (tumori primitivi a cellule germinali del mediastino, cancro dei polmoni, linfomi non-Hodgkin)

Depressione e ansia

Diabete tipo 2, Ipotiroidismo

Sindrome di Klinefelter (XXY), individuo (a sinistra) e carotipo (a destra).



# Clinica in rapporto alla genetica

I soggetti con mosaicismo XY/XXY presentano, di solito, sintomi attenuati.

Le varianti con più cromosomi sessuali (48 o anche 49) hanno quadri più gravi di ritardo mentale, dismorfismi facciali, anomalie genitali, difetti scheletrici o degli organi interni.



# Terapia

Testosterone, dalla pubertà (monitorare effetti avversi es. seborrea e acne, irsutismo, alopecia, ritenzione di liquidi, aumento di peso, ipertrofia prostata, cancro della prostata, ipertensione e complicanze cardiovascolari, ipercolesterolemia, alterazioni della funzionalità epatica, ipercalcemia e ipercalciuria, mialgie, cefalea, vertigini, crisi epilettiche).

Mastectomia se richiesta.

Logopedia, fisioterapia, sostegno psicologico, interventi specialistici.

Terapia della sterilità (estrazione dello sperma testicolare e ICSI).



# Pseudoermafroditismo maschile

Condizioni in cui soggetti geneticamente maschi (cariotipo 46,XY), a causa di scarsa produzione di androgeni o insufficiente risposta dei tessuti alla loro azione, presentano vario spettro di femminilizzazione, da genitali esterni completamente femminili a forme di incompleta virilizzazione (criptorchidismo, ipospadia, ambiguità genitali).

*Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. Cheon CK.. Eur J Pediatr. 2011 Jan;170(1):1-8.*

*Androgen insensitivity syndrome: a review.*

*Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS et al.*

*Arch Endocrinol Metab. 2018 Mar-Apr;62(2):*

*227-235.*



# Deficit di 5-alfa-reduttasi (5-ARD) o Pseudoermafroditismo maschile familiare incompleto, tipo 2 (PPSH)

**Incidenza:** non nota. Sono descritte aree di maggiore incidenza in Repubblica Dominicana, Papua Nuova Guinea, Turchia, Egitto.

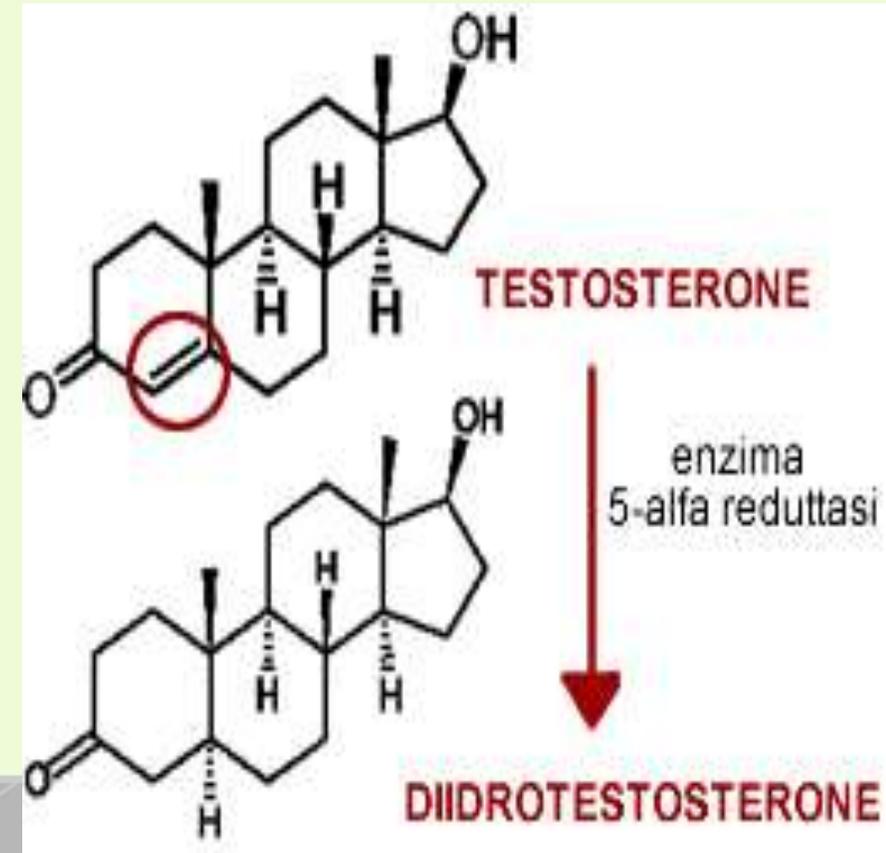
**Genetica:** mutazioni del gene

SRD5A2 che codifica per l'enzima

5-alfa-reduttasi 2, che converte il testosterone in diidrottestosterone

(DHT), responsabile della maggior parte degli effetti biologici dell'ormone.

Trasmissione autosomica recessiva.



# Fisiopatologia del deficit di 5-alfa-reduttasi

La carenza di DHT impedisce il corretto sviluppo degli organi sessuali interni (prostata, vescicole seminali, dotto deferente, epididimo) ed esterni (pene, uretra peniena, scroto) prima della nascita. Invece a causa della normale azione del fattore inibitore mulleriano prodotto dai testicoli in utero, gli individui mancano di utero e tube di Falloppio. I testicoli sono nascosti nelle pieghe labio-scrotali o nei canali inguinali. Cresciuti come femmine, alla pubertà per aumento dei livelli di testosterone manifestano segni di virilizzazione.



# Deficit di 5-alfa-reduttasi: clinica

Genitali alla nascita: vari gradi di ambiguità (fenotipo femminile, macro-clitoride, ipospadia perineo-scrotale pseudovaginale, micropene).

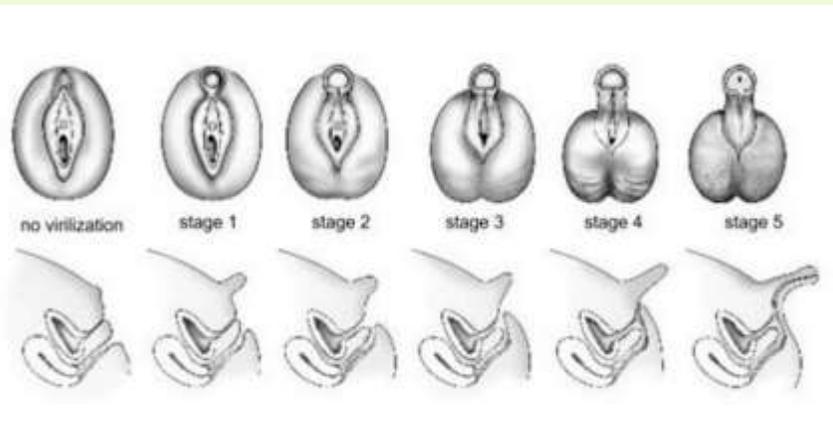
Pubertà: amenorrea primaria, mancanza dei caratteri sessuali secondari femminili e comparsa di quelli maschili, come aumento della massa muscolare, approfondimento della voce, sviluppo dei peli pubici, scatto di crescita, aumento di volume di pene e scroto con discesa dei testicoli. Viso e corpo generalmente restano glabri. Rischio di cancro del testicoli per il criptorchidismo.



# Identità di genere nel Deficit di 5-alfa-reduttasi

Allevati come femmine, alcuni conservano un ruolo di genere femminile nell'adolescenza o età adulta, mentre altri adottano un ruolo di genere maschile.

Il macroclitoride/micropene può essere capace di eiaculazioni ed erezioni, ma può essere di dimensioni insufficienti per un rapporto sessuale penetrativo. Se lo sperma è vitale- come spesso avviene in questi soggetti- è possibile la procreazione medicalmente assistita.



# I Guevedoces

*Guevedoces* in spagnolo significa “pene a dodici anni”: sono chiamate così nella Repubblica Dominicana le bambine con Deficit di  $5\alpha$ -reduttasi che alla pubertà manifestano caratteri sessuali secondari maschili. In Papua Nuova Guinea gli stessi sono chiamati “*kwolu-aatmwol*”: “ciò che si trasforma”.



# Caster Semenya

Nata il 7 gennaio 1991 in Sud Africa.

Oro femminile su corsa negli 800 metri ai Campionati del Mondo 2009 e 2011 e alle Olimpiadi estive 2012 e 2016.

Sottoposta a test per dubbi sulla sua identità sessuale è risultata affetta da 5-ARD: assegnata come femmina alla nascita, ha assetto cariotipico maschile e livelli di testosterone naturalmente elevati.

Ha ingaggiato una disperata battaglia legale contro la International Association of Athletics Federations per continuare a gareggiare.

E' stata nominata una delle 100 persone più influenti del

2019 dalla rivista Time.

Ha sposato la sua compagna storica nel 2015.





# Sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS)

Androgen Insensitivity  
Syndrome

**Incidenza:** 1: 20.000-64.000 nati maschi.

**Genetica:** malattia recessiva X-linked per mutazioni del gene AR sul braccio lungo prossimale del cromosoma X (locus Xq11-Xq12), che codifica per il recettore degli androgeni sui tessuti periferici. Le madri portatrici possono manifestare irsutismo, pubertà ritardata, alta statura. Nel 30% dei casi, la mutazione del gene AR è de novo e non ereditaria.

**Tre forme:** Sindrome da insensibilità agli androgeni completa (CAIS) o Resistenza completa agli androgeni (Sindrome di Morris o femminilizzazione testicolare); incompleta o Sindrome da insensibilità agli androgeni parziale (PAIS) o Resistenza parziale agli androgeni; Sindrome da insensibilità agli androgeni lieve (MAIS).



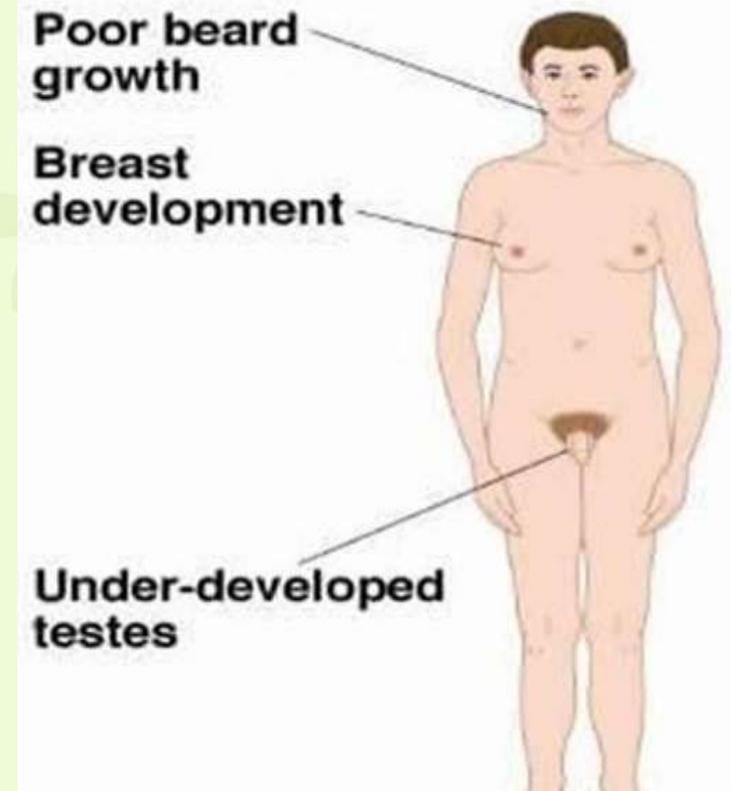
# Fisiopatologia dell'AIS

Individui geneticamente maschi (46,XY) con normali testicoli e normale produzione di testosterone, che per alterazione del recettore degli androgeni non presentano gli effetti del testosterone sui tessuti periferici:

mancata mascolinizzazione dei genitali fetali e mancato sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie maschili alla pubertà.

Gli androgeni vengono inoltre trasformati, data l'elevata presenza, in estrogeni.

Ne consegue fenotipo sessuale di tipo femminile ma assenti ovaie, utero e annessi.

