

Disforia di genere

Prof. Stefano Cianfarani

Presidente Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Documento in parte derivato da quello condiviso con la Società Italiana di Endocrinologia e Società Italiana di Andrologia.

1. Denominazione e Definizione

La “Disforia di Genere” (DG) in adolescenza è una categoria diagnostica descritta nel DM 5 (American Psychiatric Association, 2013), anche definita per la ICD-11 della Organizzazione Mondiale della Sanità “Incongruenza di genere” in presenza dei seguenti criteri:

A. una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e il genere assegnato, dalla durata di almeno 6 mesi, che si manifesta attraverso almeno due dei seguenti criteri:

1. una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso di un individuo e le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie attese;
2. un forte desiderio di impedire lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie attese;
3. un forte desiderio per le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie del genere opposto;
4. un forte desiderio di appartenere al genere opposto (o un genere alternativo diverso dal genere assegnato);
5. un forte desiderio di essere trattato come appartenente al genere opposto (o a un genere alternativo diverso dal genere assegnato);
6. una forte convinzione di avere i sentimenti e le reazioni tipiche del genere opposto (o di un genere alternativo diverso dal genere assegnato);

B. la condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

E' dunque una condizione la cui diagnosi è di pertinenza psichiatrica e nella quale il Pediatra Endocrinologo o l'Endocrinologo intervengono solo dopo l'inizio della pubertà nell'ambito di un team multidisciplinare costituito anche dallo psichiatra o neuropsichiatra, lo psicologo, il bioeticista e il chirurgo.

2. Cause

L'identità di genere è il risultato della interazione tra fattori biologici, ambientali e culturali. Non sono state trovate differenze significative nei livelli circolanti di steroidi sessuali nei soggetti con DG (Goren 2006). Tuttavia, gli studi sugli individui con alterazioni dello sviluppo sessuale suggeriscono che gli ormoni possono svolgere un ruolo nella formazione dell'identità di genere. Ad esempio la prevalenza di DG è molto maggiore nei soggetti 46, XX con iperplasia congenita surrenalica virilizzante da mutazioni di CYP21A2. Questo può significare che l'esposizione fetale agli androgeni può influenzare lo sviluppo dell'identità di genere (Berenbaum 2016, Dessens 2005, Meyer-Bahlburg 2006).

Riguardo l'ereditarietà, molti studi hanno suggerito una ereditarietà per la DG. In particolare, Heylens (2012) ha dimostrato una concordanza del 39.1% per DG in 23 coppie di gemelli omozigoti ma nessuna concordanza in 21 coppie di gemelli dello stesso sesso dizigoti o sette coppie di gemelli di sesso opposto. Tuttavia, al momento, nessun gene specifico legato alla DG è stato identificato.

In conclusione, la maggior parte dei dati disponibili suggeriscono che fattori biologici in aggiunta a fattori ambientali determinano l'identità di genere.

3. Storia Clinica

La DG può avere un esordio precoce, già in età prescolare e ha esiti clinici variabili (Korte et al., 2008). La DG in età pediatrica non necessariamente evolve in una DG in età adolescenziale o adulta, ma prevede un'ampia possibilità di esiti (Ristori & Steensma, 2016). Il tasso di persistenza della DG dall'età infantile all'età adolescenziale è stato riportato di circa 12-27% (Steensma et al., 2011; Steensma et al., 2013). In altre parole, meno di un terzo dei bambini con diagnosi di DG manterrà tale condizione anche in adolescenza. Contrariamente a ciò che accade in infanzia, quando la DG permane in pubertà, raramente regredisce e conseguentemente quasi tutti gli adolescenti con DG mantengono tale condizione anche in età adulta (de Vries et al., 2011a; Steensma et al., 2011; Steensma et al., 2013).

La DG in adolescenza è frequentemente associata a problemi di natura emotiva e comportamentale quali il maggior rischio di abuso di sostanze, autolesionismo e più alto tasso di suicidi (Wallien et al., 2010; Spack, 2013; Skagerberg et al., 2013; Dèttore, 2005). Inoltre, è stata

riportata una maggior co-occorrenza di problematiche psichiatriche nei soggetti con DG in età evolutiva (de Vries e Cohen-Kettenis, 2012).

In particolare, sono riportati elevati tassi di depressione, ansia, insoddisfazione dell'immagine corporea e bassa autostima (Mazaheri, 2014; Hepp, 2005; Bodlund, 1993; Michel, 2001; Heylens, 2014; Gomez-Gil, 2009; Lothstein, 1984; Haraldsen, 2000; Tsushima, 1979; Smith 2002). Inoltre, è descritta maggior insoddisfazione nelle relazioni interpersonali e sociali e nell'inserimento nell'ambito scolastico e lavorativo (Mazaheri, 2014). A conferma di ciò, un recente studio italiano multicentrico ha mostrato un abbandono scolastico precoce nel 42.9% di adolescenti afferenti ai centri dedicati per la DG (Fisher et al., 2014), tasso di gran lunga superiore se confrontato con la popolazione generale (17.6%, dati ISTAT). Tra le cause di abbandono scolastico vanno inclusi l'isolamento sociale, l'emarginazione, il bullismo, ma anche frequentemente nuclei familiari omo- e transfobici (Dèttore, 2005; Wallien et al., 2010; Spack, 2013; Skagerberg et al., 2013).

L'aumento di incidenza di disturbi dell'umore e d'ansia, in parte associati allo sviluppo di una generale tendenza alla bassa autostima e a un'immagine negativa di sé, ha come drammatica conseguenza un aumentato rischio suicidario, che nella popolazione di persone con DG è stato riportato essere significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale (HR 19.1; 95% CI 5.8–62.9) (Dhejne, 2011; Asscheman, 2011). La particolare associazione tra disturbi dell'umore e d'ansia e rischio suicidario negli adolescenti con DG è stata recentemente riportata da Spack e Coll. (Spack, 2012), i quali hanno osservato in un campione di 97 adolescenti con DG di età inferiore ai 21 anni la presenza di psicopatologia associata (44.3%), in particolare ansia, depressione, ideazione suicidaria, autolesionismo (21.6%) e tentato suicidio (9.3%). Inoltre, il 37.1% era in terapia farmacologica psichiatrica. Tali risultati sono in linea con quanto riportato da Grossman et al. (2007) su un campione di soggetti con DG di età compresa tra i 15 e i 21 anni. Gli autori riportano, in particolare, ideazione suicidaria nel 45% e storia di comportamenti a rischio nel 26% dei casi (Grossman et al., 2007). La prevalenza del tentato suicidio in adolescenti con DG appare più alta rispetto a quanto precedentemente osservato dagli stessi autori in un campione di soggetti di età compresa tra i 15-19 anni con orientamento sessuale non eterosessuale (33%; Grossman e D'Augelli, 2007) e ben superiore rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età (8.5%, Grunbaum et al., 2004). La presenza di livelli significativamente maggiori di distress psicologico e di un incrementato rischio suicidario è stata confermata anche da una recente studio condotto su popolazione italiana. In particolare, gli autori hanno riscontrato livelli significativamente maggiori di ansia, depressione e insoddisfazione corporea, nonché una maggior attrazione per la morte e repulsione per la vita in campione di adolescenti con DG confrontato con un campione di controllo di pari età (Fisher et al., 2017). Un successivo studio di Khatchadourian e Coll. (2014) ha confermato

