

## TERAPIA ORMONALE FEMMINILIZZANTE NELLA POPOLAZIONE *TRANSGENDER*

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Introduzione

“*Transgender*” è il termine utilizzato per indicare i soggetti la cui identità di genere non corrisponde a quella assegnata alla nascita: **le donne *transgender* sono soggetti biologicamente maschi che si identificano come donne.**

Si stima che la **prevalenza** dell’incongruenza di genere nella popolazione generale sia di 0.7-1.1%; all’interno di tale gruppo circa un terzo si identifica in un genere “non binario”, cioè non si riconosce né come maschio né come femmina.

Le persone con disforia di genere (DIG) che desiderano acquisire le caratteristiche sessuali secondarie del sesso opposto devono essere sottoposte a una **terapia ormonale di affermazione di genere**. In molti paesi il trattamento è gestito da centri specializzati in DIG detti “*gender teams*”, che si occupano di coordinare le diverse figure specialistiche, consentire la chirurgia di affermazione di genere e offrire supporto psicologico ai soggetti in transizione.

La **terapia ormonale femminilizzante** include tipicamente **estrogeni naturali** da soli o in combinazione con una **terapia anti-androgenica**.

### Trattamento estrogenico

Gli **estrogeni** rappresentano la prima linea di trattamento in donne *transgender*. Sono da preferire gli estrogeni naturali, come il 17 $\beta$ -estradiolo ( $E_2$ ), rispetto a quelli sintetici (etinil-estradiolo) non più raccomandati per i rischi pro-trombotici.

Sono disponibili diverse **vie di somministrazione**:

- orale:  $E_2$  viene metabolizzato a livello intestinale ed epatico in estrone ( $E_1$ ), si accumula gradualmente nel sangue, con maggiori fluttuazioni plasmatiche;
- trans-dermica: evita l’effetto di primo passaggio con maggiore biodisponibilità di  $E_2$ , consentendo l’utilizzo di dosaggi inferiori. Presenta minori fluttuazioni dei livelli plasmatici (meno effetti cardio-metabolici), rappresentando il trattamento di scelta in donne *transgender* > 40 anni;
- intra-muscolare: i livelli raggiunti sono mediamente più alti rispetto a quelli di donne *cisgender* (donne che si identificano nel sesso assegnato alla nascita), con maggior rischio di eventi trombo-embolici.

Dosaggi e caratteristiche della terapia estrogenica in relazione alla via di somministrazione		
Orale	2-6 mg/die	$E_1/E_2 = 5:1$ , graduale accumulo plasmatico di $E_2$ , emivita 12 ore
Trans-dermica	0.05-0.15 mg ogni 3 giorni	$E_1/E_2 = 1:1$ , nessun accumulo di $E_2$ , emivita 24 ore
Intra-muscolare	2-10 g ogni 1-2 settimane	$E_1/E_2 = 0.5$ , emivita 1-2 settimane
Gel/spray	0.8-3 mg/die	$E_1/E_2 = 1:1$ , nessun accumulo di $E_2$ , emivita 24 ore

### Trattamento anti-androgenico

La maggior parte dei regimi di trattamento sostitutivo nelle donne *transgender* include almeno un farmaco anti-androgeno per assicurare la soppressione e/o il blocco dell’azione degli androgeni circolanti, in particolare il testosterone, la cui forma attiva, diidrotestosterone (DHT) è responsabile dello sviluppo e del mantenimento delle caratteristiche del sesso di origine. Il trattamento estrogenico, infatti, permette di raggiungere livelli plasmatici di  $E_2$  paragonabili a quelli di donne *cisgender*, ma può essere insufficiente per la completa soppressione degli androgeni. La terapia con anti-androgeni va sospesa se i livelli di testosterone sono sufficientemente ridotti con i soli estrogeni o in caso di orchietomia, per evitare possibili effetti collaterali. Nonostante un’adeguata soppressione androgenica, il processo di demascolinizzazione spesso è incompleto e può richiedere altri tipi di intervento (*training* vocale, chirurgia facciale).



Tra gli **anti-androgeni** vi sono:

- antagonisti del recettore androgenico (spironolattone, flutamide);
- inibitori dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (GnRH agonisti, progesterone);
- ciproterone acetato (CPA), con duplice azione, progestinica e di inibizione del recettore androgenico;
- inibitori dell'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi, responsabile della conversione di testosterone in DHT.

