



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CLINICHE (MEDICINA CLINICA E
SPERIMENTALE)

CICLO XXXII

COORDINATORE Prof. Marco Matucci Cerinic

*Sex reassignment in gender identity disorder: From reconstructive surgery until recovery of
sexual power*

Settore Scientifico Disciplinare MED/24

Dottorando
Dott. ANDREA COCCI

Tutore
Prof. SERGIO SERNI

Coordinatore
Prof. Marco Matucci Cerinic

Anni 2016/2019

Sex reassignment in gender identity disorder: From reconstructive surgery until recovery of sexual power

Andrea Cocci

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
DEFINIZIONE	2
CENNI STORICI	2
EPIDEMIOLOGIA.....	3
IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE.....	3
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	7
<i>Fase diagnostica</i>	<i>8</i>
<i>Richiesta di riassegnazione ormonale</i>	<i>9</i>
<i>Richiesta di riassegnazione chirurgica di sesso.....</i>	<i>10</i>
<i>Follow-up</i>	<i>12</i>
ASPETTI ENDOCRINOLOGICI.....	12
<i>Terapia ormonale</i>	<i>13</i>
<i>Effetti della terapia ormonale</i>	<i>14</i>
<i>Effetti avversi/complicanze della terapia ormonale</i>	<i>15</i>
<i>Rischi dei farmaci anti-androgeni</i>	<i>17</i>
ASPETTI LEGALI	18
ASPETTI CHIRURGICI.....	19
L'INTERVENTO DI RIASSEGNAZIONE CHIRURGICA DEL SESSO	19
<i>Castrazione</i>	
<i>Asportazione dei corpi cavernosi e dell'uretra spongiosa</i>	
<i>Preparazione del moncone uretrale e uretrostomia</i>	
<i>Creazione della neovagina</i>	
<i>Formazione delle grandi labbra</i>	
<i>Creazione di un neoclitoride dotato di sensibilità e del cappuccio clitorideo</i>	

DESCRIZIONE INTERVENTO SECONDO LA NOSTRA ESPERIENZA

RISULTATI FUNZIONALI E LEARNING CURVE DELLA VAGINOPLASTICA.....	30
SCOPO.....	30
MATERIALI E METODI	30
RISULTATI	32
<i>Il “fattore” paziente</i>	<i>33</i>
<i>Il peso dell’esperienza chirurgica.....</i>	<i>35</i>
DISCUSSIONE	38
CONCLUSIONI.....	39
AMBITI DI RICERCA	
STUDIO URODINAMICO	40
<i>INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO</i>	<i>40</i>
<i>MATERIALI E METODI</i>	<i>41</i>
<i>RISULTATI.....</i>	<i>42</i>
<i>INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI.....</i>	<i>44</i>
<i>CONCLUSIONI</i>	<i>45</i>
<i>BIBLIOGRAFIA ARTICOLO</i>	<i>54</i>
BIBLIOGRAFIA.....	55

Introduzione

Definizione

La Disforia di Genere, è una condizione caratterizzata da una forte e persistente identificazione nel sesso opposto a quello biologico o comunque a quello assegnato anagraficamente alla nascita, situazione drammatica che può portare alla disperazione chi ne è affetto. Viene definito Female to Male (FtoM) il paziente orientato in senso gino-androico e Male to Female (MtoF) la paziente orientata in senso andro-ginoico ^[1]. Non tutti i transessuali presentano Disforia di Genere ^[2]. Risulta inoltre opportuna la differenziazione fra Non-Conformità di Genere e Disforia di Genere. Per Non-Conformità di Genere si intende infatti il livello fino al quale l’identità di genere o il ruolo di genere o l’espressione di genere si differenzia dalle norme culturali comuni per una persona di un determinato sesso ^[2] mentre per Disforia di Genere si intende invece il malessere o lo stress provocato in una persona dal sentire la propria identità di genere diversa dal sesso assegnatogli alla nascita (ed il ruolo associato a quel sesso e/o a quelle caratteristiche sessuali primarie o secondarie) ^[3].

Cenni storici

L'ambiguità sessuale ha da sempre interessato l'uomo, rivestendo nelle varie epoche significati assai diversi secondo il mutare della cultura, dei principi morali e di etica religiosa. Ispiratrice di credenze, di favole mitologiche, di opere d'arte squisite e di versi appassionati, è in seguito presa in considerazione da filosofi, naturalisti, giuristi e, in tempi moderni, da endocrinologi, sessuologi, psicologi, chirurghi. Ciò nonostante, il concetto di ermafroditismo, pseudoermafroditismo e omosessualità si sono a lungo confusi con quello di transessualismo.

Per lungo tempo, tra la fine dell'800 e i primi decenni del '900, la persona transessuale veniva sottoposta a tentativi di "guarigione", sia attraverso la psicoterapia, sia attraverso la somministrazione di ormoni del proprio sesso genetico. Tali tentativi furono fallimentari e determinarono un numero elevato di suicidi fra le persone transessuali che subivano tali trattamenti. Ci si rese quindi conto che, non essendo possibile nel transessuale adeguare il sesso psichico a quello corporeo, l'unica possibilità per risolvere questa drammatica situazione era quella di adeguare il sesso corporeo a quello psichico. Il primo caso eclatante di transessualismo trattato chirurgicamente, nel 1952, fu quello della danese Christine Jorgensen, nata nel 1926 come George William Jorgensen, Jr., divenuta celebre come una delle prime persone al mondo ad essersi sottoposta al cambio di sesso da uomo a donna; la Jorgensen girò nei campus universitari e in altri luoghi per parlare della sua esperienza e si fece prima portavoce dei diritti dei transessuali. Ma fu il libro "The transsexual phenomenon", del Dott. Harry Benjamin, pubblicato nel 1966, ad accendere i riflettori sul problema del transessualismo e a sottolineare che si tratta dell'unica patologia classificata come psichiatrica ad essere curata attraverso terapie ormonali e chirurgiche^[4].

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici inerenti sono numerosi e spesso disomogenei, per le variabili dipendenti dall'area geografica, oggetto dello studio, dal momento dell'osservazione e dai criteri adottati. Attualmente sono in corso studi più approfonditi ed estesi in ambito internazionale per definire accuratamente l'entità del problema. Si ritiene, con buona approssimazione, che da 1 su 10.000 a 1 su 30.000 nati maschi e da 1 su 30.000 a 1 su 100.000 nati femmine, nella popolazione caucasica, siano dei transessuali primari. Per quanto attiene all'età, il picco di massima incidenza si colloca tra i 25 e i 30 anni per i maschi e fra i 20 e i 25 anni per le femmine. L'età media alla diagnosi sarebbe intorno ai 30-33 anni^[5].

Ipotesi eziopatogenetiche

La Disforia di Genere risulta essere ancora una patologia dalle cause per lo più sconosciute. Grandi interessi gravitano attorno ad una realistica teoria che possa giustificare tale disturbo, ma, ancora oggi, non ne esiste una esaustiva e completa. Una grande spinta agli studi in questo campo è fornita da molti scienziati, psicologi, psichiatri, medici di diversa formazione, ma soprattutto dalla comunità

dei transessuali e dalle associazioni che da molti anni si occupano di transessualismo. L'elaborazione di una teoria che spieghi le basi fisiopatologiche di tale disturbo contribuirebbe sicuramente al restituire dignità ad una minoranza di persone, per le quali, ad oggi, la quotidianità appare ricca di difficoltà. Le teorie psicologiche tentano di spiegare il transessualismo tramite diversi fattori psicologici, fra cui dinamiche familiari alterate^[6], esperienze traumatiche nell'infanzia e alterazioni della normale sessualità^[7]. Le prime teorie sul transessualismo risalgono alla prima metà del '900. Uno dei primi ad interessarsi del problema fu D. Cauldwell (psichiatra e psicosessuologo), il quale sosteneva che il transessualismo non fosse altro che un disturbo esclusivamente psicologico, indotto da vari fattori psicosociali. Secondo questa teoria appare del tutto normale nell'infanzia un desiderio di appartenenza al sesso opposto, per le donne, dovuta ad un senso di invidia verso il pene, per gli uomini, per la grande ammirazione che si prova verso la propria madre. La "distorsione" mentale che induce in un individuo, dice Cauldwell, il desiderio della castrazione o comunque della distruzione del proprio sesso fenotipico sono varie. Tenta quindi di dare una spiegazione per lo più psicologica, dicendo che in un normale sviluppo della sessualità, l'individuo maschio durante l'adolescenza, se possiede una "buona sessualità" e se ha avuto normali esperienze, svilupperà la sua normale mascolinità, sia fisica che mentale, anche nel caso in cui vi sia una madre troppo apprensiva. Nel caso in cui invece vi siano delle basi genetiche ereditarie alterate e un sistema gonadico debole, allora solo in questo caso l'eccessiva presenza della madre impedirà all'adolescente di sviluppare le sue normali potenzialità sessuali, evolvendo verso un quadro psico-patologico. Tale quadro è caratterizzato dalla distorta idea di sottoporsi ad un intervento chirurgico per ottenere un cambiamento di sesso e diventare donne: tali uomini che sono indifferenti verso le proprie gonadi sono definiti "near-men". Risulta quindi evidente come per Cauldwell la base del transessualismo sia in parte predeterminata geneticamente, in parte contribuiscano diversi fattori psicosociali, primi fra cui il ruolo della madre^[6]. Ulteriore contributo alla teoria psicologica fu dato da Harry Benjamin, il quale disse: "Il nostro corredo genetico e endocrino sono il substrato, il quale può essere non funzionante o fertile, su cui situazioni sbagliate e traumi psicologici possono crescere e creare un conflitto tale da indurre un disturbo come il transessualismo"; tale teoria pone l'attenzione sui "traumi" subiti durante l'infanzia e l'adolescenza. La base su cui si fondano le teorie psicologiche è quindi il concetto che l'identità di genere è modificabile e dipende, in parte dalle basi genetiche dell'individuo, in parte da un vasto numero di varianti psicologiche che lo influenzano durante il suo sviluppo sessuale^[7]. Contro tali teorie viene spesso citato il caso clinico di David Reimer che, vittima di un incidente che lo portò a mutilazione dei suoi genitali nella sua infanzia, fu fatto quindi crescere come una ragazza durante la sua infanzia e la sua adolescenza. Tale tentativo fallì pienamente; ciò dimostrerebbe come il senso di appartenenza al genere sia predeterminato e immutabile. Negli anni '90 grande voce ebbero le teorie sulla sessualità di Ray Blanchard, basate sui precedenti studi di Freund; questi studiosi parlano di due tipi di transessuali, quelli omosessuali e quelli definiti "autogynephilic", ovvero attratti dall'immagine di sé come donne, i quali possono poi essere eterosessuali, bisessuali e analloerotici. Lo studio portato avanti da Blanchard mette in evidenza come ci sia quindi una duplice motivazione al cambiamento della propria identità di genere e come il gruppo non-omosessuale sia maggiormente attratto dal cambiamento della propria identità sessuale. Tale teoria è ad oggi ampiamente criticata, da molti scienziati, i quali criticano i metodi dello studio, e soprattutto dalla comunità transessuale che ha fortemente respinto tale teoria^[8]. Ad oggi gli studi che hanno evidenziato una componente genetica nella Disforia di Genere sono in grande aumento e stanno sovrastando le ormai obsolete teorie psicologiche. I primi studi che hanno evidenziato una correlazione genetica con tale disturbo risalgono agli anni '90 dall'equipe di Bailey e Bell, basati sullo studio di fratelli gemelli monozigoti e dizigoti; ma il primo studio non retrospettivo sull'ereditabilità della Disforia di Genere in adolescenti gemelli risale al 2002 (Coolidge et al.)^[9]. Tale studio esaminava la prevalenza della Disforia di Genere, diagnosticato secondo i parametri definiti dal DSM-IV, e delle