elevati livelli di disturbi dell'umore (35%), d'ansia (24%) e di tentativi di suicidio (12%) in una popolazione di 84 adolescenti afferenti a una clinica per DG. Similmente, Skagerberg (2013), approfondendo l'autolesionismo in un campione di 135 adolescenti afferenti a un servizio per la DG in età evolutiva, ha rilevato che il 24% aveva comportamenti di autolesionismo, il 14% pensieri di autolesionismo e il 10% aveva tentato il suicidio prima della presa in carico. In particolare, tali sintomi apparivano più intensi attorno all'età di 12 anni. Questo dato conferma la posizione di altri autori (Houk e Lee, 2006; Möller et al., 2009; Imbimbo et al., 2009; Murad et al., 2010) che sottolineano come sia proprio l'esordio della pubertà, con i profondi cambiamenti che essa induce sul corpo, a determinare il momento di maggiore criticità e sofferenza per la persona con DG. L'adolescenza, che di per sé rappresenta una fase di vita particolarmente delicata nel processo d'identificazione e definizione della propria identità in trasformazione, pone sfide drammaticamente più complesse nel caso di un adolescente con DG che deve confrontarsi non solo con il passaggio dall'infanzia all'età adulta, ma anche con una frammentazione tra la propria identità di genere e un corpo che cambia in una direzione non desiderata. Ciò può quindi ostacolare e rendere più difficile la consapevolezza e definizione di sé. La pubertà è, infatti, vissuta dall'adolescente con DG come un vero e proprio *disastro naturale*, che devasta il corpo e l'integrità di genere (Giordano, 2008). Le modificazioni fisiche rendono difficile all'adolescente continuare a confondersi con il sesso cui sente di appartenere e contribuiscono ad aumentare l'isolamento e l'esclusione sociale (Giordano, 2008).

4. Terapia con agonisti LHRH (LHRHa)

La terapia con LHRHa sulla base delle linee guida stilate dalla Endocrine Society (ES), la European Society of Endocrinology (ESE) insieme alla European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), alla Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) e alla World Professional Association for Transgender Health (WPATH) nel 2009 e successivamente aggiornate nel settembre 2017 (Hembree et al., 2009; Hembree et al., 2017) è ritenuta opportuna per indurre la sospensione transitoria della pubertà.

Tra gli analoghi del LHRH, la triptorelina ha già approvazione in campo pediatrico ed è dal 1981 utilizzata per il trattamento della pubertà precoce. L'efficacia degli analoghi del LHRH nel sospendere lo sviluppo puberale è ampiamente dimostrata, così come sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in soggetti trattati per pubertà precoce (Carel et al., 2009).

Secondo le linee guida internazionali citate sopra la terapia di soppressione transitoria della pubertà negli adolescenti che hanno iniziato la pubertà (non prima dello stadio puberale Tanner 2-3) e che hanno i criteri per la diagnosi di DG ha forza di raccomandazione e qualità di evidenza di 2|⊕⊕○○

Il rationale di tale terapia di blocco include i seguenti possibili benefici:

- (i) una riduzione della sofferenza legata ai cambiamenti fisici indotti dalla pubertà (così da permettere al soggetto di esplorare con maggior serenità la propria identità di genere);
- (ii) la possibilità di prolungare il periodo di vigile osservazione e migliorare l'accuratezza diagnostica, permettendo al terapeuta di continuare i colloqui psicologici esplorando con l'adolescente tutti gli esiti possibili, ma senza il disagio legato allo sviluppo puberale. Inoltre, tale opzione consente all'adolescente con DG di acquistare tempo per esplorare la propria identità di genere e per maturare una decisione rispetto a un'eventuale futura riassegnazione di genere;
- (iii) una inibizione di cambiamenti fisici irreversibili fonte di estrema sofferenza, evitando la necessità di futuri eventuali interventi medici e chirurgici invasivi per adeguare l'aspetto fisico all'identità di genere. In particolare:
 - a) lo sviluppo della ghiandola mammaria nelle femmine biologiche, così da evitare i rischi legati a una successiva mastoplastica riduttiva;
 - b) la comparsa del menarca/cicli mestruali nelle femmine biologiche, così da evitare il rischio dell'estrema sofferenza a essi legata e gli eventuali interventi medici addizionali atti alla loro soppressione;
 - c) cambiamenti scheletrici, in particolare delle ossa facciali nei maschi biologici, con accentuazione delle caratteristiche sessualmente dimorfiche (come zigomi, mandibola, pomo d'Adamo), così da evitare procedure chirurgiche invasive per la femminilizzazione del volto;
 - e) abbassamento del timbro della voce, al fine di evitare la necessità di ricorrere a logopedia o a chirurgia delle corde vocali;
 - f) distribuzione pilifera maschile nei maschi biologici così da evitare la necessità di interventi di depilazione definitiva;
 - g) l'alopecia androgenica nei maschi biologici, irreversibile e fonte di estrema sofferenza;
 - h) crescita del pene ed erezioni spontanee nei maschi biologici così da evitare il rischio dell'estrema sofferenza ad essi legata;
 - i) saldatura delle cartilagini di coniugazione nelle femmine biologiche, che determinerebbe un'altezza finale del soggetto inferiore a quella attesa per il sesso opposto (maschile);

- (iv) la totale reversibilità del trattamento: la terapia con analoghi del LHRH non è una riassegnazione di genere in quanto il trattamento non modifica il corpo, ma lo lascia neutrale. In caso la DG non persistesse e/o il soggetto non desiderasse intraprendere un percorso di riassegnazione di genere, la terapia con analoghi del LHRH può essere sospesa e lo sviluppo puberale riprende nella direzione del sesso biologico.
- (v) evitare che gli adolescenti ricorrano all'auto-somministrazione di ormoni per vie alternative a rischio (come per esempio con farmaci acquistati via internet), pertanto non sotto controllo specialistico.
- (vi) ottenere, una volta raggiunta l'età adulta, delle caratteristiche fisiche complessivamente più congruenti con l'identità di genere stabilita.

