



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

Roma, 10/04/2018

Alla cortese attenzione  
Prof. Lorenzo d'Avack  
Presidente Comitato Nazionale per la Bioetica  
[comitatonazbioetica@pec.governo.it](mailto:comitatonazbioetica@pec.governo.it)

**OGGETTO: Richiesta di parere sul farmaco triptorelina per il trattamento dei pazienti adolescenti affetti da Disforia di Genere.**

Egregio Presidente,

sono a richiederLe il parere del Comitato Nazionale per la Bioetica, da Lei presieduto, in merito all'eticità sul possibile utilizzo del farmaco triptorelina per il trattamento di pazienti adolescenti affetti da Disforia di Genere.

La Disforia di Genere si verifica in presenza di una incongruenza tra l'identità di genere di un soggetto, sia bambino che adolescente, e il genere biologico. Quando si verifica nell'adolescenza, la Disforia di Genere può essere associata a patologie psichiatriche, disturbi dell'emotività e del comportamento con ricorso ad abuso di sostanze, autolesionismo ed elevata incidenza di suicidi. Al fine di prolungare la fase di diagnosi e confermare la stabilità della patologia, le società scientifiche - Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Società Italiana di Medicina della Sessualità e Andrologia (SIAMS), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), Osservatorio Nazionale Identità di Genere (ONIG) - hanno richiesto ad AIFA la possibilità dell'utilizzo in somministrazione continua del farmaco a base di triptorelina (analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine), per sospendere lo sviluppo puberale del soggetto.

A tal riguardo, le suddette società scientifiche hanno presentato una relazione di carattere scientifico (in allegato) che include riferimenti a studi clinici e Linee Guida internazionali sull'uso della triptorelina.

Si resta a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti in merito.

In attesa del Suo riscontro, l'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Presidenza del Consiglio dei Ministri  
CNB 0000064 A-4.2.15.9.6  
del 10/04/2018



19515817

Il Direttore Generale  
Mario Melazzini

La presente richiesta è stata sottoscritta dalla Società Italiana di Endocrinologia (SIE), dalla Società Italiana di Medicina della Sessualità e Andrologia (SIAMS), dalla Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e dall' Osservatorio Nazionale Identità di Genere (ONIG).

### **1) Relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica.**

La Disforia di Genere (DG) in adolescenza è una categoria diagnostica descritta nel DSM 5 (APA, 2013) 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 (oppure in giovani adolescenti, le caratteristiche sessuali secondarie attese) ;
  2. Un forte desiderio di liberarsi delle proprie caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie a causa di una marcata incongruenza con il genere esperito/espresso di un individuo (oppure, nei giovani adolescenti, un 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 tipici 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.

La DG può avere un esordio precoce, già in età prescolare e ha esiti clinici variabili (Korte et al., 2008). La DG in infanzia non necessariamente evolve in una DG in età adolescenziale o adulta, ma prevede un'ampia possibilità di esiti di sviluppo (Ristori & Steensma, 2016). Il tasso di persistenza della DG dall'età infantile all'età adolescenziale è compreso tra il 12 e il 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 nella fase iniziale della pubertà, raramente desiste e, conseguentemente, quasi tutti i soggetti con DG in adolescenza riportano 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, maggior rischio di abuso di sostanze, autolesionismo e più alto tasso suicidario (Wallien et al., 2010; Spack, 2013; Skagerberg et al., 2013; Dèttore, 2005). Inoltre, è stata riportata una maggior co-occorrenza di problematiche psichiatriche (in particolare internalizzanti) nei soggetti con DG in età evolutiva rispetto ai pari della popolazione generale (de Vries e Cohen-Kettenis, 2012). In particolare, sono riportati elevati tassi di depressione, ansia, insoddisfazione dell'immagine corporea, bassa autostima e sintomi dissociativi (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 abbandono scolastico precoce nel 42.9% degli adolescenti afferenti a centri dedicati per 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 lo stigma, l'isolamento sociale, l'emarginazione, il bullismo, ma anche la presenza di 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). In accordo, un successivo studio di Khatchadourian e Coll. (2014) conferma 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. La presenza di livelli significativamente maggiori di distress psicologico e di un incrementato rischio suicidario negli adolescenti con DG 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). Questo dato conferma la posizione di altri autori (Houk e Lee, 2006; Moller 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).

