

## Una questione di...genere

Milena è una persona assegnata al genere maschile alla nascita (AMAB) con incongruenza di genere e che, in seguito a valutazione psicologica, risponde ai criteri DSM-5 per Disforia di Genere. Desidera effettuare una terapia ormonale di affermazione di genere, con richiesta di femminilizzazione e de-mascolinizzazione completa.

Milena ha 42 anni, fuma 3 sigarette al giorno da quando aveva 17 anni, non beve alcolici, va in palestra 4 volte a settimana. Ha effettuato una terapia con estrogeni auto-prescritta e assunta in maniera discontinua dai 25 ai 35 anni.

Presenta familiarità cardiovascolare (il padre è affetto da cardiopatia ischemica), ma nega familiarità per diabete mellito, ipertensione arteriosa, endocrinopatie, tromboembolismo venoso, tumori ormono-dipendenti.

In anamnesi remota riporta un pregresso intervento per varicocele sinistro all'età di 21 anni. Riporta anche una severa fobia per gli aghi (con ansia, tremori e spesso sincope vagale all'atto di iniezioni o venipuntura) per cui ha effettuato anche un percorso di psicoterapia con scarso beneficio soggettivo.

Porta in visione una DEXA (aprile 2022): Z-score femore collo -1.8 SD, femore in toto -1.3 SD; L1-L4 -1.5 SD.

Esami ematochimici (marzo 2022, nessuna terapia farmacologica in atto): Hb 14.3 g/dl, Hct 44%, AST 25, ALT 20, glicemia 84 mg/dl, HbA1c 34 mmol/mol, Colesterolo totale 178 mg/dl, HDL 55 mg/dl, Trigliceridi 89 mg/dl, LDL 105 mg/dl, Estradiolo 20 pg/ml (vn : 10-40), Testosterone 18 nmol/l (vn : 11.2-32.6), LH 5 U/l (vn 1.3-9), FSH 9 U/l (vn 1.5-12.4), Prolattina 12 ng/ml (vn 5-15), calcemia 9.0 mg/dl, fosfatemia 3.4 mg/dl, 25OHVITD 34.0 ng/ml.

All'esame obiettivo: PA 120/75 mmHg, Peso 70 kg, Altezza 175 cm, BMI 22.8 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 85 cm.

**Qual è tra le seguenti la terapia ormonale ottimale da proporre a Milena?**

- 1) *Etinilestradiolo 0.35 mg/die + ciproterone acetato (CPA) 50 mg/die*
- 2) *Estradiolo valerato 4 mg/die+ CPA 50 mg/die*
- 3) *Estradiolo gel 2 mg/die+ CPA 10 mg/die*
- 4) *Estradiolo gel 2 mg/die+ spironolattone 100 mg/die*

La risposta esatta è la n°3

Estradiolo gel 2 mg/die+ CPA 10 mg/die

Perché:

Milena desidera una terapia ormonale finalizzata alla completa femminilizzazione e de-mascolinizzazione (aumento del volume mammario, riduzione delle erezioni spontanee e durante l'eccitamento sessuale, riduzione della peluria corporea e della oleosità della cute, aumento della massa grassa con redistribuzione ginoide, riduzione della massa magra); pertanto, è indicato proporre un trattamento a base di estrogeni e antiandrogeni, con l'obiettivo di mantenere estradiolo e testosterone a livelli ematici corrispondenti a quelli di persone assegnate al genere femminile alla nascita (AFAB) in età fertile (100–200 pg/mL e 50 ng/dL, rispettivamente).

L'utilizzo dell'etinilestradiolo non è raccomandato perché associato a un maggior rischio tromboembolico nelle persone AMAB (risposta 1 errata). Devono invece essere utilizzati estrogeni naturali, in particolare 17beta-estradiolo in formulazione orale (2-6 mg al giorno), o transdermica (estradiolo cerotto 25–100 mcg/24 h da cambiare una o due volte a settimana; estradiolo emidrato gel transdermico, 1.5–3 mg/die).

Le preparazioni transdermiche non sono soggette al metabolismo di primo passaggio epatico; pertanto, non hanno alcun effetto di incremento dei fattori pro-trombotici. Sulla base di ciò, è suggerito il loro utilizzo nei casi in cui il rischio tromboembolico è aumentato (età maggiore di 40 anni, fumo, obesità, epatopatia, DM2 con complicanze vascolari). Milena ha più di 40 anni e un'abitudine tabagica, pertanto la terapia ottimale include estrogeni transdermici (risposta 2 non corretta), a un dosaggio iniziale che verrà eventualmente aggiustato in base agli esami ematochimici e alla soddisfazione di Milena riguardo gli effetti femminilizzanti (è opportuno precisare che una terapia con estradiolo cerotto transdermico sarebbe altrettanto indicata).

Riguardo alla terapia de-mascolinizante, esistono diverse opzioni disponibili: il CPA (ciproterone acetato) è il farmaco largamente più utilizzato, tradizionalmente al dosaggio di 50 mg/die. Tale dosaggio è però associato ad un maggior rischio di epatopatia, iperprolattinemia e anche all'insorgenza di meningiomi multifocali. Un recente studio ha dimostrato che un dosaggio di CPA 10 mg/die ha un effetto di soppressione androgenica non dissimile al dosaggio di 50 mg/die, con minori effetti collaterali. Pertanto, è opportuno iniziare la terapia con il CPA 10 mg/die (risposta 2 non corretta), modulando eventualmente il dosaggio in base agli esami ematochimici dell'utente e alla sua soddisfazione per la terapia in atto. Tra le alternative terapeutiche, gli analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) (leuprolide o triptorelina intramuscolo, 3.75 mg una iniezione ogni 28 giorni o 11.25 mg una iniezione ogni 3 mesi), sono un'efficace e sicura alternativa agli antiandrogeni; nel caso di Milena, tale terapia non è stata proposta a causa della sua fobia per gli aghi. Infine, lo spironolattone (100-200 mg/die) richiede un monitoraggio degli elettroliti plasmatici e non è generalmente utilizzato in caso di disponibilità di altre alternative terapeutiche (risposta 4 non corretta); potrebbe risultare una valida alternativa nel caso in cui possa essere utilizzato come farmaco ipotensivo in caso di utente ipertesa.

## Bibliografia di riferimento

1. Fisher, A. D., Senofonte, G., Cocchetti, C., Guercio, G., Lingiardi, V., Meriggiola, M. C., Mosconi, M., Motta, G., Ristori, J., Speranza, A. M., Pierdominici, M., Maggi, M., Corona, G., & Lombardo, F. (2022). SIGIS-SIAMS-SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *Journal of endocrinological investigation*, 45(3), 657–673.
2. Kuijpers SME, Wiepjes CM, Conemans EB, Fisher AD, T'Sjoen G, den Heijer M. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results from the ENIGI Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e3936-e3945.
3. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC, Fisher AD, Nieder TO, Özer M, Motmans J. European Society for Sexual Medicine Position Statement "Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, With Attention for Sexual Function and Satisfaction". *J Sex Med*. 2020; 17:570-584
4. Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L., Hannema, S. E., Meyer, W. J., Murad, M. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102 (11), 3869–3903.
5. Coleman, E, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *International journal of transgenderism*, 2012, 13.4: 165-232.

Autori

Alessia Romani

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, SOD Andrologia, Endocrinologia femminile,

Incongruenza di Genere

[alessia.romani@unifi.it](mailto:alessia.romani@unifi.it)