Le medesime raccomandazioni sono enfatizzate da numerose altre società scientifiche internazionali, quali l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (Adelson et al., 2012), il Royal College of Psychiatry (Di Ceglie et al., 1998), l'American Psychiatry Association Task Force (Byne et al., 2012), l'Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN, Moreno-Perez et al., 2012). Queste sottolineano come, pur non essendo disponibili trials doppio cieco che rinforzino la qualità delle evidenze riguardo all'efficacia di trattamenti alternativi, ci sono sufficienti evidenze per supportare la raccomandazione all'utilizzo degli analoghi del LHRH per sospendere la pubertà in soggetti con DG in età evolutiva (Byne et al., 2012). Inoltre, sottolineano come gli adolescenti con DG presentino un rischio elevato di auto-somministrazione di ormoni ottenuti per vie alternative, con conseguenze lesive per la salute ad essa connessi. Pertanto, la prescrizione di analoghi del LHRH deve essere considerata innanzitutto nell'interesse dell'adolescente, in particolare se si prendono in considerazione tutti i suoi benefici nell'insieme, inclusi la riduzione della comorbidità psichiatrica, del rischio di autolesionismo e suicidio e l'auto-somministrazione di bloccanti senza controllo specialistico (Adelsen et al., 2012). Sulla stessa linea, il documento di consenso spagnolo (Moreno-Perez et al., 2012) che descrive il trattamento con analoghi del LHRH in adolescenti con DG.

5. Studi clinici a supporto del trattamento con GnRH analoghi

A supporto delle numerose raccomandazioni internazionali sopra citate, esistono studi longitudinali che mostrano l'efficacia di questo modello di intervento.

In particolare, Cohen-Kettenis e Coll. (2011) riportano un case-study di follow-up a 22 anni di un Female-to-Male preso in carico nel 1998, trattato con analoghi del LHRH all'età di 13 anni,

considerato eleggibile per trattamento androgenizzante all'età di 17 anni e che ha intrapreso la riassegnazione chirurgica a 20 (mastectomia, ovariectomia e isterectomia). Al follow-up, all'età di 35 anni, il paziente non provava rimpianto rispetto al trattamento. Presentava un buon funzionamento psicologico, intellettuale e sociale, ad eccezione di un vissuto di tristezza inerente alle relazioni affettive. Non erano presenti segni clinici di un impatto negativo sullo sviluppo cerebrale. Il paziente era in buona salute e i parametri metabolici ed endocrinologici nei range, così come la densità ossea e le proporzioni corporee. Tuttavia, l'altezza finale risultava più bassa rispetto ai pari di sesso maschile.

Il gruppo olandese ha successivamente condotto uno studio prospettico di follow-up dei primi 70 adolescenti (33 Male-to-Female e 37 Female-to-Male; età media 13.6 ± 1.8 anni) eleggibili alla sospensione puberale tra il 2000 e il 2008 alla VU University Medical Center (De Vries et al., 2011a). In particolare, gli autori hanno valutato gli adolescenti a T0 (prima dell'inizio degli analoghi del LHRH) e, successivamente, a T1 (prima dell'inizio degli ormoni cross-sex). Da tale studio è emerso che il trattamento con analoghi del LHRH era efficace nell'indurre un miglioramento significativo nel funzionamento psicologico generale (valutato con l'ausilio della Children's Global Assessment Scale), delle problematiche psicologiche globali (Youth-Self Report) e dei sintomi depressivi (Beck Depression Inventory). Nessuno dei 70 pazienti ha abbandonato il trattamento di sospensione della pubertà e tutti, quando eleggibili, hanno intrapreso la terapia ormonale cross-sex (De Vries et al., 2011a).

In linea con questi risultati, sono i dati riportati da un recente studio longitudinale (de Vries et al., 2014) su un campione di 55 giovani adulti transgender (22 Male-to-Female e 33 Female-to-Male, Female-to-male) cui è stato applicato il protocollo di intervento precoce. In particolare, è stato valutato il funzionamento psicologico generale (immagine corporea, funzionamento generale, depressione, ansia, problemi emotivi e comportamentali), obiettivo (funzionamento sociale e scolastico/professionale) e soggettivo (qualità di vita, livello di soddisfazione e felicità) in tre momenti: prima della somministrazione degli analoghi del LHRH (T0, età media 13.6 anni), all'inizio della terapia ormonale cross-sex (T1, età media 16.7 anni) e almeno un anno dopo la riassegnazione chirurgica di genere (T2, età media 20.7 anni). Da tale studio emerge come in seguito alla precoce riassegnazione di genere, che prevede pertanto il trattamento con analoghi del LHRH, il funzionamento psicologico migliori e i livelli di insoddisfazione corporea (Body Image Scale) e le problematiche psicologiche (Youth Self Report) diminuiscano. Inoltre, gli stessi autori riportano come i livelli di funzionamento psicologico, di qualità di vita, soddisfazione generale e felicità soggettiva degli adolescenti con DG che hanno ricevuto un intervento precoce con gli analoghi del LHRH risultano comparabili a quelli della popolazione generale di pari età (de Vries et al., 2014).

In accordo con i dati olandesi, un recente studio inglese ha riportato un ridotto funzionamento psicologico (valutato con la CGAS; 57.7 ± 12.3) in un campione di 201 adolescenti con DG (Costa et al., 2015). Il funzionamento globale degli adolescenti ha mostrato un significativo miglioramento dopo 6 mesi di supporto psicologico (CGAS score: 60.7 ± 12.5 , $p < 0.001$). Tuttavia, il sottogruppo ($n=60$) che aveva successivamente ricevuto anche gli analoghi del LHRH mostrava un funzionamento psicologico significativamente migliore dopo 12 mesi di trattamento (CGAS score: 67.4 ± 13.9) rispetto a coloro che non avevano ricevuto il suddetto trattamento medico ($n=61$, CGAS score: 60.9 ± 12.2 , $p=0.001$).

Infine, lo studio di de Vries (2011b) ha confrontato i profili psicopatologici emersi dallo scoring al Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) e al Minnesota Multiphasic Personality Inventory MMPI-Adolescenti (MMPI-A) di rispettivamente 293 adulti con DG e 83 adolescenti con DG tutti richiedenti una riassegnazione di genere (RG). Da tali studi è emerso un funzionamento psicologico più povero negli adulti con DG rispetto agli adolescenti con DG, suggerendo come i giovani con DG possano essere meno compromessi dalle conseguenze di una DG a lungo non trattata. In particolare, gli Autori suggeriscono di nuovo come la prospettiva degli analoghi del LHRH come opzione di aiuto possa essere positivamente correlata al miglior benessere psicologico riscontrato negli adolescenti con DG.