comorbidità psichiatriche (ansia e depressione) in una larga corte di gemelli, bambini e adolescenti. Ai familiari veniva sottoposto un test contenente fra gli altri una scala di valutazione della Disforia di Genere. Si trovava quindi una prevalenza del disturbo pari al 2,3 % e soprattutto l'analisi dei dati dimostrava che tale valore derivava per il 62% da una componente genetica e solo per il 38% da variabili esterne. Tale studio supporta pertanto la presenza di una forte componente genetica in tale disturbo, mentre risultano meno influente le componenti psicologiche. Per la prima volta ci si rende conto di come il transessualismo sia una patologia con basi biologiche più che psicologiche. Negli ultimi anni le linee di ricerca si sono concentrate sullo studio dei geni che controllano la sessualità umana. Uno studio del 2009 di un'equipe australiana guidata da Lauren Hare ^[10] si concentra sulla valutazione dei polimorfismi dei geni del recettore degli androgeni (AR), del recettore degli estrogeni (ER β) e dell'aromatasi (CYP19) in pazienti transessuali MtoF versus controlli uomini eterosessuali. Tale studio evidenzia un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,04$) per il polimorfismo della tripletta CAG per il gene AR, con i transessuali che risultano avere polimorfismi più lunghi rispetto ai controlli; mentre per i restanti due geni non si evidenziano associazioni rilevanti. Triplette CAG maggiormente espanse nel gene AR riducono il legame fra tale proteina e le proteine co-attivatrici, andando pertanto a ridurre l'azione del testosterone ^[11], il quale è fondamentale nella fase embriologica dello sviluppo per indurre la completa mascolinizzazione del cervello ^[12]. In conclusione, nel paziente transessuale, è verosimile credere che la riduzione dei livelli di stimolazione da parte del testosterone durante lo sviluppo cerebrale intra-uterino, inducendo una femminilizzazione cerebrale, sviluppi in tali pazienti una identità di genere di tipo femminile. Un ulteriore studio di Bentz et al. ^[13] si è invece maggiormente concentrato sui transessuali FtoM; l'obiettivo era di studiare i single nucleotide polymorphism (SNP) per il gene CYP17, che produce un enzima il quale crea il deidropiandrosterone (DHEA) e l'androstenedione (AND), a loro volta metabolizzati perifericamente in testosterone ed estradiolo. Il gruppo viennese ha scoperto che il polimorfismo di tale gene è associato in modo statisticamente significativo esclusivamente con i transessuali FtoM, rispetto ai controlli donne eterosessuali. La versione mutante di tale gene induce un aumento dei livelli sierici di testosterone ed estradiolo ^[14]. Pertanto tale studio è compatibile con l'ipotesi che la variante mutante del gene CYP17 nei transessuali FtoM, induca un aumento dei valori sierici di testosterone e estradiolo, i quali inducono un'alterazione del normale sviluppo cerebrale della sessualità, sfociando nell'identificazione nel genere maschile. Diversi studi hanno individuato come la diversità sessuale fra uomo e donna non coinvolga esclusivamente i genitali, ma anche lo sviluppo di diverse aree cerebrali appartenenti al sistema limbico (fra cui ipotalamo e amigdala); il più rilevante di tali studi ha identificato come area altamente dimorfica il nucleo della stria terminale (BSTc) nella sua porzione centrale. Tale area, appartenente alle strutture ipotalamiche, è stata ampiamente studiata inizialmente nei roditori e successivamente negli umani ^[15], ed è coinvolta con i comportamenti sessuali; il volume di tale area sembra essere influenzata dalla stimolazione degli ormoni sessuali durante lo sviluppo cerebrale. Importanza fondamentale è capire se il volume della BSTc varia in risposta alla stimolazione ormonale esclusivamente durante il periodo dello sviluppo cerebrale o anche durante l'età adulta. Diverse evidenze riportate nello studio di Zhou et al. del 1995 mostrano come, con grande probabilità, l'influenza di tali ormoni sul volume di quest'area sia esclusivo durante la fase dello sviluppo e come pertanto la terapia ormonale sostitutiva o disfunzioni ormonali in età adulta non possano andare a modificare il volume di tali aree. Tale studio evidenzia inoltre come il volume della BSTc sia normalmente maggiore negli uomini rispetto alle donne e come i pazienti transessuali MtoF abbiano un volume comparabile a quello delle donne eterosessuali. Le conclusioni che quindi vengono tratte dal gruppo olandese è che l'identità di genere si sviluppi dalla complessa interazione fra ormoni sessuali e cervello nella fase del suo sviluppo; inoltre tale evoluzione appare geneticamente predeterminata e non viene influenzata dagli stimoli ormonali durante la fase adulta. Ulteriore contributo a tale dibattito viene dato nel 2000 da Kruijver ^[16], che

concentra l'attenzione sul numero di neuroni presenti nel BSTc, invece del volume, usando come marker la somatostatina (espressa dai neuroni presenti in quest' area). Questo studio rafforza le conclusioni a cui sono arrivati precedentemente Zhou et al., confermando un maggior numero di neuroni somatostatina positivi nel BSTc negli uomini rispetto alle donne (quasi il doppio) e evidenziando come, nei pazienti transessuali MtoF, il numero di tali neuroni era in un range tipicamente femminile; le variazioni ormonali durante l'età adulta anche in questo studio sembrano non influenzare il dimorfismo di tale area. Possiamo quindi affermare che questi studi supportano con forte evidenza scientifica come nei pazienti affetti da disforia di genere vi sia uno sviluppo opposto fra sesso cerebrale e sesso fenotipico e come le basi di tale patologia siano per lo più di tipo biologico. Inoltre sembra che non ci sia un'influenza ormonale su tale area nella fase adulta, ciò significa che un'eventuale terapia medica che modifichi nell' età adulta l'equilibrio ormonale di tali pazienti non può modificare la struttura cerebrale. Nel 2002 un studio di Chung^[17] conferma le ipotesi sulla variabilità del volume e della densità dei neuroni nel BSTc, tuttavia evidenzia come tale differenza sia anatomicamente evidente soltanto nell' età adulta. Ciò vuol dire che, o la differenziazione sessuale di tale area continua anche in età adulta, o che le influenze ormonali subite durante lo sviluppo conducano ad una completa differenziazione di tale area solo nell' età adulta. Ad oggi infatti molte sono le prove che inducono a pensare che, stimoli ormonali al di fuori dell'età dello sviluppo cerebrale, non possano influenzare l'identità di genere. Falgueras e Swaab nel 2008^[18] hanno scoperto un'altra area ipotalamica coinvolta nella determinazione dell'identità di genere e caratterizzata, infatti, da importante dimorfismo sessuale; tale area, il nucleo uncinato dell'ipotalamo, è composto da 2 sotto nuclei, chiamati nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore (INAH) 3 e 4. Lo studio ha mostrato come l'INAH 3 fosse 1,9 volte più grande nei maschi che nelle donne e come vi fossero 2,3 volte il numero di cellule nei controlli sempre maschili, rispetto a quelli femminili. Per quanto riguarda i transessuali MtoF volume e numero dei neuroni era comparabile a quello dei controlli maschi e anche quelli FtoM, sovrapponibili ai controlli maschi. Inoltre sono stati inclusi nello studio donne nella fase sia pre che post-menopausale, mostrando come gli estrogeni non influenzassero l'INAH 3 e come non esistesse alcun ruolo sulla femminilizzazione cerebrale da parte degli estrogeni sul cervello. Mentre l'inserimento fra i controlli maschili, di pazienti che avevano subito una castrazione in età giovanile, cui volume e numero dei neuroni dell'INAH 3 erano a metà fra i range maschili e quelli femminili, ha mostrato come gli androgeni possano invece avere un ruolo sulla mascolinizzazione del cervello. Gli studi più recenti hanno utilizzato tecniche proprie della diagnostica per immagini come la RMN; un esempio è lo studio di Luders et al.^[19] i quali hanno utilizzato tale tecnica per quantificare in varie aree cerebrali il volume della sostanza grigia. I risultati di questo studio hanno mostrato che le donne hanno un maggior volume in tutte le aree cerebrali, ma soprattutto a carico del putamen. Proprio in tale area i transessuali MtoF, analizzati prima di iniziare la terapia estrogenica, hanno il maggior volume di sostanza grigia, mentre nelle restanti aree sono sovrapponibili ai controlli maschi. Tale studio dimostra come il cervello abbia un ruolo fondamentale nella determinazione dell'identità di genere e pone l'attenzione su un'area, il putamen, la quale è attualmente in fase di studio. Tuttavia per quanto siano effettivamente risultate delle differenze neuro-anatomiche fra i disforici ed i gruppi di controllo queste sono state rilevabili solo a livello di gruppo e perciò non essendo allo stato attuale tracciabili dei markers neuroanatomici per il transessualismo la diagnosi rimane ancora prettamente psichiatrica. Pochi e recenti sono gli studi che, trascurando la struttura anatomica cerebrale, sono andati ad indagare il cervello dei pazienti transessuali dal punto di vista funzionale. Un contributo importante è stato dato da Berglund et al.^[20] i quali hanno valutato la risposta di attivazione cerebrale in risposta a stimoli olfattivi tramite tecniche di RMN funzionale. Tale esperimento mirava a valutare i pattern di attivazione cerebrale in pazienti transessuali MtoF e in controlli maschi e femmine. La conclusione a cui si è