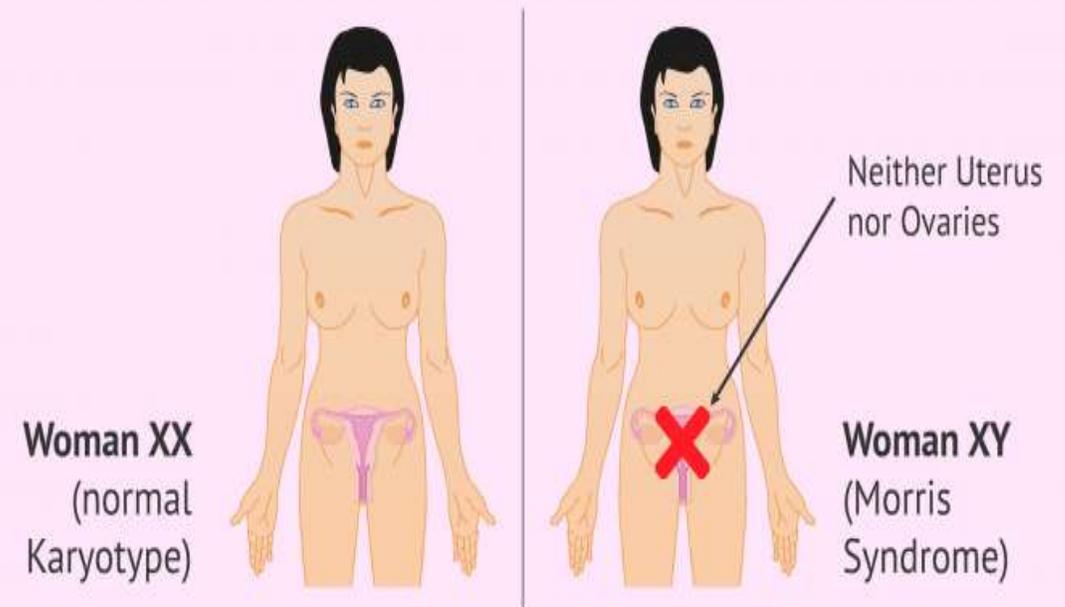


# Sindrome da insensibilità agli androgeni completa (CAIS) o Resistenza completa agli androgeni (Sindrome di Morris o femminilizzazione testicolare)

**Incidenza:** circa 1 neonato su 13.000- 20.000 nati vivi.

**Clinica:** fenotipo femminile, vagina a fondo cieco, assenti ovaie, utero e annessi, criptorchidismo (a volte ernie inguinali). Alla pubertà, si sviluppano le caratteristiche sessuali femminili (come il seno) ma scarsissimi peli ascellari e pubici e amenorrea primaria.

**Complicazioni:** cancro testicolare (rischio basso); altri tumori (seno, prostata); atrofia muscolare spinale e bulbare.



# Sindrome da insensibilità agli androgeni parziale (PAIS) o incompleta o Resistenza parziale agli androgeni (Sindrome di Reifestein, Sindrome di Gilbert-Dreyfus, Sindrome di Lubs, Sindrome di Rosewater)

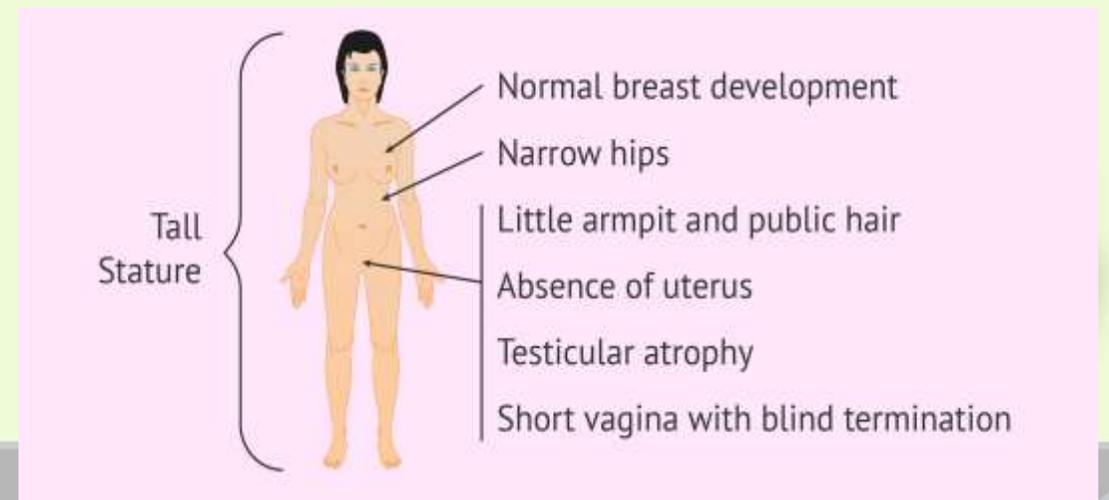
**Incidenza:** 1 su 130.000.

**Clinica:** vario grado di ambiguità genitale: criptorchidismo, ernia inguinale con presenza di testicoli, clitoride ingrandito, ipospadia, vagina corta.

**Identità di genere:** assegnati alla nascita solitamente al sesso femminile, possono sviluppare identità maschile alla pubertà.

**Fertilità:** rara ma possibile.

**Rischio cancro del testicolo:**  
Maggiore che nella CAIS.



# Sindrome da insensibilità agli androgeni lieve (MAIS) o sindrome di Aiman

Sono soggetti per lo più fenotipicamente maschi, indagati e svelati per infertilità o ginecomastia.



# Trattamento della AIS



**Gonadectomia:** dopo i 18-20 anni, per il rischio di tumore del testicolo. Più indicata nella forma parziale (PAIS). Poiché l'orchietomia comporta conseguenze negative - quali: 1) necessità di sottoporsi a una terapia ormonale sostitutiva; 2) osteoporosi; 3) in alcuni casi, problemi legati all'umore (sbalzi di umore, tristezza, calo della vitalità); 4) in alcuni casi, aumento di peso- nel caso della CAIS, si potrebbe evitarla, con monitoraggio periodico, considerando anche il rischio operatorio.

**Terapia Ormonale Sostitutiva:** quando l'asportazione delle gonadi viene eseguita nel periodo dell'infanzia o della fanciullezza, la terapia estrogenica viene iniziata prima dell'inizio della pubertà; poi è necessaria per tutta la vita contro osteoporosi e malattie cardio-vascolari.

**Terapia dell'ipoplasia vaginale:** dilatatori vaginali, se necessario vaginoplastica, ma in età adulta.



# Hanne Gaby Odiele

Affermata modella belga, classe 1987, affetta da Sindrome da insensibilità agli androgeni. E' felicemente sposata con l'ex modello John Swiatek. Attivista dei diritti delle persone intersessuali con l'associazione interACT (Advocates for Intersex Youth).

Ha denunciato di aver subito due interventi invasivi senza essere informata (orchidectomia a 10 anni, ricostruzione vaginale a 18).





# Altre cause (rare) di pseudoermafroditismo maschile



**Agenesia o Ipoplasia delle cellule di Leydig:** ridotta produzione di androgeni per sviluppo insufficiente su base congenita delle cellule di Leydig. Possibili diversi gradi di alterazione dello sviluppo sessuale maschile, da completa femminilizzazione a micropene o ipospadia.

**Difetti della sintesi androgenica** (varianti dell'iperplasia surrenalica congenita).

**Sindrome di Denys-Drash** (mutazione di WT1): associazione di glomerulopatia progressiva, pseudoermafroditismo maschile, tumore di Wilms.

**Sindrome WAGR** (delezione di WT1): anidridia, ritardo mentale, tumore di Wilms, ambiguità genitale.



# Pseudoermafroditismo femminile

Soggetti geneticamente femminili (cariotipo 46,XX) e con ovaie, ma con gradi variabili di virilizzazione causati dall'azione degli androgeni. Cause:

**Sindrome adrenogenitale o Iperplasia**

**surrenale congenita** (CAH: Congenital

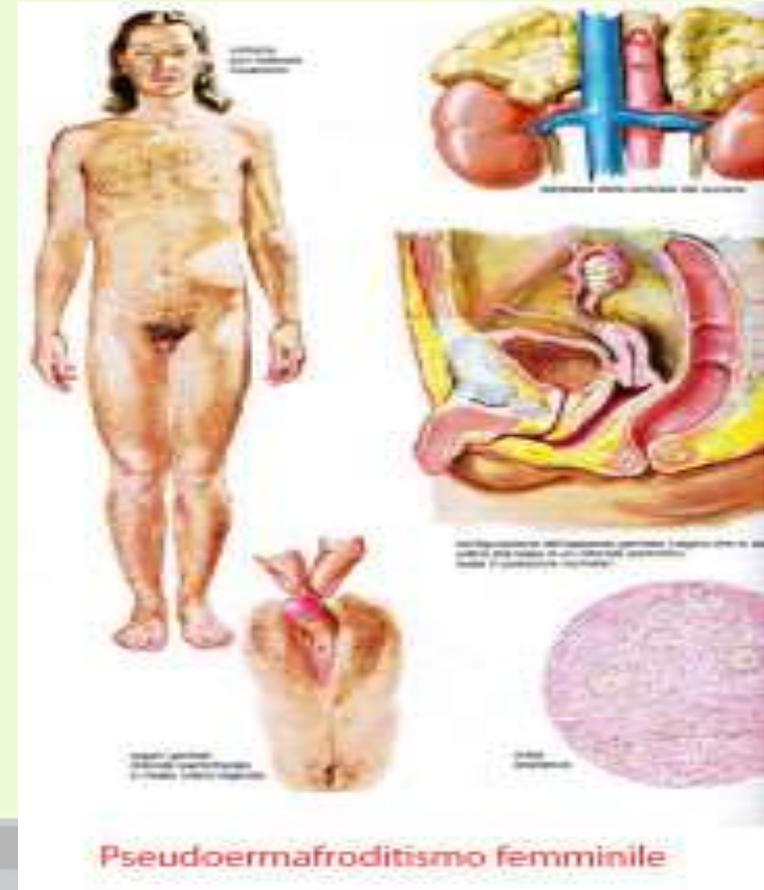
Adrenal Hyperplasia)

**Deficit di aromatasi**

**Cause acquisite:** progestinici ed estrogeni

(dietilstilbestrolo) assunti in gravidanza,

neoplasia surrenale in gravidanza.