In conclusione, se da una parte è vero che ad oggi non esiste un elevato grado di evidenza e dunque di forza di raccomandazione per tale terapia è al contempo vero che non esistono terapie alternative se si vuole sospendere transitoriamente lo sviluppo puberale per dare tempo all'adolescente con DG di maturare con il supporto adeguato la scelta definitiva riguardo alla sua identità di genere.

Oltre agli studi sull'efficacia del trattamento, sono state condotte ricerche circa la sicurezza della terapia con gli analoghi del LHRH.

Lo studio retrospettivo di Khatchadourian e Coll. (2014) su un campione di 84 adolescenti con DG (età media 16.9 anni per Female-to-Male e 16.6 per Male-to-Female) in carico al BC Children's Hospital di Vancouver tra il 1998 e il 2011 riporta come il trattamento con analoghi del LHRH seguito da terapia ormonale cross-sex in associazione con presa in carico psicologica sia un intervento sicuro in casi attentamente selezionati di adolescenti con DG. In particolare, il 32% degli adolescenti in questione è stato trattato con analoghi del LHRH (solo 1 pz ha deciso di sospendere per labilità emotiva) con i seguenti effetti collaterali: 1 ascesso nella sede di iniezione con leuprolide (non più ripresentatosi con triptorelina), 1 aumento di peso, 1 cefalea autorisoltasi (Khatchadourian et al., 2014). Tali dati sono in linea con i risultati di un precedente studio (Delemarre e Cohen-Kettenis, 2006) su 54 pazienti (30 Female-to-male e 24 Male-to-female), trattati con triptorelina intramuscolare

o sottocutanea, in dose di 3.75 mg ogni 4 settimane. I dati preliminari dei primi 21 pazienti (11 Female-to-Male e 10 Male-to-female) trattati per più di 2 anni hanno mostrato una buona soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e diminuzione della velocità di crescita e della maturazione ossea, ma senza compromissione delle proporzioni corporee. Gli autori inoltre riportano assenza di cambiamenti significativi nella densità ossea lombare, femorale e total body in corso di trattamento con analoghi del LHRH. Pertanto, tale trattamento sembra non danneggiare la maturazione ossea nel breve termine. Inoltre non è stata rilevata alcuna variazione del metabolismo glicidico e lipidico, ma è stato registrato un incremento significativo della massa grassa e la riduzione di quella magra nel primo anno, ma con stabilizzazione successiva (Delemarre e Cohen-Kettenis, 2006). In uno studio successivo, Klink et al., (2015) hanno valutato l'effetto della terapia con analoghi del LHRH sulla densità minerale ossea (BMD) in un campione di 34 adolescenti con DG (18 Female-to-Male e 14 Male-to-female). Gli autori hanno osservato nei Female-to-Male trend di riduzione del BMD Z-score (per il sesso biologico) da 0.2 a -0.3, che non raggiungeva la significatività statistica e un successivo incremento, dopo l'induzione della pubertà con ormoni cross-sex, con uno Z-score finale non diverso rispetto a quello osservato prima di iniziare gli analoghi del LHRH. Nelle Male-to-female, è stata osservata una riduzione significativa del BMD Z-score da -0.8 a -1.4 durante terapia con analoghi del LHRH e un successivo incremento durante terapia ormonale cross-sex. Recentemente, Vlot et al. (2017) hanno valutato gli effetti a livello osseo della soppressione della pubertà con triptorelina e della successiva terapia ormonale cross-sex in adolescenti con DG (28 Male-to-female e 42 Female-to-Male). Sono stati dosati marker del turnover osseo (P1NP, osteocalcina, ICTP), la densità minerale ossea volumetrica lombare e femorale e lo Z-score nel corso del trattamento. Da questo studio emerge che, durante la soppressione della pubertà, si verifica una riduzione dei livelli dei marker di turnover osseo (P1NP e ICTP). L'osteocalcina, al contrario, non si riduce, ma questo sembra attribuibile al suo ritmo circadiano, caratterizzato da valori più elevati al mattino. Si osserva anche una riduzione di Bone Mineral Apparent Density (BMAD) Z-score, soprattutto a livello lombare, provocata presumibilmente dal crollo dei livelli di steroidi sessuali, principali responsabili dell'accumulo di massa ossea durante la pubertà, dovuto al trattamento con analoghi del LHRH. Durante la terapia ormonale cross-sex i valori dei marker di turnover osseo si riducono ulteriormente, ma il BMAD Z-score migliora, soprattutto a livello lombare. Tuttavia, dopo 24 mesi di trattamento non vengono raggiunti dei valori di Z-score analoghi a quelli presenti prima dell'inizio della terapia per la DG.

Un altro aspetto che è stato valutato riguarda i possibili effetti sul SNC del trattamento con gli analoghi del LHRH. Infatti, durante l'adolescenza il SNC va incontro a modifiche e si ritiene che la pubertà rappresenti un secondo periodo di riorganizzazione del SNC sia nel topo che nell'uomo (Romeo,

2003; Sisk and Zehr, 2005), soprattutto a livello della corteccia prefrontale (Huttenlocher, 1979). Le funzioni esecutive, che dipendono dall'attivazione della corteccia prefrontale, si sviluppano nel tempo e i risultati al Tower of London task (ToL), che esplora queste funzioni, migliorano con l'aumentare dell'età (De Luca et al., 2003; Asato et al., 2006; Albert e Steinberg, 2011).

Dal momento che la pubertà rappresenta un periodo importante nello sviluppo delle funzioni esecutive, la questione riguarda un possibile impatto su questo aspetto da parte della soppressione della pubertà con analoghi del LHRH. Staphorsius et al. (2015) hanno realizzato uno studio su 40 adolescenti con DG, di cui 20 in terapia con LHRH (12 Female-to-male e 8 Male-to-female) e 45 controlli, con l'obiettivo di andare a valutare se la soppressione della pubertà aveva degli effetti sulla performance al ToL. Dallo studio non sono emerse differenze nella performance esecutiva al ToL tra i soggetti trattati con analoghi del LHRH e quelli non trattati, sia per le Male-to-female che i Female-to-male. Le Male-to-female trattate, rispetto ai Female-to-Male trattati con analoghi del LHRH avevano, inoltre, pattern di attivazione alla risonanza magnetica funzionale (fMRI) più simili ai controlli maschi. Da ciò consegue che il trattamento non indurrebbe modificazioni neuronali nella direzione del sesso congruente con l'identità di genere, ma in quella del sesso biologico.

Per quanto riguarda l'impatto di questi farmaci sulla fertilità, è necessario sottolineare che molti studi riportano la mancanza di conseguenze nel lungo termine, anche quando sono usati in bambine prima dei 7 anni per trattare la pubertà precoce (Heger et al., 2006; Lazar et al., 2013; Feuillan et al., 1999). Allo stesso modo, la produzione di liquido seminale dopo la cessazione della terapia con analoghi del LHRH non risulta compromessa (De Sutter, 2007; Wierckx et al., 2012). Ma non ci sono dati sufficienti nei soggetti con DG.