Sulla base di quanto sopra descritto, appare cruciale intervenire precocemente, con l'obiettivo di risparmiare all'adolescente con DG la forte sofferenza sperimentata. Per quanto il supporto psicologico possa essere di aiuto, creando uno spazio di ascolto, non risulta sufficiente nel risolvere la profonda sofferenza in casi di intensa DG, ovvero quando il disagio sperimentato è secondario alle ineluttabili modificazioni corporee puberali. In questi casi, oltre al supporto psicologico, è cruciale prevenire i cambiamenti corporei che scatenano l'acuirsi della sofferenza. In particolare, **la sospensione della pubertà con l'ausilio degli analoghi del GnRH sembra essere l'unico strumento efficace a tal fine, non esistendo alcuna valida alternativa terapeutica.**

Tra gli analoghi del GnRH, triptorelina ha approvazione in campo pediatrico per il trattamento della pubertà precoce. L'efficacia degli analoghi del GnRH nel sospendere lo sviluppo puberale è ampiamente dimostrata in popolazione pediatrica, così come sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in soggetti trattati per pubertà precoce (Carel et al., 2009). Risulta quindi verosimile che l'impiego del farmaco nell'indicazione della soppressione della funzione gonadica nella DG presenti un analogo profilo di sicurezza, essendo destinato a soggetti di età sovrapponibile sulla base di un analogo razionale farmacologico.

## **2) Razionale e dati clinici a supporto del trattamento proposto;**

### *Razionale*

L'evidenza clinica dell'efficacia dell'intervento medico precoce nella DG, nonché l'urgenza di offrire un supporto standardizzato hanno reso necessario la stesura di raccomandazioni internazionali da parte delle principali società scientifiche dedicate.

In particolare, l'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) hanno sottoscritto nel 2009 e successivamente aggiornato nel settembre 2017 delle Linee Guida internazionali per la presa in carico degli adolescenti con DG (Hembree et al., 2009; Hembree et al., 2017). Gli autori, in particolare, raccomandano un "Approccio Combinato" in cui l'adolescente che si presenti all'attenzione medica per una presunta DG abbia a disposizione un team multidisciplinare e specializzato in tematiche di DG in Età Evolutiva. Tale approccio prevede innanzitutto che i soggetti che richiedono aiuto prima della pubertà siano sottoposti alle procedure psicodiagnostiche per la valutazione della DG con un esperto in salute mentale specializzato sia in tematiche di età evolutiva sia di DG. In particolare, l'iter psicodiagnostico prevede la valutazione e l'approfondimento sia degli aspetti specifici legati alla DG sia della presenza di sintomi depressivi, ansiosi, l'insoddisfazione corporea, il funzionamento psicologico globale e il repertorio comportamentale.

In caso di persistenza della DG a pubertà iniziata, tali Linee Guida **raccomandano la sospensione della pubertà con l'ausilio degli analoghi del GnRH**, quando l'adolescente mostri i primi cambiamenti fisici puberali (ma non prima dello stadio Tanner 2-3).

I benefici che si ottengono posticipando la pubertà negli adolescenti con DG includono:

- (i) una riduzione immediata della sofferenza legata ai cambiamenti fisici indotti dalla pubertà (così da permettere al soggetto di esplorare con maggior serenità la propria identità di genere e la DG);
- (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) prevenzione 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 sesso desiderato (maschile);
- (iv) la totale reversibilità del trattamento: la terapia con analoghi del GnRH 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 medica di genere, la terapia con analoghi può essere sospesa e lo sviluppo puberale riprende nella direzione del sesso biologico
- (v) evitare che gli adolescenti ricorrano all'auto-somministrazione di ormoni recuperabili attraverso vie alternative a rischio (come per esempio internet), pertanto non sotto controllo specialistico.
- (vi) ottenere, una volta raggiunta l'età adulta, delle caratteristiche fisiche complessivamente più congruenti con la propria identità di genere;

Nel corso della terapia con gli analoghi del GnRH gli adolescenti devono essere seguiti dall'esperto in salute mentale e dall'endocrinologo di riferimento, al fine di effettuare le opportune valutazioni psicologiche e metaboliche.

Inoltre, anche la World Professional Association for Transgender Health nell'ultima versione degli Standard di Cura (WPATH; Coleman et al. 2012, enfatizza l'importanza della soppressione della pubertà, in quanto:

- 1) fornisce agli adolescenti più tempo per esplorare la propria identità di genere;
- 2) facilita la successiva eventuale transizione, riducendo la necessità di interventi medici e chirurgici in quanto previene lo sviluppo di caratteristiche sessuali non congruenti con l'identità di genere.

