

## INTERVALLI DI RIFERIMENTO NELLA DISFORIA DI GENERE: COSA SAPERE E COME ORIENTARSI

Spesso non immaginiamo che operazioni apparentemente semplici, come barrare una casella su un modulo di dati anagrafici che richieda di indicare il proprio genere, possano causare in alcune persone imbarazzo e senso di esclusione. È quello che invece succede talvolta per i soggetti identificati come *transgender*, termine non specifico che può includere individui non-binari o di genere incerto.

La dimensione della popolazione *transgender* in Italia, come nel resto del mondo, non è ben nota. Le stime, ad oggi, suggeriscono una **prevalenza mondiale intorno allo 0.4-1.3%**. Le persone *transgender*, pur condividendo molte delle esigenze sanitarie della popolazione generale, possono avere peculiari necessità specialistiche in materia di assistenza sanitaria, come la terapia ormonale e/o la chirurgia di adeguamento di genere, oltre alla necessità di essere incluse in mirati programmi di *screening*, atti a evidenziare eventuali patologie correlate sia al sesso di origine, sia alla terapia ormonale di adeguamento.

### Cosa è già noto

In letteratura sono disponibili studi sugli effetti della terapia ormonale, sia virilizzante che femminilizzante, sui risultati degli esami di laboratorio a breve termine, ma non esistono dati certi sull'appropriatezza degli intervalli di riferimento utilizzati nelle risposte e quanto affidabili siano nella prognosi degli effetti a lungo termine.

### Cosa non si sa

Non esistono chiare indicazioni su come interpretare le variazioni di parametri fisiopatologici che non risentono direttamente di una terapia ormonale, ma che si definiscono durante lo sviluppo puberale, e se questi dati debbano continuare a essere interpretati sulla base degli intervalli di riferimento del sesso assegnato alla nascita, anche dopo mesi di terapia femminilizzante o virilizzante. Gli attuali sistemi informativi dei laboratori e degli ospedali non sono in grado di modulare le risposte in modo da rispettare le differenti esigenze di ogni transizione in tutte le sue differenti fasi, e questo è motivo di *stress* psicologico anche significativo in soggetti di per sé esposti a notevole fragilità.

Questo studio australiano (1) vuole porre la questione della gestione delle informazioni e della registrazione dei parametri di laboratorio e l'impatto che possa avere sia sulla più efficace e sicura condotta della transizione, sia sugli aspetti psicologici che inevitabilmente accompagnano questo processo così complesso e così poco standardizzabile. Con l'ausilio di alcuni casi clinici, gli autori vogliono **verificare**:

- se le indicazioni delle linee guida, che raccomandano di tarare gli **intervalli di riferimento** per chi richiede virilizzazione o femminilizzazione completa **utilizzando i limiti del genere affermato**, siano fondate su evidenze ulteriori rispetto alla opinione degli esperti (come avviene oggi);
- **l'impatto di terapie estrogeniche e androgeniche sui parametri di laboratorio** che riflettono la funzionalità renale, il metabolismo del ferro, le sindromi coronariche acute.

È noto che le concentrazioni di testosterone nei soggetti considerati femmine alla nascita aumentano rapidamente dopo 3 mesi di somministrazione, raggiungendo livelli in grado di modificare i valori di creatinemia, mentre i livelli di estradiolo diminuiscono molto più lentamente. I dati di prevalenza indicano che, dopo almeno 6 mesi di terapia, le concentrazioni di estradiolo oscillano tra 211 e 400 pmol/L e quelle di testosterone tra 2 e 4 nmol/L: a queste concentrazioni si ottengono spostamenti della massa magra, con ricadute sulla concentrazione della **creatinina**.

In certe situazioni (diagnostica per immagini con mdc) è indispensabile conoscere la funzionalità renale (creatinina e filtrato glomerulare). Il laboratorio non riesce a fornire la stima del **filtrato glomerulare** (eGFR) se in accettazione non viene indicato il sesso del paziente. Come è noto, infatti, la formula per calcolare eGFR (MDRD o CKD-EPI) si basa sulla concentrazione di creatinemia e sulla conoscenza di età, genere ed etnia del paziente. Tipicamente (2), i soggetti presunti maschi alla nascita hanno valori di creatinina più alti in relazione alla massa muscolare. Se fossero forniti al laboratorio i dati corretti, si potrebbero ottenere risultati correlabili agli intervalli di riferimento appropriati per il soggetto studiato.