Numerosi esperti professionisti coinvolti nell'assistenza di adolescenti con DG hanno espresso la necessità di aderire alle Linee Guida internazionali sospendendo la pubertà negli adolescenti con DG. In particolare, Meyer (2012), operante nel Dipartimento di Psichiatria in Texas, sottolinea l'utilità degli analoghi del LHRH per concedere tempo agli adolescenti con DG per esplorare la propria identità e ruolo di genere prima di prendere una decisione per un cambiamento permanente. Anche il gruppo del Children Hospital di Rhode Island enfatizza l'importanza di usare gli analoghi del LHRH al fine di interrompere lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie in una pubertà incongruente con l'identità di genere ("*wrong puberty*", Forcier et al J Ped Nurs 2013). Gli autori evidenziano come tale trattamento permetta di aumentare la finestra diagnostica, supportare l'adolescente e la sua famiglia nello sviluppare resilienza e abilità sociali, sviluppare caratteristiche sessuali secondarie più congruenti e infine permettere all'adolescente di confondersi più facilmente con il sesso a cui sente di appartenere. Forcier e Coll. (2013) mettono inoltre in luce come

l'identificazione precoce e il supporto con analoghi del LHRH possa essere in grado di migliorare gli outcome fisici, mentali e sociali in una popolazione vulnerabile e considerata ad alto rischio (Forcier et al., 2013). Un'identica posizione è espressa anche dal gruppo di Chicago (Simon et al., 2014), di Washington (Menvielle, 2011) e di Los Angeles (Olson, 2011). Inoltre, in un recente editoriale (2014), Sills, operante al Department of Pediatric Upstate University New York, esprime il suo supporto a tale intervento medico ed enfatizza l'importanza per i professionisti di aderire alle raccomandazioni internazionali.

In conclusione, le raccomandazioni delle linee guida nazionali ed internazionali prevedono che, oltre all'assistenza psicologica, gli adolescenti con DG possano disporre di un trattamento con analoghi del LHRH sotto controllo medico, che da un lato permetta il prolungamento di una fase diagnostica necessaria ad accertare la stabilità della DG, dall'altro moderi la profonda sofferenza psicologica causata dai cambiamenti corporei durante la pubertà. Tali trattamenti devono essere transitori e strettamente monitorati da specialisti (Psichiatra, Psicologo, Pediatra Endocrinologo).

6. Criticità della terapia con GnRHa

Le maggiori criticità sollevate riguardo l'uso della triptorelina negli adolescenti con DG sono di tre tipi.

1. L'inibizione della pubertà lascia l'adolescente in una sorta di limbo nello sviluppo, senza un livello adeguato di ormoni sessuali e senza sviluppo delle caratteristiche sessuali eventi che normalmente consolidano l'identità di genere. E' stato riportato in letteratura (Butler 2018) che l'intervento con triptorelina è associato al desiderio di identità nel sesso diverso da quello della nascita in oltre il 90% degli adolescenti seguiti presso un centro di endocrinologia per la DG. Al contrario circa lo 85% dei bambini prepuberi che non ricevono alcun intervento risolvono la DG durante la pubertà. *La preoccupazione è dunque quella che l'uso dei bloccanti la pubertà possa facilitare il perpetuarsi della DG fino alla scelta finale di cambiamento di sesso.*
2. Il secondo tipo di preoccupazione è che l'uso della triptorelina possa influenzare la maturazione mentale dell'adolescente. C'è ampia evidenza in modelli animali che gli steroidi sessuali promuovono la maturità cognitiva e sembrano contribuire in misura significativa al normale sviluppo cerebrale (Blakemore 2010, Goddings 2014).
3. Infine, la sicurezza degli inibitori della pubertà è ben conosciuta nell'ambito della pubertà precoce ma non c'è alcuna robusta evidenza di un rassicurante profilo di sicurezza negli individui con DG. Non si ritiene infatti accettabile estrapolare i dati ricavati dalla

soppressione di una patologica pubertà precoce alla soppressione di una pubertà normale (Richards 2019).

Ad oggi durante il trattamento con GnRHa sono stati evidenziati i seguenti effetti collaterali a breve termine: flushing cutaneo, riduzione della densità minerale ossea lombare, rallentamento della velocità di crescita (nessun dato sulla statura finale raggiunta), aumento massa grassa e BMI, riduzione massa magra a 1 anno di terapia (Chew 2018).

7. Triptorelina

La triptorelina è un decapeptide sintetico analogo del GnRH naturale (ormone liberatore delle gonadotropine), la cui somministrazione continua inibisce la secrezione di gonadotropine con conseguente soppressione delle funzioni testicolare ed ovarica.

La somministrazione di triptorelina può inizialmente causare un aumento (flare-up) dei livelli sierici di LH e FSH con un transitorio incremento dei livelli degli ormoni sessuali. Tuttavia, il trattamento prolungato causa la desensibilizzazione del recettore del GnRH con riduzione dei livelli di gonadotropine e degli ormoni gonadici a concentrazioni tali per cui, durante la durata del trattamento, il soggetto permane in stato prepuberale.

L'utilizzo degli agonisti del recettore delle GnRH ha dimostrato in numerosi lavori pubblicati una efficacia ed un profilo di sicurezza tali da renderlo una delle terapie di scelta in numerosi ambiti, tra cui la pubertà precoce nei pazienti pediatrici. E' stato indagato anche l'utilizzo in ulteriori condizioni cliniche pediatriche con bassa statura per migliorare la statura finale (bassa statura idiopatica/genetica, deficit di GH, iperplasia surrenalica congenita, ipotiroidismo primitivo grave), ma senza risultati conclusivi sulla efficacia. Diversi studi hanno inoltre investigato gli effetti a lungo termine sull'indice di massa corporea e sulla composizione corporea, sulla densità minerale ossea e sulle funzioni riproduttive ottenendo risultati spesso contraddittori.

Nonostante la grande varietà di formulazioni, gli effetti avversi maggiormente riportati sono quelli legati alla somministrazione sottocutanea mensile, come reazioni locali e/o la formazione di ascessi. In considerazione del profilo di sicurezza favorevole e dell'indiscussa efficacia è stato proposto l'utilizzo di questa molecola nell'ambito del trattamento della DG, in particolare in giovani adolescenti che abbiano raggiunto almeno lo stadio Tanner 2-3 e che soddisfino i criteri per il trattamento di sospensione lo sviluppo puberale in accordo con le raccomandazioni (Hembree et al., 2017).