arrivati è che i pazienti affetti da disforia di genere sono caratterizzati da un pattern di risposta cerebrale ai ferormoni tipicamente femminile.

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale

L' inquadramento clinico dei soggetti affetti da Disforia di Genere è molto complesso e richiede specifiche competenze che spaziano dall'ambito psicologico/psichiatrico a quello endocrinologico e chirurgico. Sarebbe auspicabile che i protocolli diagnostici fossero uniformemente accettati ed utilizzati all'interno delle strutture sanitarie che assistono questa categoria di pazienti, anche al fine di permettere la formazione di un terreno comune di confronto e ricerca tra i professionisti di varie nazioni che operano nel settore. Sono nate così alcune associazioni scientifiche multidisciplinari, che operano a livello nazionale e sovranazionale (per l'Italia citiamo l'ONIG - Osservatorio Nazionale sull'Identità di Genere), associazioni che hanno il compito di stilare ed aggiornare le linee guida gestionali di questo difficile problema.

Quando una persona si rivolge al medico con la richiesta di una riassegnazione di genere, diventa indispensabile porre diagnosi, ovvero valutare in termini psicodiagnostici se quella persona presenta realmente Disforia di Genere che la renda idonea ad essere sottoposta al trattamento ormonale e quindi alla eventuale riassegnazione chirurgica del sesso (RCS).

È ampiamente dimostrato da studi internazionali ^{[2] [21] [22] [23] [24]} che le terapie ormonali e la RCS, nei soggetti con Disforia di Genere, sono in grado di migliorare i vissuti soggettivi e la qualità di vita, mentre le stesse terapie, effettuate su pazienti che non soddisfano i criteri di eleggibilità per iniziare la transizione e/o non hanno idonee risorse psicologiche/sociali porterebbero ad un'infruttuosa esposizione ai rischi della terapia ormonale oltre che ad un danno psicologico fortemente destabilizzante. A riprova di ciò uno dei primi studi ^[25], antecedente alla stesura dei primi "Standards di Cura", sugli esiti psicosociali post-trattamento nei pazienti transessuali dimostrò come molte persone ebbero numerosi cambiamenti rivalutati successivamente però o come assenza di miglioramento o addirittura di peggioramento per molti aspetti^[26].

Diverso è attualmente in Italia il tema della riassegnazione anagrafica di sesso in quanto, seppur aggiornatasi, è tuttora vigente la legge n. 164 del 1982. Ci sono movimenti a livello giuridico sul tema della riassegnazione anagrafica di sesso che sono tema di forte attualità e auspicabile cambiamento sia da parte dei comitati che delle pazienti stesse.

Tornando all'iter risulta pertanto ad oggi indispensabile che l'iter psicodiagnostico sia effettuato, in accordo agli standard definiti dalle linee guida, in centri specializzati, ove operano in équipe psicologi, psichiatri e psicoterapeuti con formazione in ambito sessuologico ed esperienza specifica ^[27].

Fase diagnostica

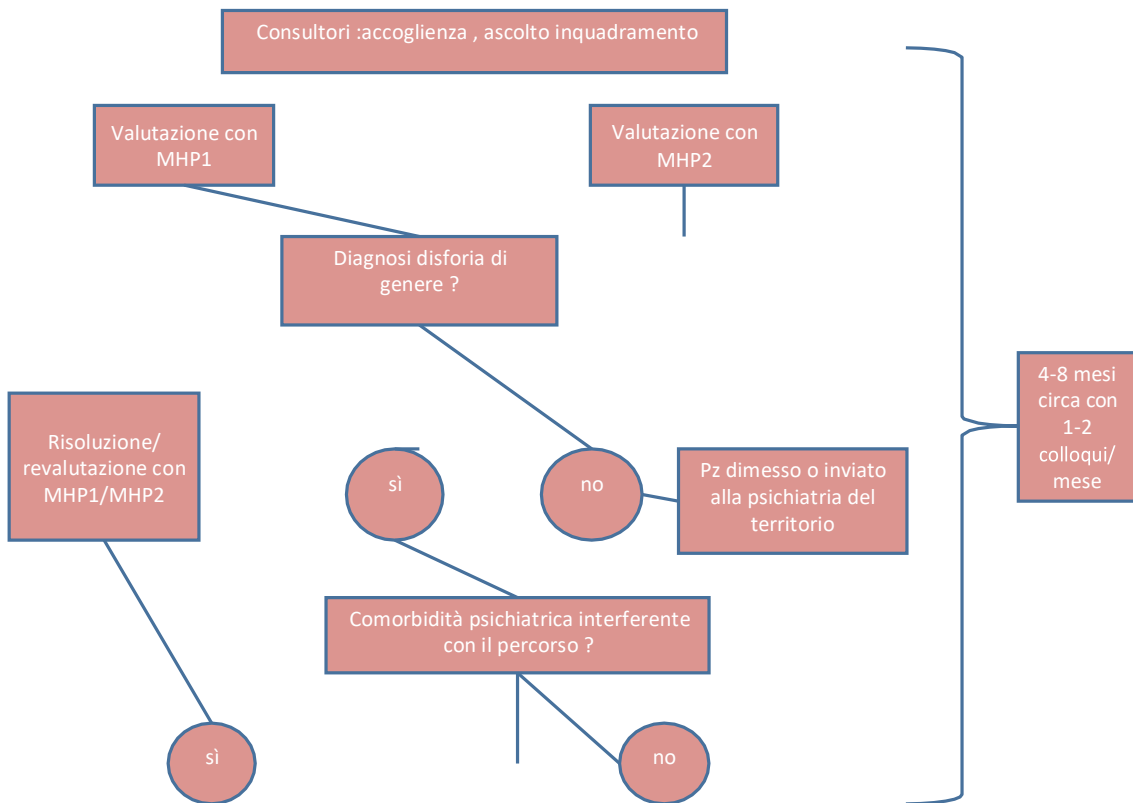


Fig1.1

diagramma percorso diagnostico-terapeutico; MPH (mental health professional)

L' iter prevede una prima fase di valutazione, a seguito di uno stato di sofferenza legata alla condizione di Disforia di Genere della durata di almeno sei mesi, durante la quale, tramite colloquio con uno specialista della salute mentale (MPH, psichiatra o psicologo), viene effettuata un'approfondita analisi della richiesta e la raccolta di tutti gli elementi utili per una corretta diagnosi di Disforia di Genere, in cui vengano rispettati i criteri del DSM 5:

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

- Una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e le caratteristiche sessuali primarie e secondarie;
- Un forte desiderio di liberarsi delle proprie caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie;
- Un forte desiderio per le caratteristiche sessuali primarie/secondarie del genere opposto;
- Un forte desiderio di appartenere al genere opposto (o a un genere alterativo)
- Un forte desiderio di essere trattato come appartenente al genere opposto (o a un genere alterativo)

- Una forte convinzione di avere i sentimenti e le reazioni tipici del genere opposto (o di un genere alterativo)

B. La condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre importanti aree^[28]

Si dovranno inoltre annotare le specificazioni sull'orientamento sessuale, ovvero il genere biologico verso il quale una persona dirige il proprio desiderio sessuale e verso cui si sente sessualmente attratta. Nel corso di tale valutazione, viene stabilito se si tratta di DG con o senza disturbi della differenziazione sessuale (DSD) che rappresentano un gruppo eterogeneo di rare e complesse condizioni con un quadro clinico estremamente variabile, estendendosi da un fenotipo femminile normale a quello di un maschio infertile o con lieve ipovirilizzazione^[29].