Inoltre, la presenza di testosterone cambia anche i **parametri ematopoietici** di laboratorio. Gli effetti di terapie con estradiolo e anti-androgeni sul sistema ematopoietico non sono ancora ben conosciuti, mentre invece sono noti gli effetti anabolizzanti del testosterone. L'ematocrito si posiziona all'interno dell'intervallo di riferimento per il sesso affermato dopo 3 mesi di terapia ormonale. In relazione all'aumento di rischio per malattie cardiovascolari in soggetti con ematocrito alto, si suggerisce di adottare gli intervalli di riferimento per il sesso affermato, anche se gli effetti a lungo termine non sono ancora noti.

Altro marcatore (3) che può variare in corso di terapia di transizione è la **troponina** ad alta sensibilità (intervallo di riferimento — IR — per donna < 16 ng/L, per uomo < 26 ng/L). La troponina è rilasciata dai miocardiociti danneggiati ed è il più importante biomarcatore per l'infarto acuto del miocardio. L'*International Federation of Clinical Chemistry* ha stabilito che il 99° percentile dei soggetti identificati come maschi è leggermente più alto di quello per le donne, presumibilmente a causa delle maggiori dimensioni del cuore. Non esistono studi che misurino gli effetti di una terapia virilizzante sulla massa miocardica, né evidenze che suggeriscano di utilizzare intervalli di riferimento specifici per soggetti in transizione e pertanto è meglio affidarsi alla storia clinica, all'ECG e alla cinetica delle concentrazioni di troponina.

### Commento

L'articolo è interessante, in quanto cerca di definire i limiti attuali della capacità di un sistema sanitario nel gestire l'identità di genere, al fine di migliorare l'assistenza e la qualità di vita dei pazienti *transgender*.

Da circa un decennio (4) le organizzazioni del settore, tra cui la *World Professional Association for Transgender Health*, hanno formulato precise raccomandazioni, tra cui quelle di aggiungere ai moduli per la raccolta dei dati anagrafici dei campi in cui indicare nome, pronomi e identità di genere preferito/affermato, da utilizzare per evitare equivoci sul genere del paziente assistito. I vari programmi e le cartelle elettroniche dovrebbero essere quindi aggiornati per registrare l'identità di genere. Finché questo requisito non verrà istituzionalizzato, si continueranno a perdere informazioni preziose sull'identità di genere, ostacolando fortemente la ricerca e una migliore conoscenza in questo campo.

Non si è invece ancora affrontato il tema della disponibilità, in un futuro non tanto lontano, di intervalli di riferimento affidabili per pazienti *transgender*. Nonostante alcuni recenti progressi, c'è ancora molto lavoro da fare e molti ostacoli da superare nelle nostre *routine* cliniche e negli ospedali. Ai clinici servirebbe per esempio avere a disposizione un *range* di riferimento per la prolattinemia in soggetti in terapia estrogenica e con anti-androgeni (ciproterone/spironolattone), per evitare di sopravvalutare aumenti di lieve entità, che non hanno alcun significato clinico.

### Conclusioni

Dal momento che le variazioni nella composizione corporea e i **parametri di laboratorio** che le riflettono iniziano a manifestarsi **3 mesi dopo l'inizio della terapia ormonale**, si suggerisce di **utilizzare gli IR del genere affermato** per tutti gli analiti, tranne quelli dipendenti dalle dimensioni dell'organo che li riflette, per i quali si suggerisce di riferirsi agli intervalli del genere presunto alla nascita.

### Bibliografia

1. Cheung AS, Lim HY, Cook T, et al. Approach to interpreting common laboratory pathology tests in transgender individuals. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 893-901](#).
2. Hannemann A, Friedrich N, Dittmann K, et al. Age- and sex-specific reference limits for creatinine, cystatin C and the estimated glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* [2011, 50: 919-26](#).
3. Eggers KM, Lindahl B. Impact of sex on cardiac troponin concentrations - A critical appraisal. *Clin Chem* [2017, 63: 1457-64](#).
4. Irwig MS. Which reference range should we use for transgender and gender diverse patients? *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e1479-80](#).
5. Rosen HN, Hamnvik OR, Jaisamrarn U, et al. Bone densitometry in transgender and gender non-conforming (TGNC) Individuals: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* [2019, 22: 544-53](#).
6. Adel K, Ceriotti F, Nieuwesteeg M. Reference information for the clinical laboratory. In *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier 2018.