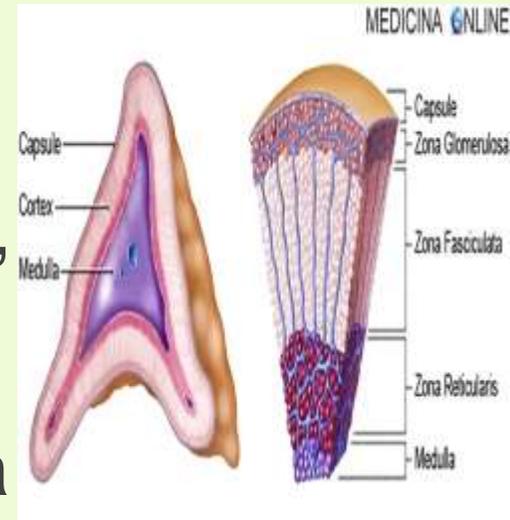


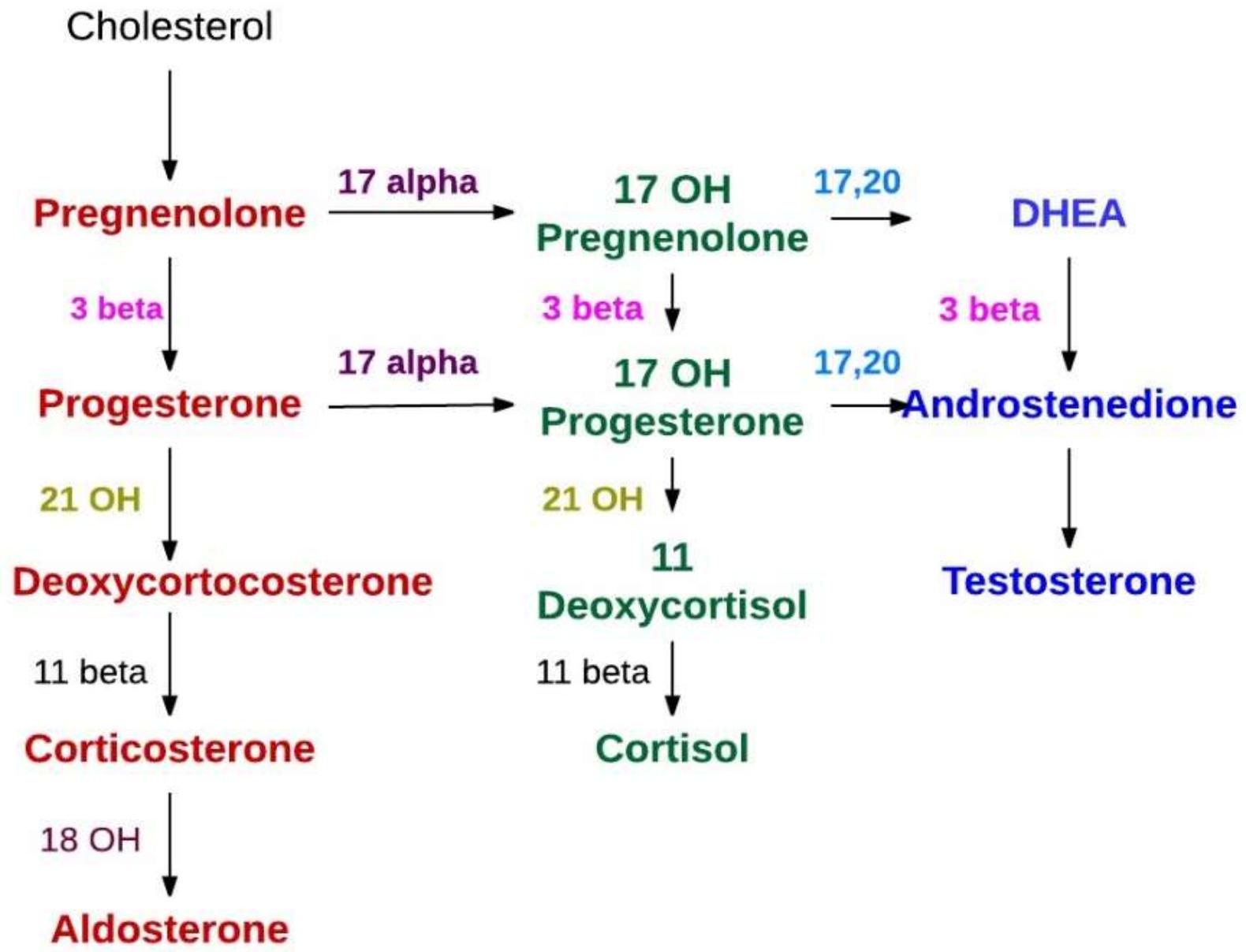
# CAH: Fisiopatologia

La corteccia surrenale produce: a) corticosteroidi (c21): mineralcorticoidi e glucocorticoidi, b) steroidi sessuali, prevalentemente androgeni (c19). La sintesi dei glucocorticoidi (steroidogenesi) prevede i passaggi: *colesterolo*, *pregnenolone*, *17 $\alpha$ -idrossipregnenolone (17-OHP)*, *11-desossicortisolo*, *cortisolo*. Il deficit di uno degli enzimi implicati, per mutazione genica (trasmissione autosomica recessiva), causa carenza di cortisolo, eccesso di secrezione di ACTH, iperproduzione di androgeni surrenalici che virilizzano il feto femminile in vario grado.

*Congenital Adrenal Hyperplasia. Diagnosis, Evaluation, and Management. Zoltan*

*Antal and Ping Zhou. Pediatrics in Review July 2009, 30 (7) e49-e57*





# Evoluzione della CAH



La terapia si basa sull'integrazione di sodio, glucocorticoidi e mineralcorticoidi.

Senza trattamento, la virilizzazione iniziata in utero prosegue, si ha accelerazione della crescita e avanzamento dell'età ossea con fusione precoce delle epifisi e bassa statura. Con il trattamento precoce, il clitoride si ridimensiona, l'irsutismo regredisce; raramente necessari plastica clitoride e vagina. Poiché gonadi e genitali interni sono normali, la pubertà, la fertilità e la gravidanza sono possibili quando c'è un intervento terapeutico precoce. Possibile trattamento corticosteroideo prenatale (desametasone).



# CAH: Identità di genere

E' appropriata l'assegnazione al sesso femminile, data la capacità per un ruolo sessuale femminile, inclusa la gravidanza.

Raramente, la CAH causa virilizzazione completa e assegnazione al sesso maschile; in tal caso la persona dovrà decidere se scegliere il sesso femminile ed eseguire riduzione del clitoride e vaginoplastica o mantenere l'assegnazione maschile ed eseguire isterectomia e ovalectomia.

Talvolta, l'azione pre-natale sul cervello degli androgeni può generare un ruolo di genere mascolinizzato ("maschiaccio").

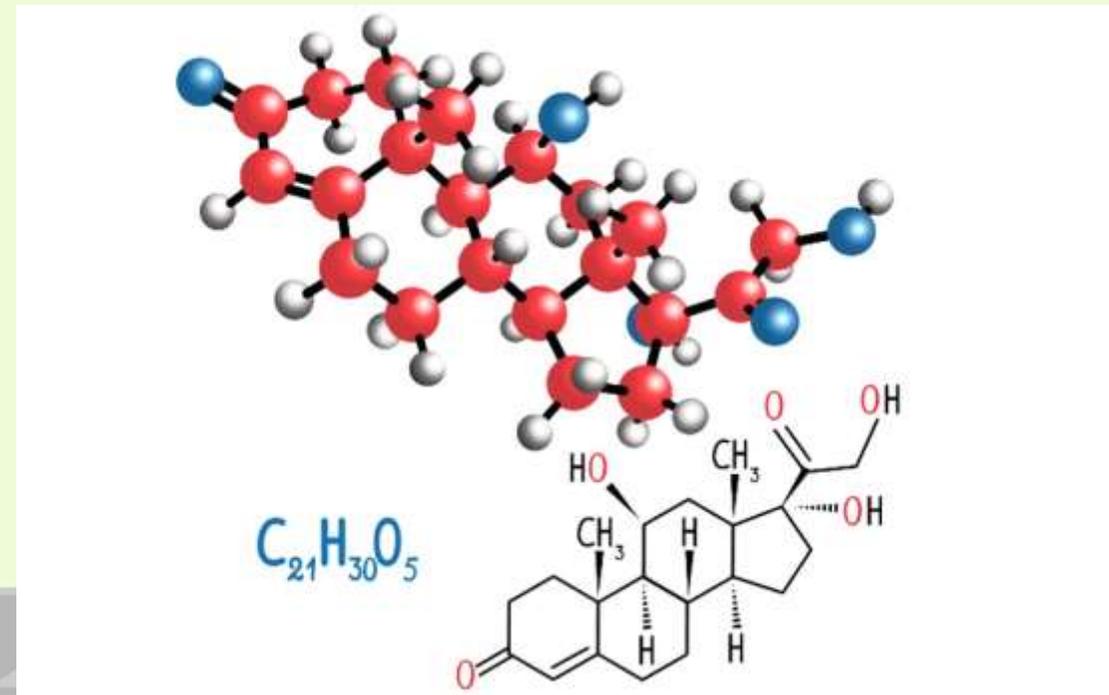


# Forme di CAH con virilizzazione

Deficit di 21-idrossilasi (90% dei casi di CAH)

Deficit di 3  $\beta$ - idrossi-steroidi deidrogenasi

Deficit di 11  $\beta$ - idrossilasi



## FORME CLINICHE DELLA SAG DA DEFICIT DI 21-OH

- SAG classica virilizzante semplice 25%
- SAG classica con perdita di Sali 75%
- SAG non classica (SAGNC)  
a insorgenza tardiva (SAGIT)  
“late onset”



# Deficit classico di 21-idrossilasi



Incidenza: 1 su 15.000 nelle popolazioni bianche.

2 forme: virilizzazione semplice (25%) e con perdita di sale (75%), con iponatriemia, iperkaliemia, natriuresi inappropriata, basso aldosterone sierico e urinario e attività reninica plasmatica elevata. E' pericolosa per la vita. Il grado di virilizzazione non correla con la presenza o meno di perdita di sali.

*Elevati livelli di 17-OHP (il substrato della 21-idrossilasi)*

*nelle urine e nel siero, basali e dopo stimolo con ACTH, sono il marker di questa condizione.*



## Deficit non classico di 21-idrossilasi



Sintomi di iperandrogenismo (che non correlano con i livelli sierici di androgeni, causa la diversa sensibilità individuale) possono comparire a qualsiasi età e possono aumentare o diminuire nel tempo. Segno precoce: sviluppo prematuro dei peli pubici. Gli androgeni surrenalici elevati promuovono età ossea avanzata, velocità di crescita accelerata e bassa statura finale. Grave acne e calvizie maschile possono essere unici sintomi. Comuni i disordini mestruali. Possibile resistenza insulinica.



# Deficit di 3 $\beta$ - idrossi-steroidi deidrogenasi

Forma classica e non classica.

Deficit classico: solo virilizzazione o se c'è carenza di aldosterone forma con perdita di sale.

Deficit non classico: di solito nelle bambine adrenarca prematuro o nelle adolescenti e nelle giovani donne adulte irsutismo, acne e oligomenorrea.



# Deficit di 11 $\beta$ - idrossilasi

La 11  $\beta$  idrossilasi trasforma l'11-desossicortisolo in cortisolo.

Marcatore è l'aumento dei livelli di 11-deossicorticosterone (DOC).

Due forme: forma ipertensiva classica con virilizzazione e forma non classica con variabile grado di virilizzazione.



# Deficit di aromatasi

Prevalenza: <1: 1.000.000

Trasmissione: Autosomica recessiva

L'aromatasi o citocromo P450 sintetizza gli estrogeni dagli androgeni.

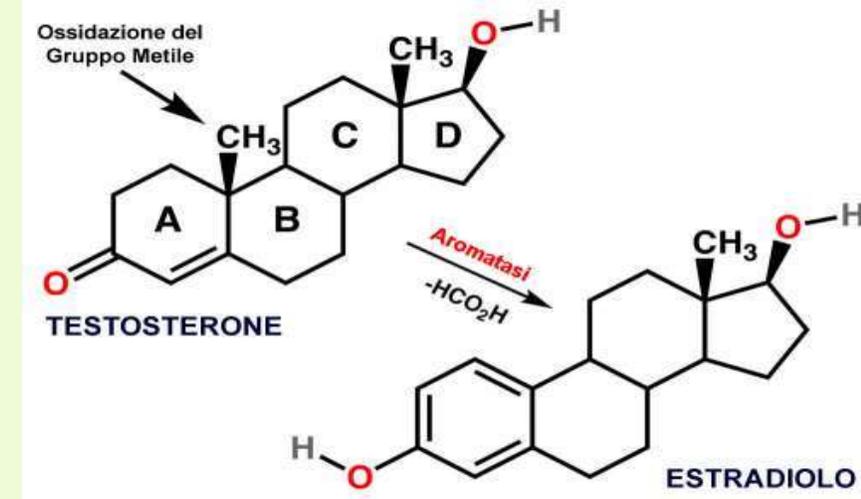
Femmine: alla nascita virilizzazione dei genitali esterni; in adolescenza, ritardo puberale, ipoplasia mammaria e amenorrea primaria.

Maschi: alta statura da chiusura epifisaria incompleta, proporzioni di tipo eunucoide, osteoporosi, obesità, criptorchidismo monolaterale o bilaterale, oligo-asteno-spermia.

Associate alterazioni metaboliche: steatoepatite, insulino-resistenza con acanthosis nigricans, iper-trigliceridemia.

*Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence.*

*Belgorosky A, Guercio G, Pepe C et al. Horm Res. 2009;72(6):321*



# Intersessualità da malformazioni congenite dell'apparato urogenitale

## Maschi

- Fallo piccolo di grandezza intermedia tra il clitoride e il pene
- Ipospadias di alto grado (scrotale o perineale)

## Femmine

- Apertura urogenitale non completamente chiusa (vagina poco profonda)
- Agenesia vaginale



## Chimere 46, XX/46, XY

Rarissime condizioni genetiche in cui alcune cellule del corpo esprimono un fenotipo maschile e altre femminile.

Causa: aggregazione di due distinte blastocisti (una 46, XX e l'altra 46, XY) in un unico embrione con due linee cellulari distinte, invece di dar luogo a una coppia di gemelli non identici.



# Gestione intersessuale



Una diagnosi di intersessualità ha un impatto pesantissimo per l'individuo e la famiglia in quanto coinvolge identità personale, ruolo sociale, rapporti affettivi e sessuali, possibilità di avere figli.