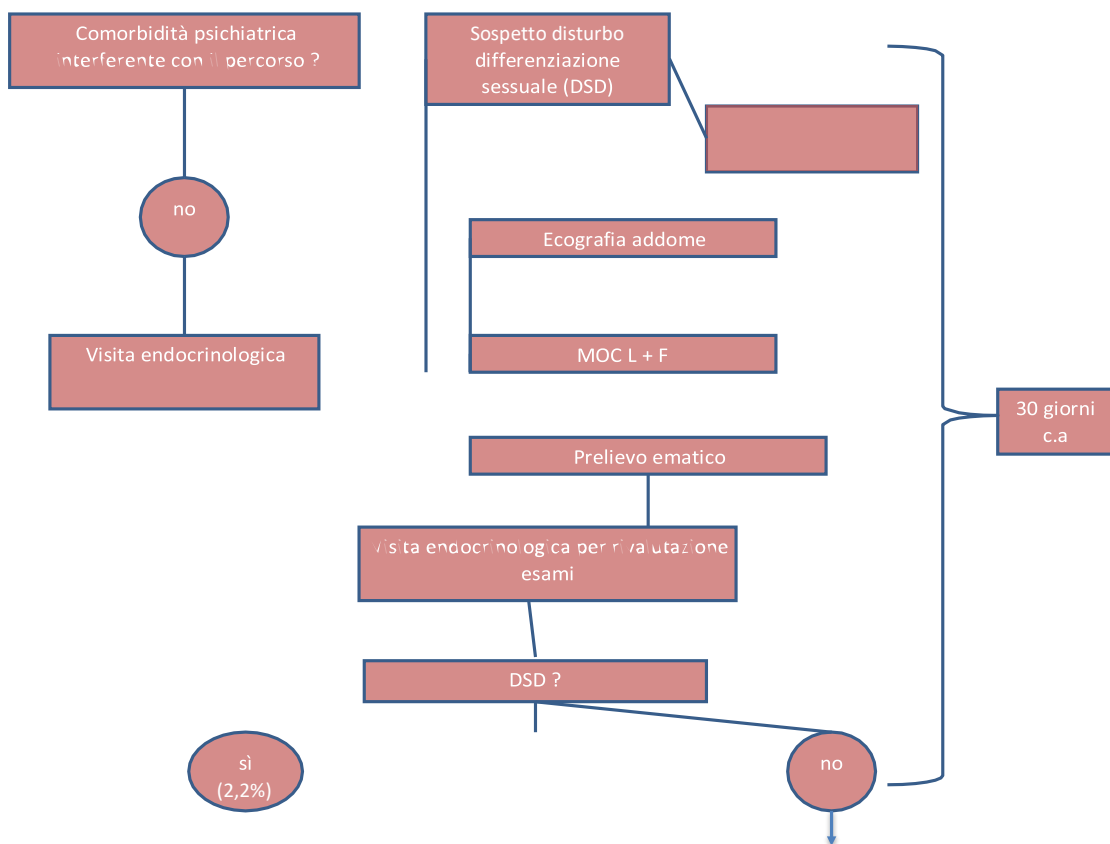


Fig. 1.2 : diagramma percorso diagnostico-terapeutico

Richiesta di riassegnazione ormonale

Dopo la discussione in equipe ed una volta confermata la diagnosi di Disforia di Genere, si esprimerà l'indicazione al trattamento ormonale (necessario ai fini della riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali primari), che consiste nel vivere, con la terapia ormonale, conformemente al sesso psicologico sentito. Nel caso in cui, invece, non si riscontrino i criteri di eleggibilità al percorso di transizione, le persone verranno inviate ad altri Servizi (Centro di Salute Mentale, SerT, etc.) o a

professionisti adeguati. Qualora coesistano elementi di rilievo psichiatrico o altre problematiche psicologiche o comportamentali, quali ad esempio le tossicodipendenze e altre problematiche mediche (es. preesistente condizione di ipercoagulabilità, anamnesi di neoplasia estrogeno sensibile, stadio terminale di malattia epatica cronica) la cui risoluzione viene ritenuta primaria rispetto alla richiesta di riattribuzione del sesso, va data precedenza alle procedure terapeutiche comunemente adottate per tali condizioni. Qualora alla persona sia stata fatta diagnosi di Disforia di Genere e soddisfatti i criteri di eleggibilità per iniziare la terapia ormonale cross-sex sarà seguita dall'endocrinologo o eventualmente anche dall'équipe chirurgica stessa per tutto il periodo di preparazione all'intervento chirurgico nel caso in cui siano rispettati i criteri di eleggibilità per la RCS. Questo periodo copre la durata minima di un anno.

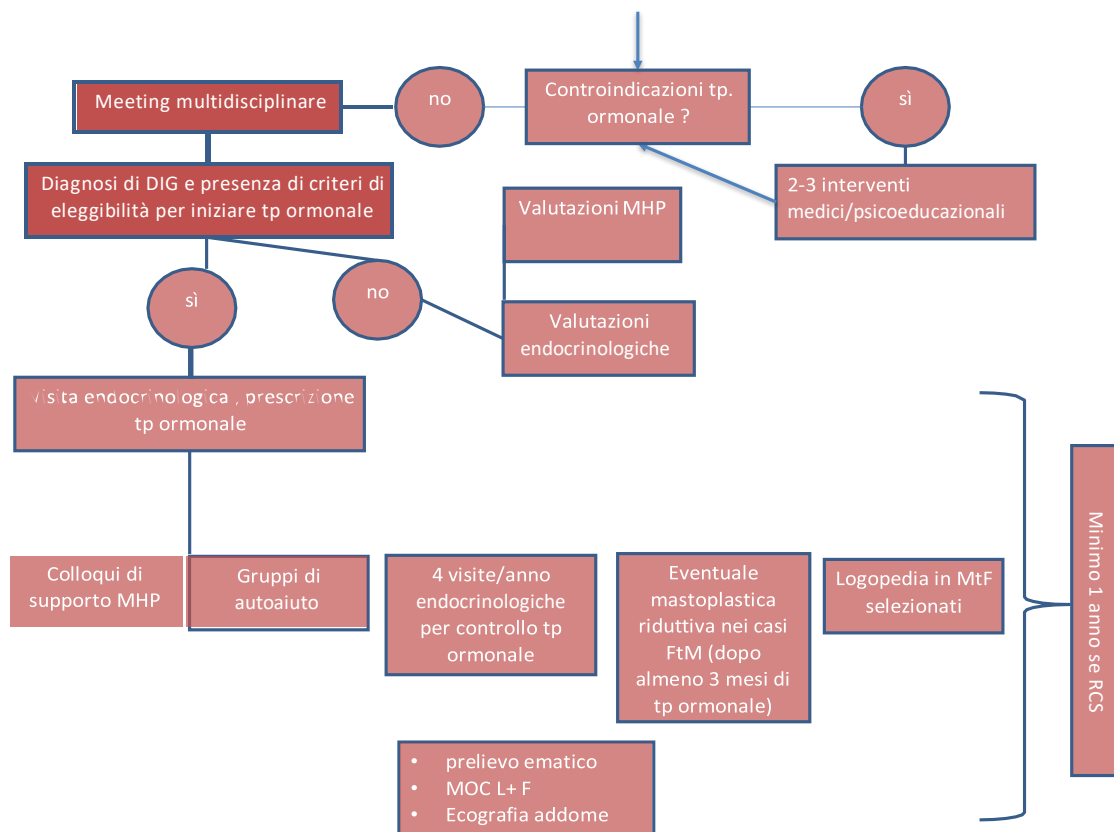


Fig. 1.3 : diagramma percorso diagnostico-terapeutico

Raramente, in casi particolarmente complessi, può essere necessario ampliare l'osservazione psichiatrica anche in questa fase, per addivenire ad un più approfondito inquadramento terapeutico per giungere, prima della RCS, evento irreversibile, alla scelta terapeutica più idonea.

Richiesta di riassegnazione chirurgica di sesso

Di seguito i criteri per la RCS (metoidoplastica / falloplastica e vaginoplastica):

1. Disforia di Genere persistente, ben documentata;
2. Capacità di prendere una decisione pienamente consapevole e di dare il consenso al trattamento;
3. Maggiore età in un dato paese;
4. Se sono presenti significative problematiche mentali o mediche, devono essere ben controllate.
5. 12 mesi consecutivi di terapia ormonale a seconda degli obiettivi di genere del paziente (a meno che il paziente abbia delle controindicazioni mediche o non sia in grado o non voglia assumere ormoni).
6. 12 mesi consecutivi di vita nel ruolo di genere congruente con la propria identità di genere.

Da notare come nelle indicazioni per quanto riguarda la precedente fase demolitiva di orchietomia (MtF) e di isteroannessiectomia (FtoM) manchi la necessità del punto 6 (permanendo gli altri invariati)

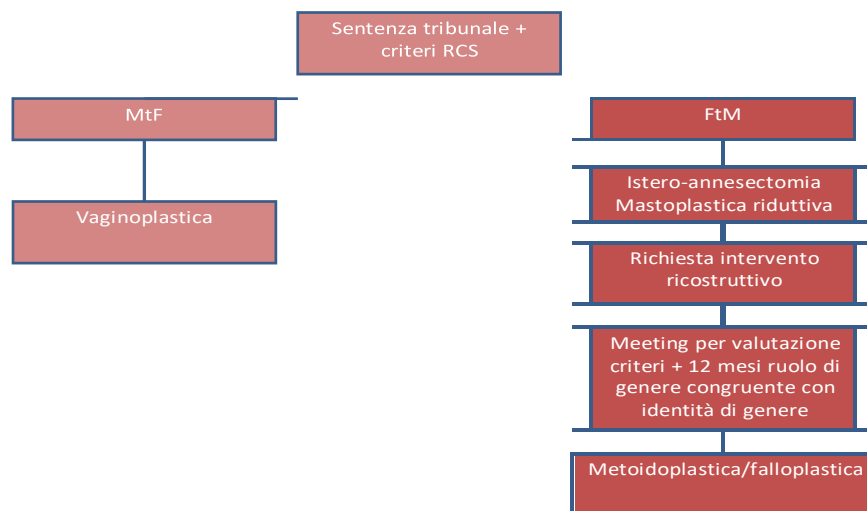


Fig.1.4: diagramma percorso diagnostico-terapeutico

In ogni caso con l'autorizzazione del Tribunale a sottoporsi all'intervento chirurgico la persona con Disforia di Genere potrà adeguare ancor più l'aspetto fisico all'identità di genere.