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 GnRH per sospendere la pubertà in

soggetti con DG in età evolutiva (Byne et al., 2012). Inoltre, sottolineano come gli adolescenti con DG presentano 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 GnRH deve essere considerata innanzitutto nell'interesse dell'adolescente, in particolare se si prendono in considerazione tutti i suoi benefici nell'insieme, inclusi la riduzione di psicopatologie associate, del rischio di autolesionismo e suicidio e l'auto-somministrazione di sostanze ad azione ormonale i 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 GnRH in adolescenti con DG.

Di non minore importanza sono infine le raccomandazioni sottoscritte dalle principali Società Scientifiche dedicate in campo nazionale, quali la Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP), la Società Italiana di Endocrinologia (SIE), la Società di Medicina della Sessualità e Andrologia (SIAMS) e l'Osservatore Nazionale Identità di Genere (ONIG) (Fisher et al., 2014).

### *Studi clinici a supporto del trattamento proposto*

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 GnRH 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) e 22 anni (metoidioplastica). 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 le 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. Questo primo report sugli effetti a lungo termine degli analoghi del GnRH suggerisce effetti negativi limitati e supporta tale opzione terapeutica come strumento nella diagnosi e trattamento di adolescenti con DG (Cohen-Kettenis et al., 2011).

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  $13.6 \pm 1.8$  anni) eleggibili alla sospensione puberale tra il 2000 e i 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 GnRH) e, successivamente, a T1 (prima dell'inizio degli ormoni cross-sex). Da tale studio è emerso che il trattamento con gli analoghi era efficace nell'indurre un miglioramento significativo nel funzionamento psicologico generale (valutato con l'ausilio della Children's Global Assessment Scale, CGAS; T0-T1:  $F=8.76$  (1,39),  $p=0.005$ ), delle problematiche psicologiche globali (Youth-Self Report; T0-T1:  $F=16.24$  (1,52),  $p<0.001$ ) e dei sintomi depressivi (Beck Depression Inventory; T0-T1:  $F=9.28$  (1,39),  $p=0.004$ ). 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) cui è stato applicato il protocollo di intervento precoce. In particolare, è stato valutato il funzionamento psicologico generale (GD, 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 GnRH (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 prevedeva il trattamento con analoghi del GnRH, il funzionamento psicologico migliori (CGAS; T0-T2:  $p < 0.001$ ) e i livelli di DG (Utrecht Gender Dysphoria Scale), di insoddisfazione corporea (Body Image Scale) e le problematiche psicologiche (Youth Self Report) diminuiscono (T0-T2;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.005$ , rispettivamente). 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 GnRH 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;  $57.7 \pm 12.3$ ) 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:  $60.7 \pm 12.5$ ,  $p < 0.001$ ). Tuttavia, il sottogruppo ( $n=60$ ) che aveva successivamente ricevuto anche gli analoghi del GnRH mostrava un funzionamento psicologico significativamente migliore dopo 12 mesi di trattamento (CGAS score:  $67.4 \pm 13.9$ ) rispetto a coloro che non avevano ricevuto il suddetto trattamento medico ( $n=61$ , CGAS score:  $60.9 \pm 12.2$ ,  $p = 0.001$ ).

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 presentare un quadro psicologico meno compromesso grazie a una presa in carico precoce.

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

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, seguito da terapia ormonale cross-sex, in associazione con presa in carico psicologica, sia un intervento che appare sicuro in casi attentamente selezionati di adolescenti con DG. In particolare, il 32% degli adolescenti in questione è stato trattato con analoghi del GnRH (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 ripresentato 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. Gli autori inoltre riportano assenza di cambiamenti significativi nella densità ossea lombare, femorale e total body in corso di trattamento con analoghi del GnRH, ovvero una riduzione dello Z-score se confrontato con i valori di riferimento. Tuttavia, con il successivo trattamento con ormoni cross-sex per indurre la pubertà, si era osservata una significativa riduzione e normalizzazione dello Z-score. 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 successiva stabilizzazione (Delemarre e Cohen-Kettenis, 2006). In uno studio successivo, Klink et al., (2015) hanno valutato l'effetto della terapia con analoghi del GnRH 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 GnRH. 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 GnRH 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, durante la soppressione della pubertà, 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 la mattina. 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 GnRH. 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 dalla letteratura scientifica internazionale riguarda i possibili effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) del trattamento con gli analoghi del GnRH. 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 GnRH. Staphorsius et al. (2015) hanno realizzato uno studio su 40 adolescenti con DG, di cui 20 in terapia con analogo (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 e quelli non trattati, sia per le Male-to-female che per i Female-to-male. Le Male-to-Female trattate, rispetto ai Female-to-Male trattati con analoghi del GnRH avevano, inoltre, pattern di attivazione alla risonanza magnetica funzionale (fMRI) più simili ai controlli maschi. Da ciò consegue che il trattamento non induce 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 GnRH non risulta compromessa (De Sutter, 2007; Wierckx et al, 2012).