L'ambiguità sessuale alla nascita rappresenta una situazione critica, delicata e complessa in merito alla scelta dell'assegnazione del sesso. Identità, ruolo e comportamento di genere possono non essere manifesti prima dei 5-8 anni. *Non effettuare l'assegnazione del genere troppo presto.*



# La valutazione clinica del minore intersessuale

- 1) **Anamnesi** familiare e gravidica (antecedenti nella famiglia, consanguineità dei genitori, assunzione di farmaci in gravidanza);
- 2) **Esame clinico** e genitale: **micropene** (lunghezza del pene < 2.5 cm e diametro < 0,9 cm nel neonato a termine; lunghezza < 2 cm nel neonato pretermine a 34 settimane di età gestazionale; < 1.5 cm nel neonato pretermine a 30 settimane di età gestazionale); **clitoridomegalia** (lunghezza > 1 cm e larghezza > 6mm); **criptorchidismo** bilaterale; **ernia inguinale** monolaterale o bilaterale con genitali esterni di tipo femminile; **ipospadia** (ad eccezione di quella balanica isolata);
- 3) **Indagini di laboratorio e strumentali**: esami di routine, cariotipo, ecografia o risonanza magnetica addome e pelvi, dosaggi ormonali (LH, FSH, Testosterone, Diidrotestosterone, ACTH, Progesterone, 17-idrossiprogesterone, 17-idrossipregnenolone, Deidroepiandrosterone, Androstenedione, Fattore anti-mulleriano, 7deidrocolesterolo plasmatico);
- 4) **Indagini genetiche** molecolari in casi selezionati.

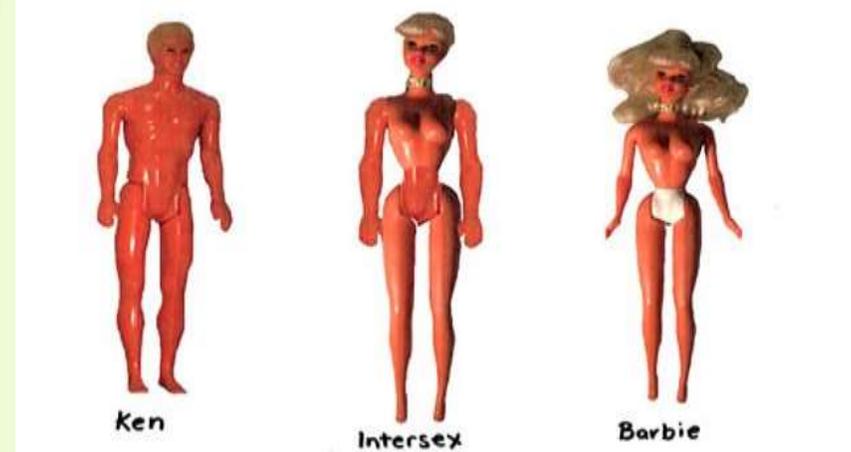


# Linee guida generali

- non medicalizzare se la situazione anatomico-funzionale non crea problemi di salute
- mettere al corrente l'individuo della sua condizione in modi appropriati per l'età
- contrastare sentimenti di vergogna e auto-svalutazione
- monitorare attitudini, inclinazioni e preferenze
- promuovere consapevolezza, auto-determinazione e consenso realmente informato alle terapie, qualora necessarie
- prevedere un approccio multidisciplinare che includa pediatri, internisti, endocrinologi, genetisti, urologi, neuro-psichiatri, chirurghi, andrologi, ginecologi, psicologi.



# Qualità di vita



Gli studi sulla qualità di vita delle persone intersessuali rivelano in genere insoddisfazione per la loro gestione precoce, problemi psicosociali e scarsa percezione di buona salute.

*Participation of adults with disorders/differences of sex development (DSD) in the clinical study dsd-LIFE: design, methodology, recruitment, data quality and study population. R Röhle, K Gehrman, M Szarras-Czapnik et al. BMC Endocr Disord. 2017; 17: 52.*

*A national study on the physical and mental health of intersex adults in the U.S. A Rosenwohl-Mack, S Tamar-Mattis, A B. Baratz et al. PLoS One. 2020; 15(10).*



# No body is shameful (nessun corpo è indegno)

Non ci sono interventi chirurgici di «normalizzazione» del sesso che siano essenziali per la vita: si tratta solo di vere e proprie mutilazioni genitali, ancora legali nel nostro Paese, anche se la comunità scientifica e le istituzioni internazionali li definiscono delle violazioni dei diritti umani, dato che non rispettano il diritto all'integrità del proprio corpo e il principio di autonomia e autodeterminazione, con rischi di perdita di sensibilità genitale, incontinenza, sterilità, problemi psichici.

*Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. Curr Opin Pediatr. 2009*



# Rivendicazioni a tutela delle persone intersex

**26 ottobre: Intersex Awareness Day, “Giornata mondiale della visibilità intersessuale”.**

Leslie Jaye, attivista intersex: *«non esistono leggi che riconoscano la legittimità dell’intersessualità nella società: esistiamo nell’ambito medico e simultaneamente veniamo negati nella società. La sostituzione di un modello binario con un modello non dicotomico del sesso e del genere, sarebbe testimonianza di una società più accogliente e rispettosa delle diversità e, per questo, più giusta».*



# Diritti nel mondo

L'OMS, l'Agenzia dell'Unione europea per i diritti fondamentali (FRA) e il Consiglio d'Europa si sono espresse a favore del garantire l'integrità fisica, l'autonomia e l'autodeterminazione ai bambini intersessuali.

Il 2 settembre 2016 il Comitato delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità ha ammonito l'Italia per le pratiche di mutilazioni genitali intersex (IGM, Intersex Genital Mutilations).

Nel 2019 è stata varata in Germania una risoluzione per garantire il terzo sesso anagrafico ai neonati intersessuali, sulla scia della risoluzione del Parlamento europeo del 14 febbraio 2019.

A Malta è vietato per legge intervenire chirurgicamente sui bambini intersessuali, il cui sesso può non essere specificato alla nascita; raggiunti i 18 anni viene data la possibilità di dichiararsi di genere maschile, femminile o di non dichiararlo affatto registrandosi di sesso 'X', neutrale. Anche il Portogallo ha approvato leggi che condannano i trattamenti e la chirurgia di normalizzazione sessuale. Anche l'Australia ha regolamenti federali che riconoscono alla nascita un terzo genere, X.



# Dichiarazione congiunta al Consiglio dei diritti umani delle Nazioni Unite

A ottobre 2020 c'è stata la prima dichiarazione congiunta di 33 Paesi (compresa l'Italia) al Consiglio dei diritti umani delle Nazioni Unite a sostegno dell'iniziativa dell'Austria a salvaguardia dei Diritti Sociali, Umani, Lavorativi delle persone Intersessuali affinché vengano indagate e combattute le violazioni dei diritti umani e gli abusi nei loro confronti. *Il documento sancisce che:*

- 1) E' necessario adottare misure per proteggere l'autonomia di bambini e adulti intersessuali e i loro diritti alla salute e all'integrità fisica e mentale in modo che vivano liberi dalla violenza e da pratiche dannose.
- 2) Interventi chirurgici, trattamenti ormonali e altre procedure mediche non vitali, invasive o irreversibili, senza il loro consenso libero, preventivo, completo e informato, sono dannosi per il pieno godimento dei diritti umani delle persone intersessuali.



# Proposte a favore dei diritti delle persone intersessuali

- inserimento nei corsi di accompagnamento alla nascita della nozione dell'esistenza di neonati Intersessuali;
- introduzione nell'Anagrafe Sanitaria o generale del Codice MFT al posto di MF solamente (T: Tertium Datur), facendo decadere l'obbligo di scegliere un genere binario alla nascita (in Italia vige l'obbligatorietà della dichiarazione del sesso del neonato entro 10 giorni dalla nascita, e sono previste solo due categorie);
- esplicito divieto da parte di SSN, Società Scientifiche di Neonatologia, Pediatria e Ginecologia, Fnomceo, di intervento sui genitali dei minori intersessuali a meno di giustificate motivazioni esiziali, per garantire loro il diritto alla libertà di scelta sul proprio corpo;
- integrazione dei minori intersessuali in protocolli multidisciplinari di follow-up nel tempo;
- realizzazione di equipe pluri-disciplinari, almeno uno in ogni capoluogo, con esperienza sul benessere fisico e psicologico dei minori intersex;
- inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza regionali della gratuità di ogni percorso diagnostico, preventivo, terapeutico, incluso il sostegno psicologico, per questi minori e le famiglie;
- adeguata formazione sul tema del personale sanitario e scolastico;
- creazione di Piani Terapeutici Regionali Integrati (PTRI) che consentano una corretta e precoce presa in carico dei neonati intersex, con la sottoscrizione di un accordo/impegno di trattamento tra gli specialisti e i genitori, finché il minore avrà la capacità di scegliere la propria identità (generalmente intorno ai 5-8 anni).



# Minori Gender Variant



# Identità sessuale



L'identità sessuale di un individuo è costituita da 4 componenti fondamentali (tra loro indipendenti, per quanto nella maggioranza delle persone siano concordanti):

1. sesso (maschio, femmina, intersessuale).
2. genere (concordante o discordante col sesso assegnato alla nascita o non binario).
3. comportamento rispetto al ruolo atteso per il genere (virile/femminile o virago/androgino/effeminato).
4. orientamento affettivo/erotico (etero-, omo-, bi-sessuale, o altro).

*Neurobiology of gender identity and sexual orientation.*  
*Roselli CE. J Neuroendocrinol. 2018 Jul;30(7):e12562. doi: 10.1111/jne.12562.*



# Sesso

Si riferisce al sesso biologico, basato sul corredo cromosomico e sui caratteri sessuali primari e secondari che alla nascita determinano l'assegnazione anagrafica e successivamente nella crescita e alla pubertà la confermano: maschile o femminile; raramente, il fenotipo può essere intersessuale (caratteristiche non definibili come esclusivamente maschili o femminili).



# Genere

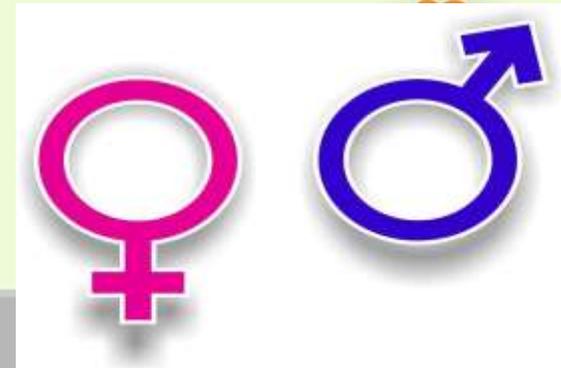
Si riferisce alle caratteristiche con connotazione sociale, culturale e psicologica che distinguono il maschile dal femminile, vale a dire apparenze fisiche, espressioni, norme, ruoli e relazioni che, secondo i canoni e le aspettative della società, vengono ritenute appropriate come “maschile” e “femminile”.

**L'identità di genere** è il processo tramite cui la persona riconosce, aderisce o si distanzia dalle caratteristiche tipiche del genere maschile o femminile, ovvero la percezione soggettiva, intima e profonda di se stesso come appartenente a un genere e la capacità di definirsi e di comprendersi come maschio o come femmina o altro, a prescindere dal sesso assegnato alla nascita.

*L'idea di **appartenenza** al genere maschile o femminile inizia ad osservarsi intorno ai 18-24 mesi.*

*La **stabilità** di genere, ossia la consapevolezza del bambino che il sesso di una persona resta invariato per tutta la vita, si osserva a partire dai 4 anni.*

*La **costanza** di genere, che consiste nel rendersi conto che il genere rimane lo stesso a dispetto delle apparenze, si osserva intorno ai 6-7 anni.*



# Comportamento di genere



E' l'espressione obiettiva, pubblica, dell'identità di genere; comprende tutto ciò che la persona dice e fa per indicare a sé stessa e agli altri il genere in cui si identifica. Dimensioni:

“**Ruolo di genere**”: insieme delle norme sociali e delle aspettative di apparenza, interessi e comportamento cui gli individui appartenenti al genere maschile e femminile devono attenersi secondo una data cultura e un determinato periodo storico.

“**Espressione di genere**”: dimensione visibile ed esteriore del ruolo di genere del soggetto, quali aspetto fisico, abbigliamento, atteggiamenti.

Ruolo ed espressione di genere non sono necessariamente legate all'identità di genere e all'orientamento sessuale.



# Orientamento



Rappresenta l'attrazione sessuale e/o romantica verso un determinato sesso o genere.

Non è collegato al sesso o all'identità di genere perché rappresenta l'altro, non il Sé.

L'attrazione sessuale può essere eterosessuale, omosessuale, bisessuale, pansessuale, asessuale, demisessuale.