Follow-up

A questo punto non rimarrà che seguire un percorso di follow-up sotto osservazione multidisciplinare.

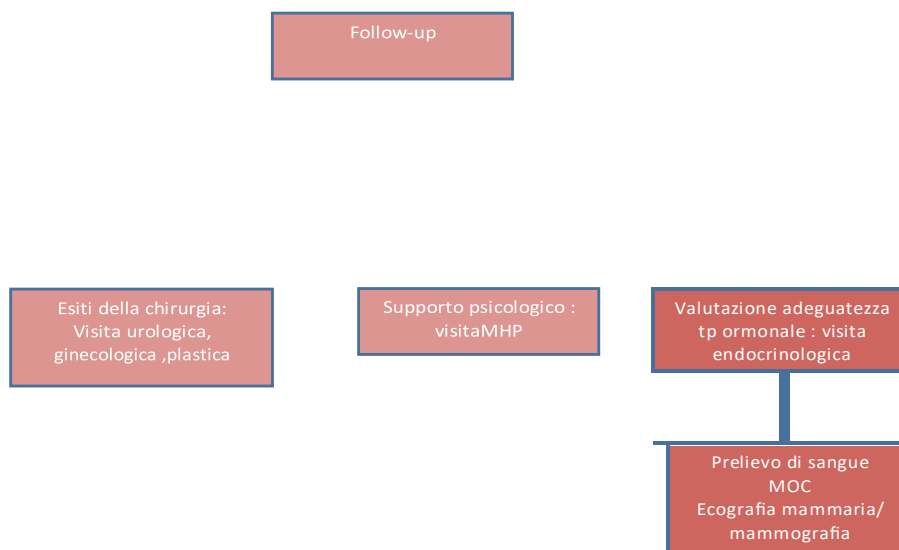


Fig. 1.5: diagramma percorso diagnostico-terapeutico

Aspetti endocrinologici

Dopo che è stata posta la diagnosi di Disforia di Genere, come abbiamo visto, la persona viene affidata all' endocrinologo per i trattamenti finalizzati a ridurre le caratteristiche fenotipiche del proprio sesso biologico e ad acquisire sembianze proprie del sesso desiderato. Di seguito vengono riassunti i criteri ^[30] per l'inizio del trattamento ormonale:

1. Disforia di Genere persistente e ben documentata;
2. Capacità di prendere una decisione pienamente consapevole dando il consenso al trattamento;
3. Raggiungimento della maggiore età per quel dato paese
4. Nel caso siano presenti rilevanti problematiche mediche o riguardanti la salute mentale, devono essere svolti adeguati approfondimenti.

Questi criteri elencati vedono comunque la possibilità di somministrazione di ormoni in base al singolo contesto. In casi selezionati, si può prendere in considerazione di prescrivere la CHT anche in quei soggetti che non soddisfino i sopracitati criteri di eleggibilità, qualora vi sia il ragionevole dubbio di un uso illecito ed improprio di ormoni.

L'endocrinologo effettua una prima valutazione in cui, oltre a raccogliere l'anamnesi fisiologica e patologica e a procedere all'esame obiettivo, richiede esami generali, ormonali e genetici illustrerà la modalità di gestione dei trattamenti ormonali.

Durante una successiva valutazione viene definito il trattamento ormonale adeguato per la specifica persona, alla luce dei risultati degli accertamenti e del quadro clinico opportunamente accompagnato da consenso informato spiegando come alcuni effetti della terapia ormonale possano risultare irreversibili. I trattamenti ormonali hanno lo scopo di bloccare la sintesi degli ormoni sessuali del sesso biologico di appartenenza, di contrastarne gli effetti ancora attivi e di incrementare progressivamente la presenza degli ormoni sessuali del sesso desiderato. Pertanto nei soggetti maschi che desiderano diventare donne (MtoF) si somministrano antiandrogeni (demascolinizzanti) ed estrogeni (femminilizzanti) secondo schemi terapeutici che possono essere individualizzati, mentre per i soggetti femmine che desiderano diventare maschi (FtoM) si somministra testosterone in dose sufficiente a bloccare il ciclo mestruale e ad indurre una progressiva androgenizzazione.

Terapia ormonale

Sono attualmente a disposizione per la transizione MtoF:

- Estrogeni

L'uso di estrogeni per via orale, ed in particolare l'etinilestradiolo, sembra aumentare il rischio di TEV. A causa di questo problema di sicurezza, l'etinilestradiolo non è raccomandato per la terapia ormonale femminilizzante. L'estrogeno transdermico è indicato per quelle pazienti con fattori di rischio di tromboembolismo venoso. Il rischio di eventi avversi aumenta con le dosi più elevate, in particolare quelle che determinano livelli sovralfisiologici^[30]. Le pazienti con comorbidità che possono essere influenzate dagli estrogeni dovrebbero evitare gli estrogeni per via orale e, se possibile, iniziare con dosaggi inferiori. Alcune pazienti potrebbero essere non in grado di utilizzare gli estrogeni ai livelli corretti per la necessità di ottenere i risultati desiderati. Questa possibilità deve essere discussa con le pazienti con ampio anticipo rispetto all'inizio della terapia ormonale.

- Farmaci anti-androgeni

Un'associazione di estrogeni e anti-androgeni è lo schema terapeutico più adottato per la femminilizzazione. I farmaci antiandrogeni hanno l'effetto di ridurre sia i livelli di testosterone endogeno che l'attività del testosterone, e quindi di diminuire le caratteristiche maschili, come i peli del corpo. In questo modo riducono al minimo la dose di estrogeni necessaria per sopprimere il testosterone, riducendo così anche i rischi associati ad alte dosi di estrogeni esogeni^[31]^[32]. Gli anti-androgeni più comuni sono i seguenti:

- Spironolattone - un agente antiipertensivo, inibisce direttamente la secrezione di testosterone e il legame dell'androgeno ai recettori per gli androgeni. Si rende necessario il monitoraggio della pressione arteriosa e degli elettroliti a causa del potenziale rischio di iperkaliemia.
- Ciproterone acetato - è un progestinico con proprietà anti-androgene. Questo farmaco non è approvato negli Stati Uniti a causa della sua potenziale epatotossicità, ma è ampiamente usato altrove^[33]
- GnRH-analoghi (ad esempio, goserelin, buserelin, triptorelina) - sono neuro-ormoni che bloccano il recettore per il GnRH, bloccando il rilascio di ormone follicolo-

stimolante e ormone luteinizzante. Si ha perciò un blocco delle gonadi altamente efficace. Purtroppo sono costosi e disponibili solo come iniettabili o come impianti.

- Inibitori della 5-alfa reduttasi (finasteride e dutasteride) - bloccano la conversione del testosterone in 5-alfa-diidrotosterone (più attivo). Hanno effetti benefici contro: perdita dei capelli, la crescita dei peli del corpo, le ghiandole sebacee, e la struttura della pelle

farmaco			dosaggio	
estrogeni	estradiolo	Orale		2.0-6.0 mg/die
		Transdermico (cerotto)		0.1-0.4 mg/ due volte settimana
		Parenterale	valerato	5-20 mg im due volte settimana
			cipionato	2-10 mg im una volta settimana
antiandrogeni	spironolattone	orale		100-200 mg/die
	Ciproterone acetato	orale		50-100 mg/die
	Agonisti GnRH	sottocute		3.75 mg mensilmente

Tabella 1.1: Farmaci e dosaggi terapeutici

Effetti della terapia ormonale

In particolare nella transizione MtoF ci aspettiamo nel ragionevole tempo di due anni una serie di cambiamenti con la cronologia di effetti indicata nella tabella 1.2 ^[30]

Effetto	Inizio atteso degli effetti	Massimo effetto atteso
ridistribuzione del grasso corporeo	3-6 mesi	2-5 anni
diminuzione della massa muscolare/forza	3-6 mesi	1-2 anni (a)
assottigliamento della pelle/diminuzione seborrea	3-6 mesi	non noto

diminuzione della libido	1-3 mesi	1-2 anni
diminuzione delle erezioni spontanee	1-3 mesi	3-6 mesi
disfunzioni sessuali maschili	variabile	variabile
crescita del seno	3-6 mesi	2-3 anni
diminuzione del volume testicolare	3-6 mesi	2-3 anni
diminuzione della produzione di sperma	variabile	variabile
assottigliamento e crescita rallentata dei peli su viso e corpo	6-12 mesi	> 3 anni (b)
calvizie tipica maschile	non c'è ricrescita e la perdita di capelli cessa , si arresta in 1-3 mesi	1-2 anni

Tabella 1.2 : Tempistica degli effetti attesi dalla terapia ormonale; (a) dipendente fortemente dall'attività fisica; (b) per trattamento di eliminazione definitiva è necessario un trattamento mediante elettrolisi, laser o entrambi.