La scelta del farmaco dipende dalla disponibilità, dal costo, e dalla rimborsabilità (in Europa è più comunemente prescritto il CPA, non disponibile negli Stati Uniti, dove si ricorre più spesso allo spironolattone).

**Ciproterone acetato.** È un potente anti-androgeno, in grado di ridurre maggiormente le concentrazioni ormonali rispetto allo spironolattone o al solo E<sub>2</sub> (livelli sierici medi di testosterone 0.8 nmol/L vs 2.0 nmol/L vs 10.5 nmol/L). Ha il vantaggio di essere relativamente economico e somministrabile per via orale. Di contro, studi osservazionali su donne *transgender* in trattamento hanno riportato un aumentato rischio metabolico legato a effetti negativi sul profilo lipidico (riduzione HDL) e allo sviluppo di insulino-resistenza. Inoltre, è noto il rischio di **meningiomi**, per cui si raccomanda di utilizzarne bassi dosaggi iniziali e di limitare la durata del trattamento.

**Spironolattone.** Blocca debolmente il legame del DHT al suo recettore e inibisce anche alcuni enzimi della via biosintetica del testosterone. I livelli sierici medi di testosterone raggiunti sono più alti rispetto alla terapia con CPA, ma non è chiaro se ciò si traduca effettivamente in minore femminilizzazione clinica. Inoltre, diversi studi sostengono che lo spironolattone potrebbe migliorare il rischio metabolico rispetto al CPA (aumento HDL).

**GnRH agonista.** Nelle donne *transgender* adulte si tende a non utilizzare questa possibilità a causa dell'alto costo e della somministrazione im. Viene comunemente prescritto per sopprimere la pubertà in adolescenti *transgender*, ottenendo un'efficace soppressione gonadica già dopo tre mesi, con significativa riduzione del testosterone. Tuttavia, secondo alcune evidenze, la somministrazione all'inizio della pubertà è correlata a riduzione della densità minerale ossea e ridotto sviluppo di pene e testicoli, con possibile compromissione della futura vagino-plastica e della fertilità.

**Anti-androgeni non raccomandati** per mancati benefici clinici e/o potenziali effetti collaterali: inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi, flutamide (antagonista selettivo del recettore degli androgeni, potenziale rischio epato-tossico), progesterone. L'utilizzo di quest'ultimo non è giustificato a causa delle poche evidenze riguardo i suoi effetti sul seno e i possibili effetti collaterali: aumentato rischio di trombo-embolia venosa (TEV), ritenzione idrica, aumento ponderale e pressorio.

Dosaggi e caratteristiche della terapia anti-androgenica		
CPA	< 10 mg/die	Metabolizzato nel fegato, picco a 2-3 ore, emivita 48-72 ore
Spironolattone	100-400 mg/die	Metabolizzato nel fegato, picco a 1-4 ore, emivita 16-22 ore
GnRH-agonista	3.75-45 mg/1-6 mesi	Metabolizzato nel fegato, picco a 1-4 ore, emivita 3 ore

### Effetti femminilizzanti della terapia ormonale sostitutiva

Gli **obiettivi della terapia** nelle donne *transgender* sono:

- **sviluppo del seno** (uno degli obiettivi principali): la crescita del tessuto mammario non è prevedibile e nei pochi studi disponibili non sembra dipendere né dalla dose né dal regime di trattamento;
- **modificazione della composizione corporea** in senso femminile: riduzione del rapporto vita-fianchi, aumento del grasso ginoide e della massa grassa totale a sfavore di quella muscolare;
- **soppressione dei caratteri maschili**, come l'irsutismo, per il quale le donne *transgender* provano profondo disagio, e per cui spesso la terapia non è completamente risolutiva, mentre sembra più efficace nel ridurre la libido e le erezioni.

Importante prestare attenzione anche alla **salute mentale**, considerando che iniziare una terapia di adeguamento di genere è sicuramente di beneficio per la qualità di vita delle donne *transgender*, poiché permette loro di avvicinarsi per quanto possibile alla loro vera identità di genere.