“Identità di orientamento sessuale”: la definizione che la persona fornisce del suo orientamento sessuale.

In base all'attrazione romantica, una persona può definirsi eteroromantica, omoromantica, biromantica, aromantica, e non necessariamente ciò coincide con l'oggetto di attrazione sessuale.

Persone “aroace”: asessuali e aromantiche.

*Költő A, Young H, Burke L et al. Love and Dating Patterns for Same- and Both-Gender Attracted Adolescents Across Europe. J Res Adolesc. 2018;28(4):772-778.*



# Identità cisgender e transgender

E' definita "cisgender" una persona che, come accade più comunemente, si identifica e sente la sua identità di genere concorde con il sesso assegnato alla nascita.

Una persona "transgender" sente invece che la propria identità di genere non corrisponde al sesso biologico, assegnato alla nascita.

Per i minori che pur avendo caratteri sessuali primari e secondari perfettamente maschili o femminili affermano di non appartenere al genere assegnato alla nascita si usa la definizione "Gender Variant".

*Butler G, De Graaf N, Wren B et al. Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. Arch Dis Child 2018;103(7):631-636*



# Transgender e Genere non binario

Nel mondo, si stima che le persone transgender siano circa 25 milioni.

Si definisce “donna trans” un soggetto nato di sesso maschile che si identifica nel genere femminile (Male to Female, MtF).

Si definisce “uomo trans” un soggetto nato di sesso femminile che si identifica nel genere maschile (Female to Male, FtM).

La forma MtF è più frequente di quella FtM con un rapporto di 3:1.

Esistono tuttavia soggettività che non rientrano nel binarismo uomo/donna e quindi non si inquadrano come MtF o FtM: si definisce “non binario o di genere diverso” una persona il cui senso del genere non rientra nel binario M/F.



*Ehrensaft, D. (2017). Gender nonconforming youth: current perspectives.*

*Adolescent health, medicine and therapeutics, 8, 57.*



# Declinazioni della varianza di genere

- “Bigender”: una persona la cui identità può riconoscersi in entrambi i generi
- “Genderfluid”: una persona la cui identificazione di genere è dinamica, incerta, fluttuante e mutevole
- “Pangender”: una persona la cui identità è composta da tutte le identità di genere
- “Agender”: una persona che non ha un senso personale dell’identità di genere
- “Genderless”: una persona che non si identifica in alcun genere
- “Genderqueer”: una persona che si interroga sul suo genere
- “Genere non conforme” (Gender non-conforming): una persona la cui espressione di genere non si conforma, differisce o si discosta dalle aspettative della società sul genere maschile o femminile.

*Care of the Transgender Patient. Safer JD, Tangpricha V. Ann Intern Med. 2019 Jul 2;171(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201907020.*



# Il cervello transgender

La varianza di genere è una condizione innata. Studi di neuroimaging mostrano che la condizione morfofunzionale delle strutture encefaliche delle persone Transgender già prima di assumere ormoni sessuali è diversa rispetto a quella del sesso alla nascita, ma non è mai uguale al sesso opposto, situandosi in una linea intermedia che dopo l'uso di ormoni si sposta di più verso il sesso desiderato ma senza mai arrivare ad essere uguale ad esso.

Ad esempio, è stata evidenziata una tipica distribuzione sesso-specifica di volume, numero e densità dei neuroni del terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore: nelle donne transessuali MtF risulta come quella delle persone di sesso femminile, mentre quella negli uomini trans FtM risulta nel range del sesso maschile.

Ulteriori studi si sono concentrati sulle differenze tra persone transgender e cisgender nelle reti cerebrali coinvolte nella percezione del proprio corpo, portando a ipotizzare che le persone trans abbiano una disconnessione delle reti fronto-parietali coinvolte nell'elaborazione della propria immagine corporea. Ciò può portare gli individui transgender a non essere in grado di rappresentarsi nelle caratteristiche corporee tipiche del genere biologico a.

*Polderman T J C, Kreukels B P C, Irwig MS et al. The Biological Contributions to Gender*

*Identity and Gender Diversity: Bringing Data to the Table. Behav. Genet. 2018; 48(2): 95-108*



# Eziopatogenesi

Attualmente si considera l'identità di genere quale il risultato di una complessa e incontrollabile interazione tra fattori neuro-biologici ed epigenetici (ormonali) che intervengono sullo sviluppo del cervello in epoca pre-natale o peri-natale. Gli studi di neuroimaging indicano che esiste un dimorfismo sessuale cerebrale (spessore corticale, volumi di materia grigia regionali, microstruttura della sostanza bianca, attivazione dei circuiti neuronali) che inizia in epoca prenatale sotto l'influenza degli stessi fattori genetici e ormonali che agiscono sui genitali. La inadeguata esposizione ad androgeni nel feto di sesso maschile o ad estrogeni nel feto di sesso femminile, o la scarsa sensibilità agli ormoni dei recettori periferici, potrebbe condizionare lo sviluppo del cervello fetale in un senso diverso dal sesso biologico.

Non sono in gioco fattori educazionali, familiari, culturali, psico-sociali. Il contesto liberale oppure omo-transfobico familiare e sociale determinerà se e come il soggetto esprimerà serenamente la propria identità, ma non la condiziona. Se non c'è accoglienza, si producono Minority Stress, peggiore salute mentale, peggiori stili di vita soprattutto in adolescenza con elevato rischio suicidario.

*S. Gülgöz, J. J. Glazier, E. A. Enright, et al. Similarity in transgender and cisgender*

*children's gender development. PNAS December 3, 2019 116 (49) 24480-24485;*

*first published Nov 18, 2019*



# Classificazione internazionale: il DSM-V

Il DSM-V attualmente vigente, pubblicato nel 2013, definisce “Disforia di genere” la marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e il genere assegnato, che duri da almeno 6 mesi e comporti una sofferenza clinicamente significativa e/o la compromissione del funzionamento in ambito sociale, scolastico o lavorativo.

Rispetto alla precedente formulazione di “Disturbo dell’Identità di Genere” presente nel DSM-IV nel capitolo delle parafilie, la “Disforia di genere” è stata collocata in un capitolo proprio e sganciata definitivamente da condizioni patologiche, come dimostrato anche dal cambiamento di alcuni aspetti formali come, ad esempio, l’eliminazione del termine “disturbo” dalla nomenclatura; non si parla più, inoltre, di “identificazione col sesso opposto”, affermazione che sottende a una visione binaria dell’identità di genere, bensì di “incongruenza tra il proprio genere così com’è esperito o espresso e il genere assegnato”, che apre le porte alle infinite possibilità della varianza di genere. **Il DSM-V definisce anche la Disforia di genere nei bambini e negli adolescenti attraverso criteri specifici per la diagnosi.**

*Beek T F, Cohen-Kettenis P T, Kreukels B P C. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. Int Rev Psychiatry. 2016;28(1):5-12*



# Classificazione internazionale: ICD-11

Anche l'ICD 11 (del 2018) sposta la materia dal capitolo dei disturbi mentali al nuovo capitolo, appositamente creato, delle condizioni “correlate alla salute sessuale” (quindi, tra le malattie del corpo, non della mente), in cui è classificata come “Incongruenza di genere”, condizione caratterizzata da una marcata e persistente incongruenza tra il genere sessuale esperito dall'individuo e il sesso assegnato alla nascita, da curare eventualmente con ormoni e chirurgia, non con terapie per la mente.

*La disforia di genere in età evolutiva: questioni diagnostiche e aspetti relazionali. Una rassegna narrativa della letteratura. Marina Miscioscia, Paola Rigo, Maddalena Spandri, David Cerantola, Alessandra Simonelli. Giornale italiano di psicologia, Rivista trimestrale, 1/2020, pp. 231-262, doi: 10.1421/96609.*



# Prevalenza ed evoluzione

Il 2-3% dei bambini manifesta uno sviluppo atipico dell'identità di genere (SAIG), ma la maggioranza dei casi regredisce nel passaggio tra l'infanzia e l'adolescenza ("desisters"), per cui rimane alla pubertà solo il 12%-27% circa dei casi infantili. Nel caso in cui però la varianza di genere permanga in adolescenza, essa raramente desiste nell'età adulta. Gli adulti "persisters" hanno una prevalenza stimata dell'1% della popolazione generale.

*Wiepjes C M, Nota N M, Blok C J M et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972- 2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. J. Sex. Med. 2018. 15:582–590.*

La maggior parte dei desisters svilupperà un orientamento omo- o bisessuale, alcuni avranno un comportamento effeminato, androgino o virago e solo una piccola percentuale sarà eterosessuale.

*Drescher J. Gender Dysphoric/Gender Variant (GD/GV) Children and Adolescents: Summarizing What We Know and What We Have Yet to Learn. Journal of Homosexuality. 2012;vol 59, issue 3: 501-510.*



# Da un modello basato sulla malattia a un modello basato sull'identità

Il modello basato sulla malattia sostiene che lo sviluppo di una identità di genere considerata “normale” sarebbe stata in qualche modo compromessa nel corso dello sviluppo delle persone transgender o di genere non conforme, al punto da causare un disagio che può essere alleviato soltanto ristabilendo una congruenza tra sesso, identità di genere e ruolo di genere anche attraverso, se necessario, trattamenti ormonali e/o procedure chirurgiche. Il modello basato sull'identità, invece, sostiene che la varianza di genere sia semplicemente un esempio di diversità umana e che il disagio che le questi individui a volte, ma non sempre, sviluppano nel corso della loro vita non sarebbe altro che il risultato dello stigma **sociale**.

*Bockting W.O. Transforming the paradigm of transgender health: A field in transition. Sexual and Relationship Therapy. Volume 24, 2009 - Issue 2: Gender Variance and Transgender Identity. doi.org/10.1080/14681990903037660*



# Transfobia

Per transfobia si intende l'insieme di sentimenti e atteggiamenti negativi contro le persone transgender o di genere diverso. A volte si usa il termine omo-transfobia, avendo i due fenomeni uguale matrice. I minori Gender Variant sono tra le categorie delle minoranze sessuali a più alto rischio di maltrattamento e bullismo, in primis da parte dei genitori, poi dei pari e della scuola.

Il comportamento ostile può essere manifestato in modo attivo e diretto (agendo intenzionalmente contro queste persone in forma di attacchi verbali o fisici come insulti, confronto, molestie, aggressioni) o indiretto (non riconoscendo o consentendo l'espressione di varianza di genere).

Un aspetto comune di transfobia è utilizzare i pronomi sbagliati ("misgendering") o il nome precedente ("deadnaming"): sebbene possa volerci del tempo prima che gli altri si abituino a usare i nuovi pronomi e gli errori siano comprensibili, negare deliberatamente la nuova identità è una forma di transfobia che può avere effetti psicologici negativi sulla persona.

*Transphobia and Gender Bashing in Adolescence and Emerging Adulthood: The Role of Individual Differences and Psychosocial Variables. Cabrera C, Dueñas JM, Cosi S, et al. Psychol Rep. 2021 Mar 23;332941211002130. doi: 10.1177/00332941211002130.*



# Conseguenze della transfobia



La transfobia comunemente si manifesta anche nella discriminazione, come impedire a una persona trans di usare il bagno del genere che ha scelto o rifiutare servizi o lavoro, fino all'isolamento e all'espulsione familiare, scolastica, lavorativa.

La transfobia può portare a incitamento all'odio o persino a crimini d'odio violenti. Ogni anno si verificano in tutto il mondo numerosi attacchi transfobici e omicidi di persone transgender. Il tasso di aggressioni nel mondo occidentale ai danni delle persone transgender è molto superiore a quello della popolazione generale, con casistiche che raggiungono anche il 40% di prevalenza lifetime.

La transfobia contro le persone MtF è la più violenta, dato che l'omofobia ha una forte componente di sessismo correlata alla paura di ciò che è femminile (femofobia), tanto è vero che le persone effeminate sono le più discriminate, anche all'interno della stessa comunità LGBTI.

*Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations:*

*conceptual issues and research evidence. Psychol Bull 2003;129(5):674-697.*



# Dalla transfobia al Minority stress



La persona colpita da transfobia può andare incontro a sentimenti di paura, ansia, isolamento, vergogna, colpa, insicurezza, scarsa autostima, scarsa accettazione di sé, senso di inferiorità, autosvalutazione, difficoltà relazionali, comportamenti di evitamento, autodistruttività, strategie difensive per evitare/diminuire il rifiuto sociale, alienazione sociale e “passing” (“scomparsa sociale”), interruzione del percorso scolastico e difficoltà di iniziare quello lavorativo, prostituzione, delinquenza, barbonismo, povertà, vissuto paranoideo di continuo pericolo.