Risulta per altro degno di nota come sebbene nel FtoM la terapia ormonale porti ad un abbassamento del timbro di voce questo non è ottenibile nella corrispettiva transizione MtoF dove è di fondamentale ausilio l'intervento logopedico o ,laddove non fosse ottenuto un soddisfacente grado correttivo ,anche l'intervento chirurgico correttivo femminilizzante Le procedure di chirurgia vocale dovrebbero includere sessioni di follow-up con uno specialista accreditato dalle istituzioni responsabili per logopedisti in quel determinato paese ^[34] ^[35]

Effetti avversi/complicanze della terapia ormonale

La terapia ormonale femminilizzante non risulta scevra da rischi. Alla luce di due revisioni della letteratura relativi alla terapia ormonale femminilizzante/mascolinizzante esaustivi e basati sulle evidenze ^[30], e su di un ampio studio di coorte ^[36] si evidenziano rischi probabili, possibili e dubbi/non aumentati.

farmaco	Aumentato rischio	effetto
estrogeni	probabile	TEV
		Eventi cerebro-cardio vascolare (età correlato)

			Metabolismo lipidico (ipertrigliceridemia)
			Fegato
		possibile	DM2(età correlato)
			ipertensione
			prolattinoma
Dubbio/non aumentato	Carcinoma mammario		
antiandrogeni	Ciproterone acetato	Possibile	epatotossicità
	spironolattone	probabile	iperkaliemia, vertigini sintomi GI

Tabella 1.3 : Effetti avversi e complicanze della terapia ormonale

Probabile aumento del rischio estrogeni-correlato:

1. Malattia tromboembolica venosa

L'uso di estrogeni aumenta il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV), in particolare nelle pazienti di età superiore ai 40 anni, fumatrici, molto sedentarie, obese, e che hanno dei disturbi trombofilici di base. Questo rischio aumenta con l'uso aggiuntivo di progestinici di terza generazione mentre diminuisce con l'uso di estradiolo per via transdermica, raccomandato nelle pazienti a maggior rischio di tromboembolia venosa.

2. Malattia cardiovascolare, cerebrovascolare

Aumenta il rischio di eventi cardiovascolari nelle pazienti di età superiore ai 50 anni con precedenti fattori di rischio cardiovascolare. L'aggiunta di un progestinico può aumentare questo rischio.

3. Lipidi

La somministrazione per os può significativamente aumentare i trigliceridi, aumentando il rischio di pancreatite e di eventi cardiovascolari. Diverse vie di somministrazione avranno diversi effetti metabolici sui livelli di colesterolo HDL, colesterolo LDL e lipoproteina(A). In generale, l'evidenza clinica suggerisce che le pazienti MtoF con preesistenti disordini del metabolismo lipidico possono trarre beneficio dall'uso di estrogeni per via transdermica piuttosto che orale.

4. Fegato / cistifellea

L'uso di estrogeni e di ciproterone acetato può essere associato ad aumenti transitori degli enzimi epatici e, raramente, ad una epatotossicità clinica. Altresì l'uso di estrogeni aumenta il rischio di colelitiasi (calcoli biliari) e di colecistectomia successiva.

Possibile aumento del rischio estrogeni-correlato:

1. Diabete mellito di tipo 2

La terapia ormonale femminilizzante, in particolare gli estrogeni, possono aumentare il rischio di diabete di tipo 2, soprattutto tra le pazienti con una storia familiare di diabete o altri fattori di rischio per questa malattia.

2. Ipertensione

Può aumentare la pressione arteriosa, ma l'effetto sull'incidenza di ipertensione conclamata è sconosciuto. Lo spironolattone riduce la pressione arteriosa ed è consigliato per le pazienti a rischio di ipertensione che desiderano la femminilizzazione.

3. Prolattinoma

Nel corso del primo anno di trattamento aumenta il rischio di iperprolattinemia fra le pazienti MtoF, ma questo rischio è improbabile dopo il primo anno. Un uso ad alte dosi può favorire lo sviluppo di un prolattinoma pre-esistente, anche se clinicamente non-apparente.

Dubbio aumento del rischio o non aumentato con gli estrogeni:

Questa categoria comprende quei fattori che possono presentare rischi, ma per i quali l'evidenza è così minima che nessuna conclusione chiara può essere raggiunta.

1. Carcinoma mammario

Le persone MtoF che hanno assunto ormoni femminilizzanti possono contrarre il cancro al seno, ma non è noto come il loro grado di rischio sia paragonabile a quello di persone nate con genitali femminili. Probabilmente il livello di rischio è determinato anche da

- maggior durata della terapia ormonale femminilizzante (ad esempio, dal numero di anni durante i quali si assumono preparati estrogeni),
- dalla storia familiare di carcinoma mammario,
- dall'obesità (BMI > 35),
- dall'uso di progestinici.

Altri effetti indesiderati della terapia femminilizzante possono essere considerati minori o addirittura desiderati, a seconda della paziente, ma sono chiaramente associati alla terapia ormonale femminilizzante: la terapia ormonale femminilizzante può compromettere la fertilità e diminuire la libido. Riduce le erezioni notturne, con un impatto variabile sulle erezioni sessualmente stimolate.

Rischi dei farmaci anti-androgeni:

Gli schemi di ormoni femminilizzanti spesso comprendono una varietà di agenti che influenzano la produzione o l'azione del testosterone. Questi includono i GnRH-agonisti, i progestinici (incluso il ciproterone acetato), lo spironolattone, e gli inibitori della 5-alfa reduttasi. Una discussione approfondita sui rischi specifica di questi agenti va oltre lo scopo di questa trattazione, tuttavia, sia lo spironolattone che il ciproterone acetato sono ampiamente utilizzati e meritano qualche commento.

- Il ciproterone acetato è un composto progestinico con proprietà anti-androgene ^[37] ^[38]. Benché ampiamente utilizzato in Europa, il suo utilizzo non è approvato negli Stati Uniti a causa delle preoccupazioni sulla sua epatotossicità ^[39]. Lo spironolattone è comunemente usato come un anti-androgene nelle terapie ormonali femminilizzanti, in particolare nelle regioni in cui non è approvato l'uso del ciproterone ^[40] ^[41] ^[42]
- Lo spironolattone ha una lunga casistica nell'uso per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca congestizia. I suoi effetti collaterali comuni includono iperkaliemia, vertigini e sintomi gastrointestinali ^[43]

La persona assume la terapia ormonale prescritta e viene valutata periodicamente per verificare l'adesione al trattamento e lo stato clinico. In questi incontri vengono discussi i cambiamenti somatici indotti dagli ormoni, valutati i dosaggi ormonali e gli esami generali atti a confermare lo stato di salute. Al termine di tale periodo, se la persona è intenzionata a sottoporsi ai trattamenti chirurgici di riassegnazione dei caratteri sessuali, viene rilasciata una relazione circa l'evoluzione del trattamento e le condizioni raggiunte dal soggetto. Nel periodo precedente gli interventi chirurgici, al fine di evitare disordini emocoagulativi, si dispone la progressiva sospensione dalle sostanze ormonali. Nel periodo successivo agli interventi e, in seguito, per tutta la vita, le persone devono essere periodicamente seguite anche dall'endocrinologo per controllare l'effetto dei trattamenti ormonali sostitutivi con ormoni del sesso prescelto, al fine di evitare un ipogonadismo scompensato, situazione a rischio sul piano della salute generale

Aspetti legali

Al termine del percorso diagnostico, il paziente transessuale, se lo desidera e se soddisfa i criteri di eleggibilità (vedi paragrafo : percorso diagnostico terapeutico assistenziale), potrà sottoporre al Tribunale di residenza l'istanza di rettificazione chirurgica del sesso. È infatti la Legge n. 164 del 14 aprile 1982, "Norme in materia di rettificazione di sesso" che stabilisce che il cittadino italiano transessuale potrà essere sottoposto all'intervento di riassegnazione chirurgica di sesso (RCS) solo dopo l'emissione della sentenza da parte del Tribunale competente. Dopo l'intervento chirurgico sarà possibile, sempre mediante il Tribunale, modificare lo status giuridico ed il nome anagrafico. Tale situazione è spesso fonte di disagio per i pazienti con Disforia di Genere non ancora sottoposti alla RCS, in quanto si trovano ad esibire documenti non conformi al loro aspetto fenotipico.

Nuove prospettive si stanno invece aprendo per quanto concerne puramente la reattribuzione dello status giuridico. Il 21 ottobre 2015 con la sentenza n. 221 la Corte Costituzionale del è stata chiamata a pronunciarsi sulla legittimità costituzionale delle norme in materia di rettificazione di attribuzione di sesso, in particolare dell'art. 1 della legge n. 164 del 14 aprile 1982 sopra citata nella quale si prevedeva la reattribuzione dello status solo a seguito delle modificazioni dei suoi caratteri sessuali primari. Il primo passo in tal senso è del Tribunale di Trento dove vennero evidenziati contrasti con

- gli artt. 2 e 117 primo comma della Costituzione, in relazione all'art. 8 della Convenzione Europea sui diritti dell'uomo, perché la legge n.164 richiede, ai fini della rettificazione anagrafica dell'attribuzione di sesso, la modificazione dei caratteri sessuali primari pregiudicando il diritto all'identità di genere.

- gli artt. 3 e 32 della Costituzione, poiché è “irragionevole” subordinare l’esercizio di un diritto fondamentale, quale il diritto all’identità sessuale, alla sottoposizione della persona a trattamenti sanitari – chirurgici o ormonali – anche pericolosi per la salute.
- L’art. 31 comma 4 D.lgs. n. 150/2011, in cui è confluito il vecchio art. 3 della legge n. 164/1982, dispone che “quando risulta necessario un adeguamento dei caratteri sessuali da realizzare mediante trattamento medico-chirurgico, il tribunale lo autorizza con sentenza passata in giudicato”.