CRITERI DI INCLUSIONE

- Stadio puberale secondo Tanner ≥ 2 , confermato da livelli di steroidi sessuali indicativi di una adeguata progressione puberale.
- Diagnosi di DG secondo DSM 5 (APA, 2013) effettuata dall'esperto in salute mentale
- Comparsa o peggioramento della sintomatologia con l'arrivo della pubertà
- Stabilizzazione di eventuali psicopatologie associate o problematiche mediche potenzialmente interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico della DG
- Consenso informato fornito dall'adolescente e dai genitori o da altri tutori

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Patologie causa di disfunzione ormonale non trattata e/o non stabilizzata
- Psicopatologie associate interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico
- Incapacità di esprimere consenso

La terapia proposta, in analogia con quanto effettuato per il trattamento delle pubertà precoci, consiste nella somministrazione ogni 28 giorni di 3,75 mg di triptorelina intramuscolare, capaci di inibire la secrezione di gonadotropine dopo un flare-up iniziale. Soltanto nel primo mese di terapia è prevista una dose a due-tre settimane dalla prima somministrazione, per accelerare la desensibilizzazione dei recettori. Il timing adeguato per l'inizio del trattamento dovrebbe coincidere con le prime manifestazioni di sviluppo puberale (Stadio 2-3 secondo Tanner, intorno ai 11-12 anni). La terapia è in grado di causare la regressione delle prime manifestazioni di sviluppo puberale (atrofia del tessuto mammario già sviluppato, riduzione del volume testicolare).

Durante il trattamento è opportuno monitorare il paziente ogni 3-6 mesi per il primo anno di terapia, ripetendo le valutazioni auxologiche (peso, altezza, BMI, stadio di Tanner), effettuando il monitoraggio della pressione arteriosa e dosando LH, FSH, E2/T, 25-OH vitamina D. Le indagini strumentali consigliate sono una valutazione dell'età ossea e la valutazione della densitometria ossea e della composizione corporea tramite DEXA, da eseguire ogni 1-2 anni e in base alle necessità cliniche.

Se il minorenne e la sua famiglia non aderiscono al percorso psicologico e/o non rispettano gli appuntamenti con gli endocrinologi è prevista la sospensione della somministrazione farmacologica. Non esiste attualmente un consenso unanime circa la durata della terapia consigliabile. Le linee guida ne consigliano comunque la durata non oltre i 16 anni, età in cui nei casi che non presentano regressione della DG potrebbe iniziare la terapia steroidea per affermare il genere deciso.

8. Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale

Una stima accurata circa il numero di pazienti che accederanno al trattamento è di difficile esecuzione. E' presumibile che in Italia la prevalenza della DG si assesti attorno allo 0,002-0,005% della popolazione, tuttavia la stima potrebbe non essere rappresentativa della realtà Italiana essendo desunta da studi di popolazione effettuata in diversi paesi. I dati demografici italiani (ISTAT) evidenziano che al 1° Gennaio 2017 la popolazione residente era composta da circa 2.8 milioni di ragazzi di età compresa tra i 10 ed i 14 anni. Supponendo la correttezza delle stime di prevalenza, in questa fascia di età dovrebbero essere presenti circa 90 ragazzi con DG.

9. Considerazioni finali

I dati disponibili a supporto dell'uso della triptorelina sebbene siano complessivamente con bassa qualità di evidenza e con debole forza di raccomandazione suggeriscono che il trattamento con triptorelina può ridurre i problemi comportamentali ed emotivi e il rischio suicidario, nonché può migliorare lo stato psicologico negli adolescenti trattati. Rimangono tuttavia aperti alcuni interrogativi sulla efficacia di tale terapia sulla DG e sulla sicurezza soprattutto a lungo termine in questa condizione. Per tale motivo, sebbene si ritenga opportuna la prescrivibilità a carico del SSN nei casi con diagnosi certa di DG al fine di non far gravare sulla famiglie il costo di tale trattamento peraltro già utilizzato secondo le linee guida internazionali in tutti i centri che si occupano di DG, si ritiene indispensabile al contempo eliminare il rischio di abuso di tale terapia che deve essere riservata a casi scrupolosamente selezionati, a seguito di una valutazione multidisciplinare da parte di esperti certificati in accordo con le linee guida internazionali e nell'ambito di uno stretto monitoraggio della efficacia e della sicurezza.

Viste dunque le zone d'ombra che ancora circondano l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento si ritiene opportuno:

- 1) Sviluppare un protocollo condiviso al quale aderiscano e si attengano tutti i centri che trattano questa rara condizione.
- 2) Identificare pochi e qualificati Centri sul territorio nazionale non più di 1 per regione che abbiano le competenze e l'esperienza necessari per la gestione appropriata dei pazienti con DG. Tali Centri, secondo le linee guida internazionali, per ottenere l'accreditamento devono necessariamente avere oltre che tutte le strutture di laboratorio e radiologiche necessarie per il corretto inquadramento ed il follow-up tutte le seguenti figure professionali:

- Psichiatra o Neuropsichiatra
- Psicologo
- Pediatra Endocrinologo
- Endocrinologo
- Chirurgo
- Bioeticista

3) Una Commissione di monitoraggio nazionale (coordinata da Istituto Superiore di Sanità) al quale vengano segnalati tutti i casi diagnosticati che saranno inseriti in un apposito Registro nazionale dei pazienti con DG.

Tale Commissione avrà le seguenti funzioni:

- Redazione di linee guida nazionali ed un PDTA specifico per la diagnosi, la terapia e il follow-up dei pazienti con DG per tutto il territorio nazionale.
- Monitoraggio della incidenza della DG tramite Registro nazionale dedicato
- Monitoraggio della efficacia e della sicurezza della terapia
- Valutazione e proposta di trial clinici volti ad applicare nuove strategie terapeutiche
- Audit periodico dei centri accreditati
- Periodica revisione sistematica della letteratura basata sulla evidenza (ogni 2 anni)

Bibliografia

- Adelson, S.L., American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). (2012). Practice parameter on gay, lesbian, or bisexual sexual orientation, gender nonconformity, and gender discordance in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(9): 957-74.
- Albert, D., Steinberg, L. (2011). Age differences in strategic planning as indexed by the Tower of London. *Child Dev*, 82:1501-1517.
- American Psychiatric Association (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition: DSM-5™. Washington, DC: Author.
- Asato, M. R., Sweeney, J. A., Luna, B. (2006). Cognitive processes in the development of TOL performance. *Neuropsychologia*, 44:2259-2269.
- Asscheman, H., Giltay, E. J., Megens, J. A., van Trotsenburg, M. A., & Gooren, L. J. (2011). A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology*, 164(4): 635-642.
- Berenbaum SA, Meyer-Bahlburg HF. Gender development and sexuality in disorders of sex development. *Horm Metab Res*. 2015; 47(5):361–366.
- Blakemore SJ, Burnett S, Dahl RE. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp* 2010;31:926–33
- Bodlund, O., Kullgren, G., Sundbom, E., & Höjerback, T. (1993). Personality traits and disorders among transsexuals. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88(5): 322-327.
- Byne, W., Bradley, S. J., Coleman, E., Eyler, A. E., Green, R., Menvielle, E. J., Meyer-Bahlburg, H. F., Pleak, R. R., Tompkins, D. A. (2012). American Psychiatric Association Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. Report of the American Psychiatric Association Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav.*, 41(4):759-96.
- Butler G, De Graaf N, Wren B , *et al.* . Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. *Arch Dis Child* 2018;103:631–6
- Carel, J. C., Eugster, E. A., Rogol, A., et al. (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 123(4): e752-62.
- Chew D, Anderson J, Williams K, May T, Pang K. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. *Pediatrics* 2018, 141:pii:e20173742.