### Altri effetti del trattamento e controindicazioni

Soprattutto in una fase iniziale, la terapia estrogenica e il CPA potrebbero innescare **gravi episodi depressivi**.

Sono discordanti i dati sul **rischio cardio-vascolare** (CV): dagli studi sulle donne *cisgender* emerge come esse siano maggiormente protette da eventi CV durante la pre-menopausa rispetto a uomini di pari età, suggerendo un

possibile ruolo degli estrogeni. Pertanto, nelle donne *transgender* il rischio CV sembra dipendere dai noti fattori di rischio (fumo, BMI, stile di vita, ipercolesterolemia, ipertensione), e la terapia estrogenica contribuirebbe aumentando i livelli di trigliceridi.

Il **rischio di TEV** è aumentato per l'effetto pro-trombotico degli estrogeni, soprattutto sintetici, assunti per via orale e associati a un progestinico (tra cui CPA). Nelle donne *transgender* ad alto rischio di TEV ed età > 40 anni le linee guida raccomandano di ricorrere a E<sub>2</sub> trans-dermico per il minor impatto sul profilo coagulativo.

Altro aspetto controverso è la **salute ossea**: il trattamento con estrogeni dovrebbe essere protettivo, ma al tempo stesso potrebbe non essere sufficiente a compensare la deprivazione androgenica, come dimostrato dalla ridotta densità minerale ossea e dall'ipovitaminosi D che si osserva in alcune donne *transgender* prima dell'inizio della terapia.

La terapia ormonale sostitutiva potrebbe, inoltre, influenzare lo sviluppo di **tumori ormono-sensibili**:

- **neoplasia mammaria**: nelle donne *transgender* il rischio sembra aumentato, ma i tassi di incidenza rimangono comunque inferiori rispetto a donne *cisgender*;
- **neoplasia prostatica**: il trattamento anti-androgenico si traduce in un rischio molto più basso, anche se preoccupa il riscontro del recettore  $\alpha$  degli E<sub>2</sub> in alcuni tumori;
- **prolattinomi**: sono stati riportati casi in soggetti in terapia con estrogeni, che sono in grado di indurre iperplasia delle cellule lattotrope; tuttavia, si tratta di casi sporadici, a differenza dell'**iperprolattinemia**, molto più comune, soprattutto durante la terapia di combinazione con CPA;
- **altri tipi di neoplasie** (colon-retto e adeno-carcinoma esofageo, più diffusi nel maschio per un probabile effetto protettivo di E<sub>2</sub> e/o minore esposizione androgenica): non ci sono ancora dati su donne *transgender*.

Pertanto, **prima di iniziare un trattamento specifico** è importante **discutere dei possibili rischi**, soprattutto CV e neoplastico, valutando eventuali fattori di rischio aggiuntivi. Altro tema da affrontare è quello della **fertilità**, in quanto una terapia prolungata può comprometterla, per cui è necessario promuovere uno stile di vita sano e considerare la crio-conservazione dello sperma prima di prescrivere i farmaci femminilizzanti.

Il trattamento di affermazione di genere nelle donne *transgender* può essere considerato sicuro:

- **controindicazioni** relative: obesità e fumo;
- controindicazioni assolute riguardano i singoli farmaci: per gli estrogeni, pregressi eventi TEV, storia di neoplasia estrogeno-sensibile, grave epatopatia.

<b>Valutazione clinica</b>	Pressione arteriosa, peso corporeo, esame obiettivo cardio-toracico e delle estremità (edema periferico, gonfiore localizzato, dolore), valutazione dei genitali, progressione della femminilizzazione
<b>Esami di laboratorio</b>	Livelli di estrogeni, testosterone, LH/FSH e PRL, emocromo, funzionalità epatica e renale, compenso glico-metabolico, profilo lipidico, calcemia, 25OH-vitamina D, elettroliti (se in terapia con spironolattone)
<b>Valutazione psichiatrica</b>	Disturbi dell'umore, segni di depressione, ideazione suicidaria
<b>Screening oncologico</b>	Mammografia, <i>screening</i> per neoplasia del colon e della prostata
<b>Screening per l'osteoporosi</b>	In individui a rischio (pregresse fratture o lunghi periodi di ipogonadismo) o di età > 60 anni (sia che all'inizio di terapia che in caso di trattamento cronico)