I nuovi passi verso la re-attribuzione dello status anagrafico sono stati fatti alla luce di una revisione del rispetto di tre punti chiave:

- diritto all’identità di genere rientra nella tutela prevista dall’art. 8 della Convenzione, che impone il rispetto della vita privata e familiare riconosciuto dalla corte europea dei diritti dell’uomo
- l’inviolabilità dei diritti come il diritto di realizzare, nella vita di relazione, la propria identità sessuale, come un aspetto dello svolgimento della personalità, e il diritto alla libertà sessuale (Corte Cost. n. 161/1985)
- diritto alla personalità esplicitantesi come diritto alla rettificazione dell’attribuzione di sesso

Inoltre è stata applicata in maniera molto più flessibile l’interpretazione dell’art. 1 comma 1 della legge n. 164 del 1982 in quanto sempre secondo la Corte Costituzionale, così come formulata la norma, riferendosi genericamente ad “interventive modificazioni dei caratteri sessuali” lascia all’interprete il compito di definire il confine delle modificazioni e delle modalità attraverso le quali realizzarle. La mancanza del riferimento testuale alle modalità (chirurgiche, ormonali, o conseguenti ad una situazione congenita), attraverso cui può compiersi il cambiamento di sesso anagrafico, esclude la necessità del trattamento chirurgico. Viene di fatto rimessa al singolo la modalità attraverso cui realizzare –con l’assistenza medica e di altri specialisti- il proprio percorso di transizione, che deve comunque riguardare gli aspetti psicologici, comportamentali e fisici che concorrono a comporre l’identità di genere. In virtù di quanto sopra affermato si conclude dunque dicendo che la RCS è uno strumento eventuale oltre a un mezzo funzionale al conseguimento del pieno benessere psicofisico e non più un passo fondamentale a fini legislativi segnando così la chiave di volta del concetto di individualizzazione del percorso di transizione in parallelismo con le più recenti linee guida medico-chirurgiche ^[44]

Aspetti chirurgici

L’intervento di riassegnazione chirurgica del sesso Male to Female

Gli interventi di riassegnazione (o riconversione) chirurgica del sesso (RCS) devono essere eseguiti da un’équipe chirurgica collaudata, che lavori a stretto contatto con gli endocrinologi, gli psicologi e gli psichiatri in un centro adeguatamente strutturato, da qui il tema della multidisciplinarietà della patologia. La complessità della patologia prevede la gestione del paziente in strutture sanitarie adeguate in cui siano presenti tutte le branche della medicina e chirurgia al fine di sopperire ad ogni possibile complicità o necessità.

L' intervento di riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali MtoF può essere eseguito con diverse tecniche proposte ed utilizzate negli anni passati e tuttora ancora in evoluzione ^{[5] [45] [46]}. L' intervento prevede una prima fase, demolitiva, in cui si asportano i testicoli, i corpi cavernosi del pene, la porzione distale dell' uretra e si riduce il glande, mantenendo integro il suo fascio vascolo-nervoso. Nel corso della seconda fase, ricostruttiva, creato lo spazio prostatico-rettale per l' alloggiamento della neovagina, si confezionano la neovagina stessa e la neovulva con lembi di cute peniena e perineo-scrotale (tecnica di Jones e successive modificazioni) e si crea il clitoride con la restante porzione di glande, innervato e vascolarizzato dal fascio vascolo- nervoso dorsale del pene. Eventuali ampliamenti della neovagina possono essere eseguiti tramite anastomosi di moncone ileale. Potranno poi essere eseguiti una mastoplastica additiva in quei casi in cui l' azione degli estrogeni non sia stata sufficiente ed interventi sulle corde vocali per alzare il tono della voce.

Per eseguire questo intervento, possono essere impiegate due differenti équipes chirurgiche A) l' una che si occupa della parte demolitiva peniena e B) la seconda che crea lo spazio perineale per l' alloggiamento della futura neovagina. C) Da ultimo le due équipes lavorano contemporaneamente per preparare il graft libero e le grandi labbra della neo vulva.

L' intervento consta di vari tempi che dal punto di vista anatomico e fisiologico possono essere distinti in :

A)

- 1) castrazione
- 2) creazione della neovagina
- 3) Asportazione delle crura
- 4) Riduzione del bulbo uretrale e preparazione del moncone uretrale con spatolamento dell' uretra pre bulbare

B)

- 5) Degloving del pene
- 6) Asportazione della porzione distale dei corpi cavernosi e dell' uretra pendula
- 7) Creazione del neoclitoride dotato di sensibilità e del cappuccio clitorideo

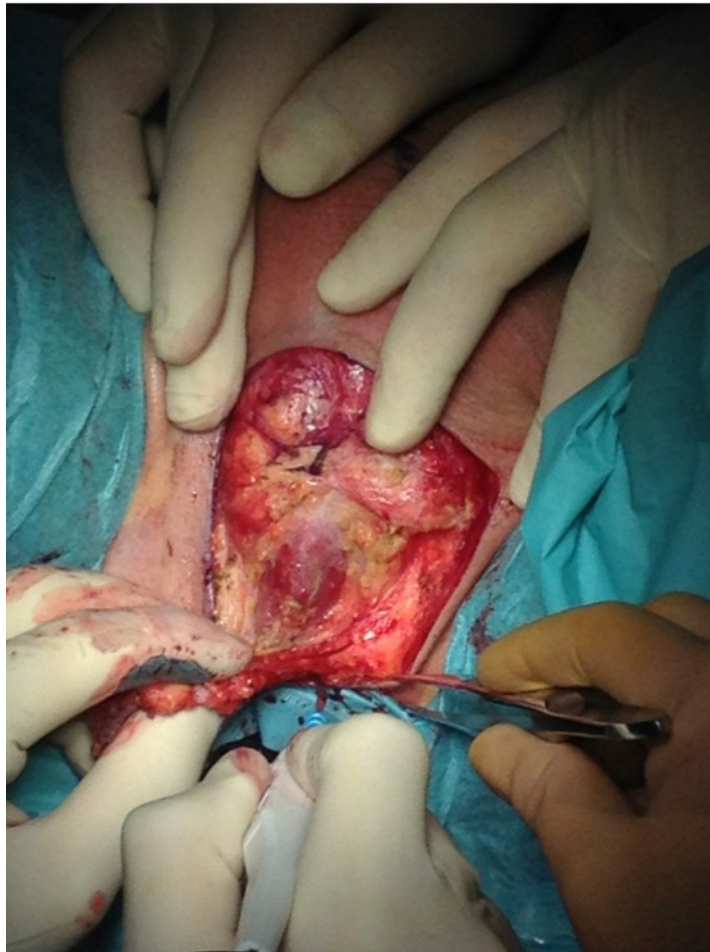
C)

- 8) Preparazione del Graft cutaneo libero
- 9) Creazione delle grandi labbra e neo-meato uretrale.
- 10) Sutura dei grafts cutanei liberi alla cute del pene superiormente e al lembo perineo scrotale inferiormente formando la superficie superiore ed inferiore, rispettivamente, della neovagina
- 11) Introflessione del cul di sacco e suture laterali

A)

1) Castrazione

Si pratica un'ampia incisione perineale a racchetta lungo il rafe mediano dallo scroto sino al perineo, il lembo di cute così ottenuto viene rovesciato verso il basso mantenendo sottocute e grasso e preservando la vascolarizzazione proveniente dal basso. (Quali arterie?). I testicoli e i funicoli spermatici vengono isolati fino all'anello inguinale esterno, a livello del quale vengono legati e sezionati. Il grasso peri testicolare viene risparmiato con lo scopo di secondario riempimento e modellamento delle grandi labbra.

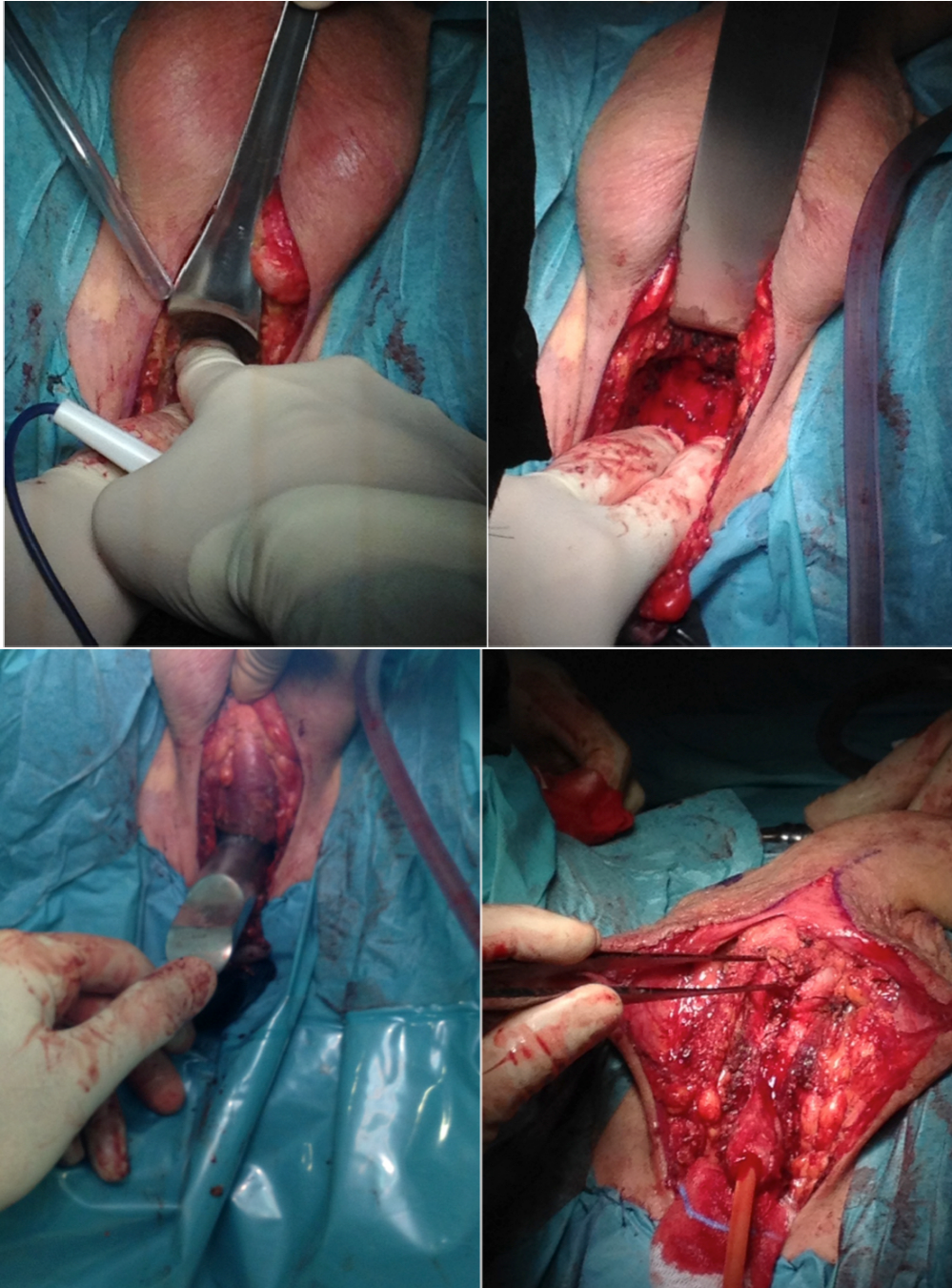


2) Creazione della neovagina.