- Cohen-Kettenis, P. T., Schagen, S. E., Steensma, T. D., de Vries, A. L., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2011). Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: A 22-year follow-up. *Arch Sex Behav*, 40(4): 843-847.
- Coleman, E., Bockting, W., Botzer, M., Cohen-Kettenis, P., DeCuypere, G., Feldman, J., et al. (2012). Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism*, 13(4): 165-232.
- Costa, R., Dunsford, M., Skagerberg, E., Holt, V., Carmichael, P., Colizzi, M. (2015). Psychological support, puberty suppression, and psychosocial functioning in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*, 12(11): 2206-14.
- Delemarre-van de Waal, H. A., & Cohen-Kettenis, P. T. (2006). Clinical management of gender identity disorder in adolescents: A protocol on psychological and pediatric endocrinology aspects. *European Journal of Endocrinology*, 155(suppl 1): S131-S137.
- Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyper- plasia. *Arch Sex Behav*. 2005;34(4):389–397.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25: 242-254.
- De Sutter, P. (2007). Reproduction and fertility issues for transpeople. In: Ettner R, Monstrey S, Eyler AE (eds) *Principles of transgender medicine and surgery*. Haworth Press, New York, pp 209-221.
- Dèttore, D. a cura di (2005). *Il Disturbo dell'Identità di Genere: diagnosi, eziologia, trattamento*. Milano: McGraw-Hill.
- de Vries, A. L., Steensma, T. D., Doreleijers, T. A., & Cohen-Kettenis, P. T. (2011a). Puberty Suppression in Adolescents With Gender Identity Disorder: A Prospective Follow-Up Study. *J Sex Med*, 8(8): 2276-2283.
- de Vries, A. L., Kreukels, B. P., Steensma, T. D., Doreleijers, T. A., Cohen-Kettenis, P. T. (2011b). Comparing adult and adolescent transsexuals: an MMPI-2 and MMPI-A study. *Psychiatry Res*, 186(2-3): 414-8.
- de Vries, A. L., & Cohen-Kettenis, P. T. (2012). Clinical management of gender dysphoria in children and adolescents: The Dutch approach. *Journal of homosexuality*, 59(3): 301-320.
- de Vries, A. L., McGuire, J. K., Steensma, T. D., Wagenaar, E. C., Doreleijers, T. A., & Cohen-Kettenis, P. T. (2014). Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics*, 134(4): 696-704.

- Dhejne, C., Lichtenstein, P., Boman, M., Johansson, A. L., Långström, N., & Landén, M. (2011). Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: Cohort study in Sweden. *PloS one*, 6(2): e16885-e16885.
- Di Ceglie, D., Sturge, C., Sutton, A. (1998) Gender identity disorders in children and adolescents: Guidance for management (Council Report CR63). London, England: *Royal College of Psychiatrists*.
- Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav*. 2006;50(4):589–601.
- Edwards-Leeper, L., & Spack, N. P. (2012). Psychological evaluation and medical treatment of transgender youth in an interdisciplinary “gender management service” (GeMS) in a major pediatric center. *Journal of homosexuality*, 59(3): 321-336.
- Feuillan, P. P., Jones, J. V., Barnes, K., Oerter-Klein, K., Cutler, G.B. Jr. (1999). Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone treatment of girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*, 84: 44-49.
- Fisher, A. D., Ristori, J., Bandini, E., Giordano, S., Mosconi, M., Jannini, E. A. et al. (2014). Medical treatment in gender dysphoric adolescents endorsed by SIAMS–SIE–SIEDP–ONIG. *Journal of Endocrinological investigation*, 1-13.
- Fisher, A. D., Ristori, J., Castellini, G., Sensi, C., Cassioli, E., Prunas, A., Mosconi, M., Vitelli, R., Dèttore, D., Ricca, V., Maggi, M. (2017). Psychological characteristics of Italian gender dysphoric adolescents: a case-control study. *J Endocrinol Invest*, doi: 10.1007/s40618-017-0647-5
- Forcier, M., & Johnson, M. (2013). Screening, identification, and support of gender non-conforming children and families. *Journal of pediatric nursing*, 28(1): 100-102.
- Giordano, S. (2008). Ethics of management of gender atypical organization in children and adolescents. In *International public health policy and ethics* (pp. 249-272). Springer Netherlands.
- Goddings AL, Mills KL, Clasen LS, et al. The influence of puberty on subcortical brain development. *Neuroimage* 2014;**88**:242–51
- Gomez-Gil, E., Trilla, A., Salamelo, M., Godas, T., Valdes, M. (2009). Sociodemographic, clinical and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Arch Sex Behav*, 38: 378-92.
- Grossman, A. H., & D'Augelli, A. R. (2007). Transgender Youth and Life-Threatening Behaviors. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 37(5): 527-537.
- Grunbaum, J. A., Kann, L., Kinchen, S., Ross, J., Hawkins, J., Lowry, R., Harris, W. A., McManus, T, Chyen, D., Collins, J. (2004). Youth risk behavior surveillance--United States. *MMWR Surveill Summ*, 21;53(2):1-96.