*Stigma percepito*: vivere come se si fosse meritevoli di discriminazione e bullismo in quanto “sbagliati”, colpevoli di essere “fuori posto”, di avere qualcosa che non va, “da riparare” (transfobia internalizzata o interiorizzata)

*Minority Stress*: insieme degli effetti sulla salute mentale e sul benessere psicologico degli individui appartenenti a una minoranza sistematicamente sottoposta a oppressione, in risposta ad esposizione continuativa allo stress.



*The Transgender Identity Survey: A Measure of Internalized Transphobia.* W O. Bockting, M H. Miner,

R E. Swinburne Romine, et al. *LGBT Health* VOL. 7, NO. 1, 2020. [doi.org/10.1089/lgbt.2018.0265](https://doi.org/10.1089/lgbt.2018.0265)



# Di Minority stress si muore

Il Minority Stress rappresenta il principale percorso di retroazione negativa che sostiene il malessere, il bisogno di conforto nel cibo, nelle sostanze di abuso, nel sesso promiscuo, compulsivo e non protetto, i comportamenti autodistruttivi delle persone LGBTI e aumenta la loro mortalità globale per tutte le cause, riducendone l'aspettativa di vita.

Le persone transgender sono esposte a livelli elevati di Minority Stress a causa della violenza della transfobia, che è più feroce e precoce dell'omofobia perché la visibilità della diversità di queste persone le rende più esposte a scarsa accettazione sociale e alto grado di discriminazione. Inoltre, spesso si attiva su minorenni che possono essere cacciati da scuola e di casa, costretti a barbonismo e prostituzione.

*Stigma and Minority Stress as Social Determinants of Health Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth: Research Evidence and Clinical Implications. Hatzenbuehler ML,*

*Pachankis JE. Pediatr Clin North Am. 2016 Dec;63(6):985-997.*

*doi: 10.1016/j.pcl.2016.07.003.*



# Conseguenze del Minority stress

Numeri studi rilevano negli adolescenti con non conformità di genere difficoltà nelle relazioni intra-familiari (si tratta della prima causa di allontanamento ed espulsione da casa), isolamento e rifiuto da parte dei pari, disadattamento sociale, abbandono scolastico, bullismo. Infine, sono numerosi gli ostacoli e le difficoltà rispetto al processo di transizione cui ambiscono disperatamente, con aumento dei livelli di stress.

A causa del Minority Stress nella popolazione transgender c'è una maggior prevalenza, sia rispetto alla popolazione generale che alle altre categorie LGB, di ansia, disturbi dell'umore (di tipo bipolare o depressivo), autolesionismo, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post traumatico da stress, disregolazione emotiva, disturbi del sonno, disturbi del comportamento alimentare, malattie psicosomatiche, abuso di alcol o sostanze, malattie sessualmente trasmissibili, da condotte sessuali non sicure, ADHD, demenza, suicidio. *Suicide Among Transgender and Gender-Nonconforming People.* Narang P, Sarai SK, Aldrin S, Lippmann S. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018 Jun 21;20(3):18nr02273. doi: 10.4088/PCC.18nr02273.



# Fragilità psichica degli adolescenti trans

Per i bambini Gender Variant che persistono in questa condizione in adolescenza, la pubertà può essere un momento complicato che aumenta il livello di sofferenza, già presente per via della transfobia familiare e sociale. L'adolescenza è l'epoca della vita in cui si definisce l'identità sessuale, in cui avviene la trasformazione del rapporto con i genitori, l'inserimento nei gruppi dei pari, l'avvio di relazioni sentimentali e sessuali. Negli adolescenti con non conformità di genere la pubertà può essere terrificante: la comparsa dei caratteri sessuali secondari può comportare un aumento del livello di sofferenza dettata dal vissuto di essere nel "corpo sbagliato".

La transfobia e il minority stress non spiegano da soli la maggior fragilità psichica delle persone Transgender. Si ipotizza che la cascata epigenetica che causa transgenderismo sia in parte la causa di un modello di neurosviluppo che porti più facilmente a sofferenza psichica. Anche dopo la trasformazione corporea, alcune persone transgender soffrono ancora.



*Claes L, Bouman W P, Witcomb G et al. Non-suicidal self-injury in trans people: associations with psychological symptoms, victimization, interpersonal functioning, and perceived social support.*

*J Sex Med. 2015;12(1):168-179.*



# Il Coming Out

Si distinguono due fasi del coming out: interna ed esterna. La fase interna è la consapevolezza di essere una persona transgender. La fase esterna corrisponde alla dichiarazione pubblica della propria condizione. L'intero processo può impiegare anni o addirittura diversi decenni.

Le persone transgender di solito hanno la sensazione fin dall'inizio della loro vita che il sesso assegnatogli sia diverso dalla propria percezione del sé e che non riescono a sincronizzarsi con il proprio ruolo sociale o si sentono fisicamente a disagio. Il processo di auto-accettazione è estremamente complicato. La persona può mettere in atto un'intensa negazione, consciamente o inconsciamente. La forte discriminazione e violenza contro di loro può rendere il coming out esterno una decisione rischiosa. Molte persone trans decidono di restare nascoste per preservare la propria incolumità. La paura di comportamenti di aggressione e ritorsione, come essere insultati, maltrattati, picchiati, allontanati dalla casa dai genitori, può influenzare la decisione di una persona transgender di non parlare con le proprie famiglie o aspettare fino a quando non saranno adulti.

**Solo il Coming Out può prevenire il precipitare del Minority Stress in patologie mentali uscendo dal circuito dell'Omofobia/Transfobia Interiorizzata.**

*A Review of Gay, Lesbian, Bisexual, and Transgender Youth Issues for the Pediatrician.*

*J. B. Steever and E Cooper-Serber. HomePediatric Annals Vol. 42, No. 2. Jan 28, 2013.*

[doi.org/10.3928/00904481-20130128-10](https://doi.org/10.3928/00904481-20130128-10)



# Ruolo della famiglia

Il supporto della famiglia è fondamentale per il benessere dei minori Gender Variant, mentre spesso la famiglia li rifiuta e maltratta con svalutazione, punizioni, violenza fisica e verbale, induzione di senso di colpa e vergogna con l'obiettivo di cercare di modificarne il comportamento e costringerli ad adeguarsi al genere assegnato.

*Suicidal behaviour among sexual-minority youth: a review of the role of acceptance and support. Poštuvan V, Podlogar T, Zdravec Šedivy N, De Leo D. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Mar;3(3):190-198. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30400-0.*



# La reazione della famiglia

In caso di forte perplessità, contrarietà, sofferenza dei genitori, è fondamentale il lavoro dei sanitari per fornire risorse e strumenti che li aiutino ad ampliare i punti di vista. Le linee guida cui fare riferimento per aiutare i cosiddetti SOFFAs (Significant Others, Family, Friends or Allies of transgender persons) ad affrontare le varie fasi del percorso di transizione si rifanno agli studi di Raj (2008) che ha proposto un modello di trattamento specifico, il Trans-formative Therapeutic Model (TfTM), basato su diverse strategie educative e terapeutiche. Il TfTM è un approccio che funge sia da supporto per le persone transessuali sia per ridurre i sentimenti di ansia, confusione, incertezza e isolamento provati dai genitori, eventuali partner e l'intera famiglia. Il cuore del TfTM di Raj è rappresentato dalla "strategia del continuum", un intervento educativo e terapeutico che serve a validare la naturale diversità comportamentale e culturale dell'uomo, aiutando partner e famiglia degli individui in trasformazione a passare dal rifiuto all'accettazione fino alla celebrazione della diversità.

*Transgender emergence: Therapeutic guidelines for working with gender-variant people and their families. Arlene Istar Lev, Published March 2, 2004 by Routledge.*



# Il ruolo della scuola

L'ambiente scolastico è fonte generalmente di enorme stress per i minori LGBTI. Spesso gli studenti che non si conformano ai ruoli sessuali tradizionali possono essere trattati come se si comportassero male o disobbedissero, quando in realtà stanno solo cercando di essere fedeli a se stessi.

I tassi di suicidio sembrano maggiori quando lo stigma viene dagli insegnanti. Le scuole dovrebbero essere educate al rispetto di politiche inclusive.

*Caputi T L, Smith D, Ayers J W. Suicide Risk Behaviors Among Sexual Minority Adolescents in the United States, 2015. JAMA. 2017;318:2349-51.*



# Politiche scolastiche inclusive

Gli insegnanti dovrebbero badare che le politiche scolastiche siano inclusive, ad esempio non utilizzare uniformi diverse in base al genere, non creare gruppi divisi in maschi e femmine, non usare moduli che non includano i generi non binari, consentire agli studenti di scegliere i servizi igienici e gli spogliatoi appropriati per loro (quando una scuola non lo consente, i giovani trans e di genere diverso possono evitare del tutto di usare i bagni, con gravi implicazioni per la loro salute e il loro benessere), rispettare i pronomi prescelti, inserire la nozione dell'esistenza della condizione trans nel curriculum di studi, attuare programmi anti-bullismo specifici.

Un aspetto importante a scuola è quello di attivare le “carriere alias”, ovvero dare la possibilità ai ragazzi di presentarsi con il proprio nome e il proprio ruolo di genere, cambiando il proprio nome assegnato alla nascita e trascritto sul registro di classe.

*Promoting School Safety for LGBTQ and All Students. Russell ST, Bishop MD, Saba VC, et al. Policy Insights Behav Brain Sci. 2021 Oct;8(2):160-166. doi: 10.1177/23727322211031938.*



# La gestione sanitaria

L'assistenza sanitaria nei confronti dei minori gender variant e le loro famiglie si articola in un percorso complesso che prevede 5 passaggi fondamentali: *assessment* (valutazione iniziale, inquadramento); *management delle comorbidità*; *facilitazione della formazione dell'identità*; *management dell'identità sessuale*; *valutazione dell'opportunità di cura*. Questi aspetti sono di competenza del pediatra/medico di base.

Dopo questa fase iniziale la gestione della transizione passa ad un'equipe multidisciplinare per il management delle cure.

*Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. International journal of transgenderism. 2012 Aug 1;13(4):165-232.*



# Ruolo dello psicologo nella fase iniziale



Lo psicologo nel caso dell'adulto è richiesto nella prima fase solo nel caso di disforia, invece per i minori Gender Variant intervento e supporto psicologico sono sempre necessari. E' necessario infatti chiarire se si tratta di una fase transitoria o una confusione tra identità e orientamento. Il principale modello di presa in carico della varianza di genere in età evolutiva fa riferimento al cosiddetto Protocollo Olandese (Delemarre-van de Waal e Cohen-Kettenis, 2006). Tale protocollo prevede in primis una valutazione psicologica del bambino o dell'adolescente da parte di un esperto con formazione specifica in età evolutiva e varianza di genere. Sono previsti colloqui clinici con il minore, i familiari e/o altre figure di riferimento e la somministrazione di test psicometrici ai fini di una valutazione generale del funzionamento del minore. Se necessario, il percorso psicologico prevede il supporto dei genitori, un lavoro sulla rete sociale e scolastica entro cui è inserito il minore e un monitoraggio degli esiti di salute e psicologici in ordine alle principali tappe dello sviluppo.

*Clinical Management of Gender Identity Disorder in Adolescents: A Protocol on Psychological and Paediatric Endocrinology Aspects. H A Delemarre-Van de Waal, PT Cohen-Kettenis. Oct 2006.*

*European Journal of Endocrinology 155(suppl\_1) DOI:10.1530/eje.1.02231*



# Sanitari e persone transgender



Il ruolo del sanitario che accoglie e prende in carico la persona trans è fondamentale. Purtroppo, i dati indicano che molte persone trans riferiscono esperienze negative di assistenza sanitaria dovute a scarsa empatia, insensibilità, ignoranza, discriminazione e ostilità e di aver evitato il ricorso all'assistenza sanitaria per la preoccupazione di essere maltrattate. D'altra parte, gli stessi operatori sanitari spesso esprimono disagio nell'interagire con le persone transgender perché non istruiti sulla loro gestione. E' importante che i sanitari sappiano che le persone transgender sono profondamente vulnerabili e che la loro dignità viene spesso violata quando ricevono cure mediche, ma che possono svolgere un ruolo fondamentale per contribuire a sostenerle e dare loro fiducia se le accettano senza riserve e sono informati e consapevoli sulle loro esigenze sanitarie.