Inoltre, dalla pubblicazione delle linee guida della Endocrine Society molti autori hanno documentato la loro esperienza nel trattamento della GD in epoca adolescenziale, evidenziando come l'adesione alle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali siano parte della comune pratica clinica dei vari centri che si occupano della presa in carico della DG in età evolutiva.



In particolare, è stato riportato il trattamento di 97 pazienti al Boston Children's Hospital prima e dopo la creazione di un Gender Management Service multidisciplinare. In tale clinica i pazienti ricevono i trattamenti in conformità alle linee guida stilate dalla Endocrine Society. Dei pazienti che hanno iniziato la terapia medica, il 19.6%, una volta raggiunto lo stadio Tanner 2 o 3, è stato trattato con analoghi del GnRH per sospendere la pubertà e il 69.6% dei pazienti con stadio Tanner 4 o 5 hanno iniziato con la terapia ormonale cross-sex (Spack et al., 2012; Edwards-Leeper e Spack, 2012). Recentemente anche il gruppo australiano ha documentato a più riprese l'applicazione delle raccomandazioni internazionali nella clinica di Melbourne (Hewitt et al., 2012). In particolare Hewitt ha riportato come su un campione di 39 soggetti valutati per inquadramento della DG in età evolutiva, sette siano stati trattati con analoghi del GnRH ad una età compresa tra i 10 e i 16 anni di età; nessuno di tali pazienti ha mostrato ripensamenti circa il percorso. Tutti i soggetti sottoposti a terapia con analoghi hanno, infatti, successivamente intrapreso la terapia ormonale cross-sex per l'induzione della pubertà congruente con l'identità di genere.

Inoltre, come precedentemente accennato, Khatchadourian (2014) ha recentemente descritto la sua esperienza positiva nell'utilizzo degli analoghi del GnRH in un campione di 27 soggetti trattati tra il 1998 e il 2011.

A livello europeo, oltre ai precedentemente citati studi da parte del gruppo olandese, sono descritte le esperienze con l'uso degli analoghi del GnRH in adolescenti con DG nel contesto anglosassone e spagnolo rispettivamente su un campione (dati per gentile concessione Esteva I, in press Arch Sex Behav).

Inoltre, diversi professionisti operanti negli Stati Uniti esprimono la necessità di aderire alle Linee Guida internazionali sospendendo la pubertà negli adolescenti con GD. In particolare, Meyer (2012), operante nel Dipartimento di Psichiatria in Texas, sottolinea rispetto alla DG in età evolutiva l'emergenza di una nuova realtà pediatrica, sostenendo l'utilità degli analoghi 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 GnRH 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 PedNurs 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 GnRH sia in grado di migliorare gli outcomes 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 editorial (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 GnRH 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.

### **3) Descrizione piano terapeutico**

Denominazione farmaco: Triptorelina

Forma farmaceutica: sospensione iniettabile RP polvere + solvente

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'ormone liberatore delle gonadotropine.

Attualmente concedibile, limitamente a pazienti < 8 anni nelle bambine e < 10 anni nel bambino, in Fascia A con nota CUF 51 su piano terapeutico specialistico per pubertà precoce.

La triptorelina è un decapeptide sintetico analogo del GnRH naturale (ormone liberatore delle gonadotropine), la cui la 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 di ipogonadismo. È stata osservata, all'inizio del trattamento, una concomitante e transitoria elevazione dei livelli plasmatici di fosfatasi acida.

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. È stato indagato anche l'utilizzo in ulteriori condizioni cliniche pediatriche legate alla preservazione del target staturale, con aumento della statura finale in età adulta (bassa statura idiopatica/genetica, deficit di GH, iperplasia surrenalica congenita, ipotiroidismo primitivo grave). 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).