- Haraldsen, I. R., & Dahl, A. A. (2000). Symptom profiles of gender dysphoric patients of transsexual type compared to patients with personality disorders and healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(4): 276-281.
- Heger, S., Muller, M., Ranke, M., Schwarz, H., Waldhauser, F., Partsch, C., Sippel, W. G. (2006). Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*, 254-255, 217-220.
- Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P., Delemarre-van de Waal, H. A., Gooren, L. J., Meyer III, W. J., Spack, N. P., Tangpricha, V., & Montori, V. M. (2009). Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3132-3154
- Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L., Hannema, S. E., Meyer, W. J., Murad, H., Rosenthal, S. M., Safer, J. D., Tangpricha, V., T'Sjoen, G. G. (2017). Endocrine treatment of Gender/Dysphoric/Gender-Incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(11): 1-35.
- Hepp, U., Kraemer, B., Schnyder, U., Miller, N., & Delsignore, A. (2005). Psychiatric comorbidity in gender identity disorder. *Journal of Psychosomatic research*, 58(3): 259-261.
- Hewitt, J. K., Paul, C., Kasiannan, P., Grover, S. R., Newman, L. K., & Warne, G. L. (2012). Hormone treatment of gender identity disorder in a cohort of children and adolescents. *The Medical journal of Australia*, 196(9): 578-581.
- Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, De Baere E, T'Sjoen G. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med*. 2012;9(3):751–757.
- Heylens, G., Elaut, E., Kreukels, B. P., Paap, M. C., Cerwenka, S., Richter-Appelt, H., et al. (2014). Psychiatric characteristics in transsexual individuals: multicenter study in four European countries. *The British Journal of Psychiatry*, 204(2): 151-156.
- Houk, C. P., & Lee, P. A. (2006). The diagnosis and care of transsexual children and adolescents: a pediatric endocrinologists' perspective. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 19(2): 103-110.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163: 195-205.
- Imbimbo, C., Verze, P., Palmieri, A., Longo, N., Fusco, F., Arcaniolo, D., & Mirone, V. (2009). A report from a single institute's 14-year experience in treatment of male-to-female transsexuals. *The journal of sexual medicine*, 6(10): 2736-2745.

- Khatchadourian, K., Amed, S., & Metzger, D. L. (2014). Clinical Management of Youth with Gender Dysphoria in Vancouver. *The Journal of pediatrics*, 164(4): 906-911.
- Klink, D., Caris, M., Heijboer, A., van Trotsenburg, M., Rotteveel, J. (2015). Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin EndocrinolMetab.*, 100(2):E270-5.
- Korte, A., Goecker, D., Krude, H., Lehmkuhl, U., Grüters-Kieslich, A., & Beier, K. M. (2008). Gender identity disorders in childhood and adolescence. *Deutsches Arzteblatt International*, 105: 834-841.
- Lazar, L., Meyerovitch, J., de Vries, L., Phillip, M., Lebenthal, Y. (2013). Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol*, 2: 1-10.
- Lothstein, L. M. (1984). Psychological testing with transsexuals: A 30-year study. *Journal of Personality Assessment*, 48(5): 500-507.
- Mazaheri-Meybodi, A., Hajebi, A., & Ghanbari Jolfaei, A. (2014). Psychiatric Axis I Comorbidities among Patients with Gender Dysphoria. *Psychiatry journal*, 1-5.
- Menvielle, E., & Gomez-Lobo, V. (2011). Management of Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 24(4): 183-188.
- Meyer, W. J. (2012). Gender Identity Disorder: An emerging problem for pediatricians. *Pediatrics*, 129(3): 571-573.
- Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav*. 2006; 35(6):667–684.
- Michel, A., Mormont, C., & Legros, J. J. (2001). A psycho-endocrinological overview of transsexualism. *European Journal of Endocrinology*, 145(4): 365-376.
- Möller, B., Schreier, H., Li, A., & Romer, G. (2009). Gender identity disorder in children and adolescents. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 39(5): 117-143.
- Moreno-Pérez, Ó., & Esteva De Antonio, I. (2012). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)*(anexo 1). *Endocrinología y Nutrición*, 59(6): 367-382.
- Murad, M. H., Elamin, M. B., Garcia, M. Z., Mullan, R. J., Murad, A., Erwin, P. J., & Montori, V. M. (2010). Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clinical Endocrinology*, 72(2): 214-231.
- Olson, J., Forbes, C., & Belzer, M. (2011). Management of the transgender adolescent. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(2): 171-176.

- Richards C, Julie Maxwell J, Noel McCune N. Use of puberty blockers for gender dysphoria: a momentous step in the dark. *Arch Dis Child* 2019, 104, 611-612.
- Ristori, J. & Steensma, T. D. (2016). Gender dysphoria in childhood. *International Review of Psychiatry*, 28(1): 13-20.
- Romeo, R. D. (2003). Puberty: a period of both organizational and activational effects of steroid hormones on neurobehavioural development. *J Neuroendocrinol*, 15: 1185-1192.
- Sills, I. N. (2014). Increasing Expertise in Caring for the Gender Dysphoric Child and Transgender Adolescent. *Journal of Pediatrics*, 164(4): 689-690.
- Sisk, C. L., Zehr, J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol*, 26: 163-174.
- Skagerberg, E., Parkinson, R., & Carmichael, P. (2013). Self-harming thoughts and behaviors in a group of children and adolescents with gender dysphoria. *International Journal of Transgenderism*, 14(2): 86-92.
- Smith, Y. L., Cohen, L., & Cohen-Kettenis, P. T. (2002). Postoperative psychological functioning of adolescent transsexuals: A Rorschach study. *Archives of Sexual Behavior*, 31(3): 255-261.
- Spack, N. P., Edwards-Leeper, L., Feldman, H. A., Leibowitz, S., Mandel, F., Diamond, D. A., & Vance, S. R. (2012). Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics*, 129(3): 418-425.
- Spack, N. P. (2013). Management of transgenderism. *JAMA*, 309(5): 478-484.
- Staphorsius, A. S, Kreukels, B. P. C., Cohen-Kettenis, P. T., Veltman, D. J., Burke, S. M., Schagen, S. E. E., Wouters, F. M., Delemarre-van de Waal, H. A., Bakker, J. (2015). Puberty suppression and executive functioning: An fMRI-study in adolescents with gender dysphoria. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 190-199.
- Steensma, T. D., Biemond, R., de Boer, F., & Cohen-Kettenis, P. T. (2011). Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: A qualitative follow-up study. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 16(4), 499-516.
- Steensma, T. D., McGuire, J. K., Kreukels, B. P., Beekman, A. J., & Cohen-Kettenis, P. T. (2013). Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: A quantitative follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(6): 582-590.
- Tsushima, W. T., & Wedding, D. (1979). MMPI results of male candidates for transsexual surgery. *Journal of personality assessment*, 43(4): 385-387.

- Vlot, M. C., Klink, D. T., den Heijer, M., Blankenstein, M. A., Rotteveel, J., Heijboer, A. C. (2017). Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone*, 95: 11-19.
- Wallien, M. S., Veenstra, R., Kreukels, B. P., & Cohen-Kettenis, P. T. (2010). Peer group status of gender dysphoric children: A sociometric study. *Arch Sex Behav*, 39(2): 553-560.
- Wierckx, K., Stuyver, I., Weyers, S., Hamada, A., Agarwal, A., De Sutter, P. et al. (2012). Sperm Freezing in Transsexual Women. *Arch Sex Behav*, 41: 1069.