*Debate: Why should gender-affirming health care be included in health science curricula? E de Vries, H Kathard, A Müller. BMC Med Educ. 2020; 20: 51. doi: 10.1186/s12909-020-1963-6*



# La terapia affermativa di genere (Gender-Affirming Care)

L' American Psychological Association nelle ultime Linee guida per la pratica psicologica con le minoranze sessuali sottolinea che:

«Una pratica psicologica affermativa verso le minoranze sessuali considera le loro identità come un aspetto normale della sessualità umana e piuttosto che patologizzarle punta a creare modelli di assistenza più inclusivi, assertivi e validanti e a contrastare gli effetti di stigma, oppressione, discriminazione, vittimizzazione e rifiuto. Le Terapie Affermative per Persone con Incongruenza di Genere hanno come obiettivo finale l'allineamento del corpo con la percezione interiore di identità di genere attraverso terapia ormonale, interventi chirurgici o solo supporto psicologico per le persone che non desiderano la medicalizzazione in quanto il loro obiettivo non è quello di identificarsi con il genere opposto. Il principio ispiratore è 'autodeterminazione', in quanto nessuno più del paziente conosce sé stesso e il proprio contesto».

*American Psychological Association. APA Task Force on Psychological Practice with Sexual Minority Persons.*

*Guidelines for psychological practice with sexual minority persons, 2021*



# L'idoneità alla transizione

La “relazione di idoneità” per l’inizio del percorso di transizione (medico-chirurgico) spetta allo psichiatra. Solitamente con il termine idoneità si intende il fatto che la persona soddisfa i criteri per la diagnosi di disforia di genere secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM 5) e che, in caso di comorbidità, venga esclusa la possibilità che tale disforia sia causata/spiegata dalla presenza di altre psicopatologie. Il ruolo tradizionale del sanitario è quello del “gatekeeping” (ostacolo, blocco) mentre al contrario, il Modello Affermativo restituisce “il potere” al soggetto in transizione, partendo dalla convinzione che questi pazienti “conoscono sé stessi” e di conseguenza possono essere responsabili della propria salute mentale e decidere autonomamente ciò che è meglio per loro.

*Past and Future Challenges Associated with Standards of Care for Gender Transitioning Clients. Fraser L, Knudson G. Psychiatr Clin North Am. 2017 Mar;40(1):15-27. doi: 10.1016/j.psc.2016.10.012.*



# Il blocco della pubertà



Il trattamento endocrino con bloccanti ipotalamici (analoghi del GnRH: Triptorelina) sopprime la produzione di estrogeni e testosterone, per lasciare il giovane in una condizione di neutralità, impedendo momentaneamente lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari: nel caso del sesso maschile assegnato alla nascita, la comparsa della peluria corporea e della barba, l'abbassamento del timbro della voce; nel caso del sesso femminile assegnato alla nascita, il ciclo mestruale, la crescita del seno, la distribuzione del grasso sui fianchi.

La somministrazione andrebbe idealmente effettuata prima del sopraggiungere della pubertà (entro la prima fase Tanner).

Il trattamento con la Triptorelina non va visto assolutamente come l'inizio del percorso di affermazione o transizione di genere (transito): il farmaco non modifica il corpo e non produce alcun effetto permanente su di esso (tranne per il prolungarsi dell'allungamento delle ossa), ma lo lascia neutrale dal punto di vista della comparsa dei caratteri sessuali tipici della pubertà. Non è affatto "il farmaco che fa cambiare sesso ai bambini" come è stato definito.

*Mahfouda S, Moore J K, Siafarikas A et al. Puberty suppression in transgender children and adolescents. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017; vol.5, issue 10: 816-826.*



# Il significato dell'intervento con Triptorelina

- Per evitare che i cambiamenti corporei della pubertà scatenino l'acuirsi della sofferenza per l'espressione naturale e irreversibile del sesso biologico nella direzione non desiderata.
- Per dar modo all'adolescente di rinviare il momento della decisione di intraprendere la transizione di genere, prolungando la fase di approfondimento psicologico della sua identità e di esplorazione di comportamenti e vissuti, senza la pressione indotta dai cambiamenti fisici e ormonali e il disagio ad essi legati, e con minor esposizione a fenomeni di stigmatizzazione, disconoscimento e discriminazione legati alla sua incongruenza di genere. Nel frattempo, l'adolescente avrà il tempo di maturare una decisione consapevole riguardo un'eventuale terapia successiva di affermazione/transizione verso il genere desiderato, che possa prevedere anche l'approdo a un completo percorso di transito per la riassegnazione anagrafica e/o chirurgica del sesso.
- Per un minor impatto e portata di eventuali interventi medici e chirurgici di riattribuzione del sesso nel caso il soggetto voglia ricorrervi in età adulta e migliori risultati estetici.



*Advances in the Care of Transgender Children and Adolescents.*

*D E Shumer, N J Nokoff, and N P Spack,*

*Adv Pediatr. 2016 Aug; 63(1): 79–102. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.018*



# Pronunciamenti ufficiali

**Endocrine Society** (Hembree WC, et al. J Clin Endocrinol Metab 2017) e **World Professional Association for Transgender Health** (The World Professional Association for Transgender Health. Standard of care version 7. 2012) raccomandano di rendere disponibile il trattamento di blocco puberale per gli adolescenti con Disforia di genere che lo desiderano. Ciò tenuto conto delle numerose evidenze scientifiche che mostrano come la sospensione della pubertà indotta dalla Triptorelina in casi selezionati e attentamente seguiti di adolescenti con Disforia di Genere sia in grado di ridurre in modo significativo i problemi comportamentali ed emotivi e il rischio suicidario, nonché di migliorare il funzionamento psicologico generale e ridurre emarginazione e abbandono scolastico.

In Italia, l'impiego di triptorelina negli adolescenti con disforia di genere secondo la modalità delle "indicazioni diverse da quelle autorizzate", off label, è stato approvato dal **Comitato nazionale di Bioetica (Cnb)**, in ossequio alle linee guida internazionali.

In base al parere positivo del Cnb, l'**Aifa**, con determina del 25 Febbraio 2019, ha inserito il farmaco nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per "l'impiego in casi selezionati di adolescenti con disforia di genere in cui sia stata confermata la diagnosi da una équipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva".

**Società Italiana di Endocrinologia, Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Osservatorio Nazionale sull'Identità di Genere**, hanno riconosciuto in una nota congiunta il valore medico ed etico della determina Aifa.



*Current approach to the clinical care of adolescents with gender dysphoria.*

*Kyriakou A, Nicolaidis NC, Skordis N. Acta Biomed. 2020*

*Mar 19;91(1):165-175. doi: 10.23750/abm.v91i1.9244.*



# Monitoraggio della terapia con Triptorelina

La terapia per bloccare la pubertà è un trattamento reversibile che può essere interrotto in qualsiasi momento, sia che emergano complicanze, sia che il soggetto cambi idea. Infatti, nel caso la varianza di genere non dovesse persistere, la soppressione della pubertà viene interrotta e la pubertà riprende nella direzione del sesso biologico.

Nel caso di inizio del trattamento con Triptorelina, è importante monitorare che ci sia un adeguato supporto familiare e sociale durante il percorso e la capacità dell'adolescente, da un punto di vista cognitivo e della maturazione esperienziale, di comprenderne effetti, implicazioni e conseguenze. Come raccomanda il Cnb, è da prevedere anche un'adeguata formazione del pediatra, della rete socio-sanitaria di base e delle istituzioni scolastiche coinvolte su questi temi.

Le linee guida raccomandano: 1) Esame fisico: altezza, peso: al tempo 0 e ogni 3 mesi; 2) Dosaggi ormonali LH, FSH, estradiolo/testosterone: al tempo 0 e ogni 3 mesi; 3) Studio metabolico: calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, 25-OH-vitamina D: al tempo 0 e ogni 3 mesi; 4) Densità minerale ossea (DEXA) ed Età scheletrica: al tempo 0 e ogni 12 mesi

*Approach to the management of children and adolescents with Gender Dysphoria*

*L Martinerie, A Condat, A Bargiacchi, et al. Eur J Endocrinol .2018*

*Oct 12;179(5):R219-R237. doi: 10.1530/EJE-18-0227.*



# Effetti collaterali della Triptorelina

Segnalati: vampate di calore di intensità da lieve a severa che abitualmente non richiedono interruzione della terapia; sintomi psichiatrici (cambiamenti d'umore, depressione); disordini del sonno; cefalea; artralgie, crampi muscolari; aumento di peso; nausea, dolore addominale; astenia; episodi di visione offuscata o disturbi della vista; diminuzione della libido; prolungamento dell'intervallo QT.

Inoltre, gli studi segnalano una significativa riduzione della massa ossea a seguito della sospensione della pubertà con GnRH analogo, ma un successivo recupero, seppure parziale, viene ottenuto con l'induzione della pubertà con steroidi sessuali congruenti con l'identità di genere in caso si opti per il transito.

*Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones. S E E Schagen, F M Wouters, P T Cohen-Kettenis et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):e4252-e4263. doi: 10.1210/clinem/dgaa604.*



# Restrizioni al trattamento

L'accesso al trattamento in Italia richiede il consenso di entrambi i genitori e la diagnosi e proposta di trattamento da parte di un'équipe multidisciplinare in base a un severissimo protocollo diagnostico-terapeutico stabilito da linee guida nazionali e internazionali. Punto di partenza per l'ammissione al trattamento è la diagnosi di Disforia di Genere effettuata dal Neuropsichiatra Infantile o dallo Psichiatra che attesti che l'adolescente (oltre all'assenza di psicopatologie associate che entrino in diagnosi differenziale con la diagnosi), alle prime modificazioni indotte dallo sviluppo puberale, ha manifestato un aumento dell'intensità della Disforia di Genere, con una significativa sofferenza personale. Questa impostazione molto restrittiva della legge italiana è discutibile in quanto la sofferenza psichica non è affatto un sintomo di Transgenderismo, ma generalmente l'effetto del contesto transfobico, e spinge gli adolescenti Gender Variant ad accentuare i vissuti di sofferenza per ottenere la Triptorelina. L'assunzione della gravità come parametro necessario per la sua prescrizione è addirittura pericolosa, perché istiga gli adolescenti a comportamenti autolesivi pur di ottenerla.

*Adolescents with gender dysphoria. Cohen-Kettenis PT, Klink D.*

*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;29(3):485-95.*

doi: 10.1016/j.beem.



# Controversie sulla Triptorelina

Le controversie riguardano la sua reale efficacia sulla disforia rispetto alla sola psicoterapia e al timore sul possibile effetto trascinarsi verso il transito. Solo da poco sono iniziati studi di revisione sull'uso ed efficacia della Triptorelina rispetto alla semplice Psicoterapia Assertiva.

*Ramos, G.G.F., Mengai, A.C.S., Daltro, C.A.T. et al.*

*Systematic Review: Puberty suppression with GnRH analogues in adolescents with gender incongruity.*

*J Endocrinol Invest 44, 1151–1158 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01449-5>*



# Ormoni cross-sex

Studi recenti suggeriscono che la Insoddisfazione Corporea/Disforia di Genere viene ridotta solo con l'uso degli ormoni Cross Sex, perché la neutralità del corpo non è un obiettivo desiderato ma solo un tempo di attesa che non mitiga la sofferenza mentale dei minori Gender Variant. Per questo motivo, i Cross Sex Hormones (Testosterone o Estrogeni), secondo gli ultimi studi, dovrebbero essere concessi ai minorenni gender variant (dai 14-16 anni) per migliorare la loro salute mentale e ridurre i comportamenti a rischio: minori probabilità di ideazione suicidaria, disagio psicologico, binge drinking, uso di droghe per tutta la vita.

*Young Adult Psychological Outcome After Puberty Suppression and Gender Reassignment . A L.C. de Vries, J K. McGuire, T D. Steensma, et al. Pediatrics Volume 134, Issue 4 October 2014*



# Prima della transizione

Una parte integrante del percorso diagnostico è il cosiddetto “Real time test” o “Real-Life Experience”: un periodo di vita reale durante il quale la persona vive e “sperimenta” comportamenti e abbigliamento nel genere sentito come proprio, prima dell’inizio del percorso di transizione. La durata può variare da un paio di mesi ad anni. Mentre per molte persone questa pratica può essere utile, per altre pone rischi e stress inutili. L’esperienza viene consigliata in adolescenza. In questo periodo il giovane va attentamente monitorato perché può accadere che il desiderio di adeguarsi al genere desiderato lo porti ad accedere a ormoni auto-somministrati acquistati via Internet, con gravi rischi di inappropriatazza ed effetti avversi.