### Monitoraggio

Il monitoraggio clinico durante la terapia ormonale nelle donne *transgender* consiste nel valutare il grado di femminilizzazione ed eventuali effetti avversi. Si fa riferimento ai **livelli di E<sub>2</sub>**, poiché, secondo le recenti linee guida dell'*Endocrine Society*, l'obiettivo del trattamento femminilizzante è raggiungere un livello sierico di E<sub>2</sub> e testosterone uguale a quello di donne *cisgender* di pari età. Al riguardo, ci sono dei limiti:

- non ci sono indicazioni riguardo la tempistica del prelievo in relazione alla somministrazione di E<sub>2</sub>;
- il *gold standard* per misurarne le concentrazioni (spettrometria di massa) non è ampiamente disponibile nei vari laboratori;

- i livelli ormonali raggiunti potrebbero non essere correlati con il grado di femminilizzazione, a causa di una differente sensibilità recettoriale interindividuale a livello dei vari tessuti. Sono, quindi, necessari ulteriori studi per determinare quale sia il miglior marcatore di “femminilizzazione”.

### Commento

L'articolo (4) evidenzia gli aspetti chiave della terapia femminilizzante in donne *transgender* e in soggetti con genere “non binario” in cerca di femminilizzazione. È interessante notare come, a differenza di quanto suggerito dalle linee guida dell'*Endocrine Society*, si pongono maggiori precauzioni nell'utilizzo del CPA, proponendone dosaggi più bassi (< 10 mg vs 25-50 mg) e per un tempo limitato (< 2 anni), dato il rischio di meningiomi. Altro aspetto importante è relativo alla salute mentale, in quanto alcuni studi recenti riportano una qualità di vita, sia fisica che mentale, inferiore nelle donne *transgender* rispetto alla popolazione generale. In questo articolo viene proposta una riduzione della dose di E<sub>2</sub> con l'avanzare dell'età o durante malattie intercorrenti, al fine di prevenire eventi depressivi maggiori. Ciò sottolinea la necessità di scelte terapeutiche adeguate e al tempo stesso di studi prospettici a lungo termine, per valutare i benefici della terapia ormonale sostitutiva e proporre nuovi approcci terapeutici.

In **conclusione**, le donne *transgender* ricorrono alla terapia ormonale per cambiare il loro aspetto fisico, in modo che corrisponda il più possibile alla loro identità ed espressione di genere. Il trattamento deve essere individualizzato sulla base degli obiettivi della paziente e dei possibili rischi. Nelle persone giovani e sane sono disponibili più opzioni terapeutiche, mentre con l'avanzare dell'età è importante valutare i possibili fattori di rischio, adeguando la terapia. Considerando che la DIG si associa a un profondo disagio per i soggetti, l'obiettivo della terapia femminilizzante è quello di aiutarli ad avvicinarsi quanto possibile alla loro identità, contribuendo al miglioramento del benessere psicologico.

### Bibliografia

1. Randolph JF Jr. Gender-affirming hormone therapy for transgender females. Clin Obstet Gynecol [2018, 61: 705-21](#).
2. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, et al. Endocrinology of transgender medicine. Endocr Rev [2019, 40: 97-117](#).
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2017, 102: 3869-903](#).
4. Angus MA, Nolan JD, Zajac JD, et al. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. Clin Endocrinol [2021, 94: 743-52](#).
5. Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. Lancet Diabetes Endocrinol [2017, 5: 291-300](#).
6. Streed CG Jr, Hargouch O, Marvel F, et al. Cardiovascular disease among transgender adults receiving hormone therapy: a narrative review. Ann Intern Med [2017, 167: 256-67](#).
7. The World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of care per la salute di persone transessuali, transgender e di genere non-conforme. 7° Versione. [2012](#).
8. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, et al. Mental health and gender dysphoria: a review of the literature. Int Rev Psychiatry [2016, 28: 44-57](#).
9. Lindqvist EK, Sigurjonsson H, Möllermark C, et al. Quality of life improves early after gender reassignment surgery in transgender women. Eur J Plast Surg [2017, 40: 223-6](#).
10. Hashemi L, Weinreb J, Weimer AK, et al. Transgender care in the primary care setting: a review of guidelines and literature. Fed Pract [2018, 35: 30-7](#).