Infatti, in questa categoria di pazienti, la comparsa dei caratteri sessuali secondari conseguenti alla progressione puberale è senza dubbio fonte di disagio, con possibile impatto negativo sulle funzioni sociali, virando verso forme di comportamento oppositivo, con riduzione del tono dell'umore e/o disturbi d'ansia. Pertanto, la soppressione ormonale della pubertà rappresenterebbe un valido strumento per migliorare la qualità di vita di questi pazienti, in attesa della terapia ormonale cross-gender. Un altro aspetto rilevante a favore dell'utilizzo di questi farmaci, risiede nella reversibilità degli effetti alla sospensione del farmaco stesso. Un ulteriore aspetto legato all'utilizzo off-label del farmaco è il regime di non rimborsabilità per il SSN. Il non trascurabile peso economico della terapia grava esclusivamente sul paziente limitandone la possibilità di impiego.

#### CRITERI DI INCLUSIONE

- Stadio puberale secondo Tanner  $\geq 2-3$ , 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 secondo le normative attuali inerenti i soggetti minorenni

#### 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 aggiuntiva a circa due 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 secondo Tanner). La terapia appare in grado di causare la regressione delle prime manifestazioni di sviluppo puberale (atrofia del tessuto mammario già sviluppato, riduzione del volume testicolare). Teoricamente tale protocollo terapeutico può essere utilizzato anche negli adolescenti in fase tardiva di sviluppo puberale (Stadio 3 secondo Tanner) arrestandone l'avanzamento, ma le modificazioni corporee quali l'abbassamento del tono della voce, la distribuzione pilifera, lo sviluppo mammario potrebbero non regredire completamente. 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 (Rx mano non dominante) e la valutazione della densitometria ossea e della massa corporea tramite DEXA, da eseguire ogni 1-2 anni 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. La maggior parte degli studi presenti in letteratura ha interrotto la terapia di soppressione puberale a circa 16 anni di età, in corrispondenza dell'inizio della terapia ormonale cross-gender.

#### **4) Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale;**

Una stima accurata circa il numero di pazienti che presumiamo 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 massimo 90 ragazzi con DG.

#### **5) Stima di spesa**

##### **Attualmente in commercio:**

##### **Decapeptyl fl 3,75 mg+2 ml+1 Sir**

(trattamento della pubertà precoce, prima degli 8 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino)

**Classe A:** Rimborsabile dal SSN (gratuito o con ticket per il paziente) **Nota AIFA:** 51

Ricetta: Ricetta Ripetibile

Tipo: Etico

Info: Continuità terapeutica Ospedale-Territorio (Det. AIFA 29/10/2004 All. 2) Prescrivibile su Diagnosi e Piano Terapeutico, Prontuario terapeutico regionale, Distribuzione Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) per conto delle ASL

ATC:L02AE04 AIC:026999021

**Prezzo: 171,1 €**

Ditta: Ipsen Spa

14 somministrazioni il primo anno (13 nei successivi), prezzo stimato per anno di terapia 2395,40€ (primo anno), 2224,30€ (successivi)

### **Gonapeptyl depot Sir 3,75 mg+So**

(Trattamento della pubertà precoce centrale confermata (bambine di età inferiore a 9 anni, bambini di età inferiore a 10 anni).

**Classe A:** Rimborsabile dal SSN (gratuito o con ticket per il paziente) **Nota AIFA:** 51

**Ricetta:** Ricetta Ripetibile

**Tipo:** Etico

**Info:** Distribuzione Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) per conto delle ASL, Prontuario terapeutico regionale, Continuità terapeutica Ospedale-Territorio (Det. AIFA 29/10/2004 All. 2) Prescrivibile su Diagnosi e Piano terapeutico

ATC: L02AE04 AIC:035562014

**Prezzo:** 165,61

**Ditta:** Ferring Spa

14 somministrazioni il primo anno (13 nei successivi), prezzo stimato per anno di terapia 2318,54€ (primo anno), 2152,93€ (successivi)

### **6) Informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso (per l'indicazione proposta).**

Non sono ad oggi in corso sperimentazioni cliniche per l'indicazione proposta.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## **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.

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.

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.

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.

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*.

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.

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., 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., Lehmkühl, 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.
- 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.
- 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.