*Evaluation and Treatment of Gender Dysphoria to Prepare for Gender Confirmation Surgery.*

*Hadj-Moussa M, Ohl DA, Kuzon WM Jr. Sex Med Rev. 2018 Oct;6(4):607-617. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.006.*



# Obiettivi finali della gestione

Con un buon supporto familiare/sociale, una buona stabilità complessiva dell'individuo e del contesto, la consapevolezza della necessità di adeguare in modo flessibile il percorso in base alle caratteristiche della persona, ai fattori ambientali e alle risorse disponibili e soprattutto con l'atteggiamento giusto da parte delle figure di riferimento tra le quali contemplare sicuramente il medico curante, la presenza della varianza di genere può essere affrontata e gestita con successo, senza costituire motivo di paura, scontro, sconforto o diffidenza ma soprattutto senza determinare dolore e sofferenza in individui che hanno tutto il diritto di esprimere appieno e compiutamente la propria identità in maniera scevra da pregiudizi e discriminazioni. I soggetti con incongruenza di genere devono essere favoriti nell'inserimento sociale, familiare, scolastico e lavorativo, a tutela del loro benessere fisico, psicologico e sociale, in linea anche con la risoluzione del Parlamento europeo del 2011.

*Global health burden and needs of transgender populations: a review. Reisner SL, Poteat T, Keatley J,*

*et al. Lancet. 2016 Jul 23;388(10042):412-436. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00684*



# La salute di genere

Oggi si persegue il concetto di salute di genere, ovvero l'opportunità di vivere nel proprio genere in modo autentico, senza proibizioni o inibizioni, attraverso lo sviluppo di una rete di supporto sociale positivo. L'obiettivo degli interventi a favore delle persone di genere non conforme e transgender è fornire loro uno spazio sicuro e validante per esplorare ed esprimere il loro autentico genere e per costruire o rafforzare la resilienza di cui avranno bisogno per far fronte ad un mondo non sempre pronto ad accettarli.

*Crapanzano, A., Carpiello, B., & Pinna, F. (2021). Approaches to people with gender dysphoria: from the Italian psychiatric model to the emergent model based on informed consent. Rivista di psichiatria, 56(2), 120-128.*



# Interventi a tutela della popolazione transgender

- Modifica dell'anagrafe sanitaria per segnalare, oltre che M ed F, anche T, "Tertium Datur" (codice MFT).
- Riconoscimento di un terzo genere in tutti gli studi in epidemiologia e statistica per valutare rischi ed evoluzione delle loro patologie.
- Sostegno ai protocolli di Triptorelina.
- Position Statement chiaro sull'accoglienza e sostegno per garantirli dai maltrattamenti e dalle violenze familiari e sociali.
- Monitoraggio dei rischi sanitari cui questi soggetti possono essere maggiormente esposti, quali malattie sessualmente trasmesse, sindromi neuro-psichiche (ansia, depressione, abuso di sostanze, suicidio), scarsa cura della propria salute (per autosvalutazione o vergogna).
- Campagne di prevenzione specifiche e friendly, anche tramite tecniche di peer-education, es. sulla prevenzione delle MST, importanza dei vaccini HPV- HAV- HBV, screening oncologici, controllo del peso, implementazione di attività fisica, prevenzione di tabagismo, etilismo, abuso di sostanze psicoattive, suicidio.



# Normativa in Italia

La **Legge n. 164 del 14 aprile 1982**, che stabilisce le norme in materia di rettificazione di attribuzione di sesso, consente alla persona transessuale il riconoscimento, anche giuridico, dell'appartenenza al sesso nel quale si identifica, compresa la rettificazione anagrafica, in seguito ad intervento chirurgico di ricognizione dei genitali debitamente autorizzato (e accertato nella sua effettuazione) dal giudice competente. Con il trascorrere degli anni dalla sua stesura si è però determinata una evoluzione, in quanto la definizione di genere non include più rigidamente il binarismo maschio/femmina e si verificano nuove declinazioni di esigenze: la persona transessuale che chiede la rettificazione di attribuzione di sesso mantenendo integri i genitali di origine, o la persona che decide di vivere in una dimensione transitoria tra i due generi senza una destinazione finale, o la persona crossdresser, che assume ruolo e comportamenti del sesso opposto a quello anagrafico ma senza modificare la propria anatomia, oltre alla condizione della persona che, nel corso del transito, aspira già ad essere riconosciuta anche anagraficamente, nel genere in cui sta convertendosi (soprattutto durante il periodo di prova, il cosiddetto Real life test). Si rende pertanto sempre più necessaria una revisione della attuale normativa italiana, per una semplificazione delle procedure e il pieno rispetto del principio di autodeterminazione della persona, soprattutto laddove richiede ai fini della rettificazione della attribuzione di sesso l'esecuzione di un trattamento medico chirurgico demolitivo/ricostruttivo.



# Resto del mondo

La pronuncia della **Corte europea dei diritti umani** del 2003 ha espressamente riconosciuto l'esistenza di un diritto fondamentale all'identità di genere sulla base degli articoli 8 e 14 della **Convenzione Europea per i Diritti dell'Uomo**: ciò comporta che il riconoscimento giuridico dell'identità di genere non deve necessariamente dipendere dall'intervento chirurgico di riattribuzione dei genitali.

**L'Assemblea parlamentare del Consiglio d'Europa**, nella sua Risoluzione del 22 aprile 2015, ha esortato i suoi Stati membri a considerare l'inclusione di una terza opzione di genere nei documenti di identità delle persone che facciano richiesta.

Diversi Paesi del mondo riconoscono la possibilità per chi non si identifica con uno dei due sessi di riportare sui propri documenti ufficiali un sesso indeterminato o alternativo: Canada, Nuova Zelanda, Australia, India, Nepal, Sud Africa, Malesia, Austria, Paesi Bassi, Argentina, alcuni Stati degli USA (California, Colorado, Oregon o Washington DC).

In Danimarca, Malta, Irlanda, Norvegia, Nuova Zelanda, Svizzera i cittadini adulti possono autodeterminare legalmente il proprio genere senza sottoporsi ad alcuna procedura medica.



# Il portale infotrans

Portale istituzionale dedicato alle persone transgender, realizzato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Ufficio antidiscriminazione del Governo: offre una raccolta di tutti i servizi disponibili sul territorio nazionale a favore delle persone transgender (Associazioni, Centri clinici, Consultori, Punti di Ascolto), informazioni aggiornate riguardanti la prevenzione, la salute e il percorso di affermazione di genere (il supporto psicologico, il trattamento ormonale e chirurgico), la tutela dell'identità di genere, il diritto al cambio dei documenti e le norme da conoscere, i principali falsi miti e "bufale" sul tema, oltre a una sezione contenente buone pratiche dedicate a chi a vario titolo si occupa di persone transgender.



# Ricorrenze

La *Giornata Internazionale della Visibilità Transgender* cade il 31 marzo.

Il 14 Luglio è la *Giornata Internazionale della Visibilità delle persone Non Binarie*.

Il *Transgender Day of Remembrance* o *TDoR* commemora le vittime dell'odio e del pregiudizio verso le persone transgender (transfobia): si celebra il 20 novembre.



# Shiloh Jolie Pitt

Shiloh è la prima figlia biologica del clan di sei figli, tra naturali e adottivi, di Angelina Jolie e Brad Pitt, la coppia più bella, potente e ammirata dello star system hollywoodiano degli anni Duemila. Sin dalle primissime epoche della sua giovane vita la bambina ha capeggiato su tutti i media per la sua fama e bellezza: è stata ad esempio tra i bambini da copertina più pagati di tutti i tempi e la bambina più piccola (8 mesi) ad avere una statua al Museo delle Cere di New York. E' anche diventata un emblema internazionale dei bambini gender-variant. Già a partire dai tre anni aveva dichiarato di non riconoscersi nel genere femminile e di volersi chiamare John, apparendo poi sempre in pubblico con capelli dal taglio maschile, pantaloni, giubbotti, camicie, tute, giacche e cravatte. A 11 anni avrebbe, secondo indiscrezioni non confermate, iniziato la cura con bloccante ipotalamico. Attualmente, a 15 anni, sembra aver desistito, apparendo nelle occasioni pubbliche in abiti femminili, trucco al viso, capelli raccolti in uno chignon, mentre i genitori tornano a riferirsi a lei con pronomi femminili. La risonanza mondiale del suo caso è stata importante per "sdoganare" il tema dell'incongruenza di genere, grazie all'atteggiamento degli attori che hanno manifestamente scelto di accettare con amore e solidarietà l'identità di Shiloh, aprendosi alla possibilità di un cambiamento: «*Sono incredibilmente orgoglioso di lei e di ciò che ha scelto di essere, fedele a se stessa*», ha dichiarato una volta Pitt, mentre Angelina ha sempre ribadito: «*Io non forzerò mai nessuno dei miei figli a essere ciò che non è. Io e Brad la lasceremo sempre libera di sperimentare, di conoscersi, di capire, e rispetteremo le sue scelte*». Ha anche proclamato che; «*a tutti i bambini dovrebbe essere consentito di esprimersi come desiderano senza che nessuno li giudichi*».

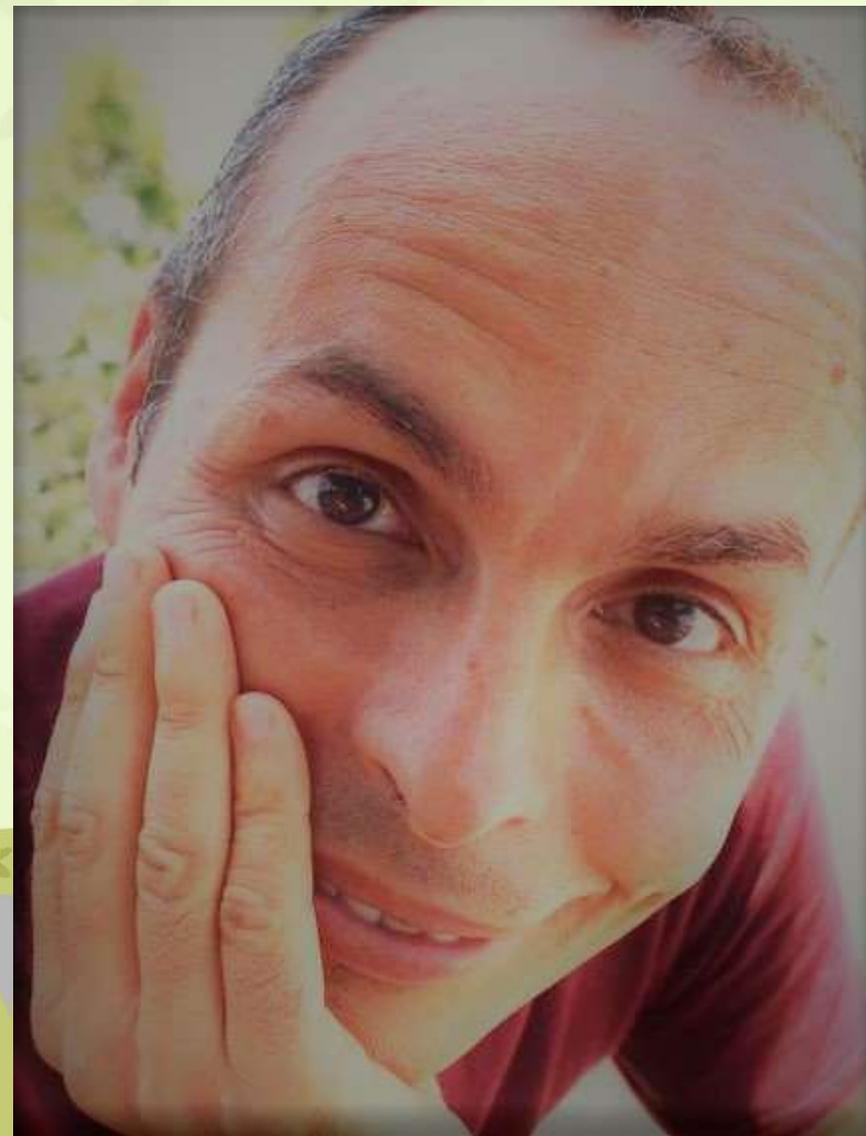


# GRAZIE

Dott. Carlo Alfaro

AMIGAY aps

amigayonlus@gmail.com



MEDICI E PROFESSIONISTI DELLA SANITA'  
LGBT E GAYFRIENDLY