È senz'altro il tempo più complesso, che si articola in varie fasi. Si inizia la dissezione del perineo anteriore divaricando sulla linea mediana le fibre del muscolo bulbo-cavernoso sino a liberare completamente l'uretra bulbare. Il muscolo bulbo-cavernoso viene completamente rimosso. Si incide la fascia di Colles. Si evidenzia sulla linea mediana, il centro tendineo del perineo, che viene sezionato insieme alle strutture muscolo-fasciali collocate tra uretra e retto. I muscoli trasversi superficiale e profondo del perineo vengono divaricati lateralmente. Si evidenzia in questo modo la fascia inferiore del diaframma uro-genitale, che viene incisa lateralmente. Per via smussa in immediata prossimità della parte mediale della tuberosità ischiatica, attraverso la fascia endopelvica

si giunge profondamente nello spazio ischio-rettale. A questo punto il dito dell'operatore è in grado di apprezzare: posteriormente, il retto; anteriormente l'uretra membranosa e l'apice prostatico. La fase successiva consiste nell'ampliamento della cavità neovaginale, realizzando uno scollamento tra uretra, complesso prostatico-vescicolare e vescica anteriormente e retto posteriormente, fino a livello della riflessione peritoneale del Douglas. In questa sede, facendo trazione sul catetere, si apprezza con il dito nella profondità del cavo creato, il palloncino del catetere in vescica. Si misura con tutore centimetrato la profondità ottenuta, che deve essere almeno di 12 cm.

NB: questo è il passaggio più rischioso: lesione del retto e lesione dell'uretra membranosa.

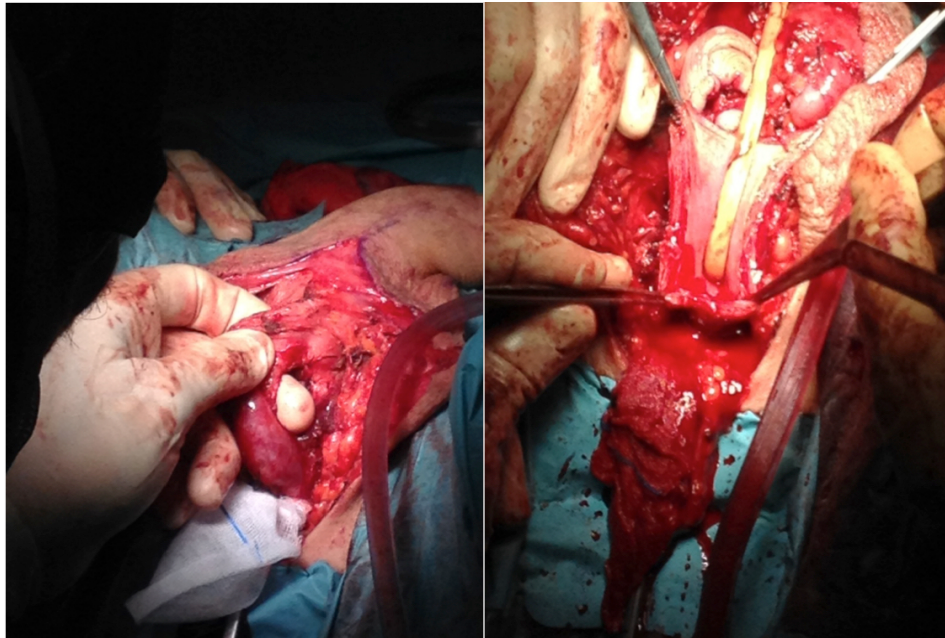


3) Asportazione delle crura

Il moncone uretrale residuo viene scollato dai corpi cavernosi, fino a livello della divaricazione delle crura. Entrambe le crura vengono quindi scollate dalle branche ischiatiche e rimosse con elettrobisturi. A livello della loro confluenza nella porzione pendula del pene, vengono sezionate tangenzialmente, lasciando la parete posteriore adesa al pube, allo scopo di risparmiare il fascio vascolo nervoso, che qui si divide, e già isolato meticolosamente nella porzione distale del pene, dall'equipe B. Eventuale tessuto spongioso cavernoso residuo viene suturato con due semicontinue in monofilamento.

4) Riduzione del bulbo uretrale e preparazione del moncone uretrale con spatolamento dell'uretra pre bulbare.

Con pinza curva si clampa tangenzialmente ed anteriormente il bulbo uretrale e la porzione esuberante viene rimossa con elettrobisturi. Si procede quindi a sutura in continua monofilamento 3/0. La manovra serve a ridurre il volume dell'uretra aumentando lo spazio a livello dell'introito vaginale. Il bulbo uretrale infatti, se integro, durante l'eccitazione diventa turgido ed aumenta di volume riducendo lo spazio. A questo punto il moncone uretrale viene spatolato ventralmente e gli angoli superiori del lembo vengono rimossi in modo da far assumere al piatto uretrale una forma lanceolata con apice in alto. L'apice viene fissato con un punto di sutura in monofilamento alla porzione anteriore del pube, facendo attenzione a non traumatizzare il fascio vascolare che a questo livello si divide nelle due porzioni dx e sinistra, tra branca ischiatica e porzione residua della faccia posteriore delle crura precedentemente lasciata con la dissezione. I lati dell'uretra vengono suturati con semicontinue in monofilamento e il piatto uretrale viene fissato e spatolato alle branche ischiatiche. Si fornisce così alla neovagina una superficie più sensibile ed esteticamente più idonea.

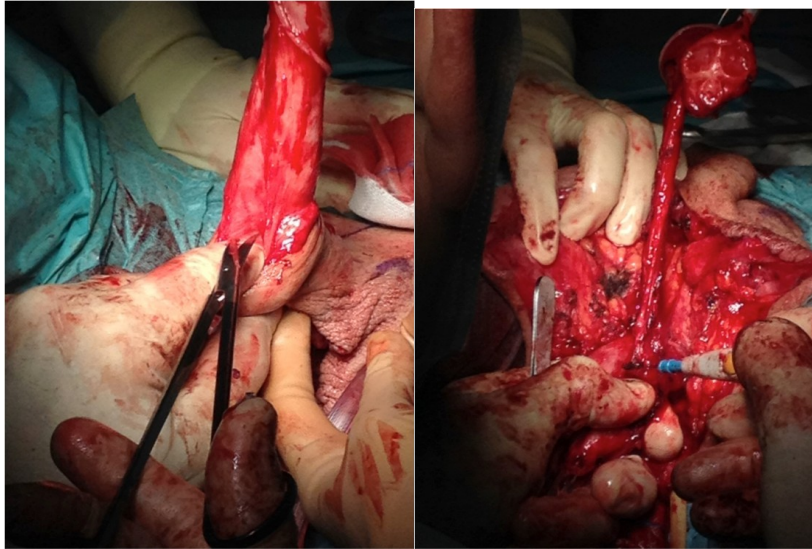


B)

5) Degloving del pene

Si procede a degloving del pene, avendo cura di rispettare la vascolarizzazione del cilindro cutaneo penieno. A differenza dell'amputazione del pene per neoplasia, l'asportazione dei corpi cavernosi in questo tipo di chirurgia deve rispettare la vascolarizzazione del cilindro cutaneo che costituirà parte

del rivestimento della neovagina. Si deve mantenere intatto il fascio neuro- vascolare dorsale che dovrà assicurare il trofismo e la sensibilità del neoclitoride. Il fascio viene scollato partendo da entrambi i lati dell'uretra .Si scolla per tutta la lunghezza a e livello del glande viene isolato con risparmio di uno-due cm di cute del prepuzio Il glande viene scollato delicatamente dall'apice dei corpi cavernosi e a fine manovra rimane il glande isolato e congiunto al fascio.



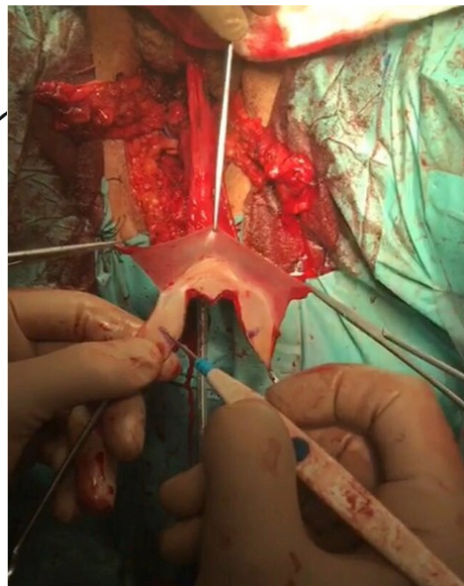
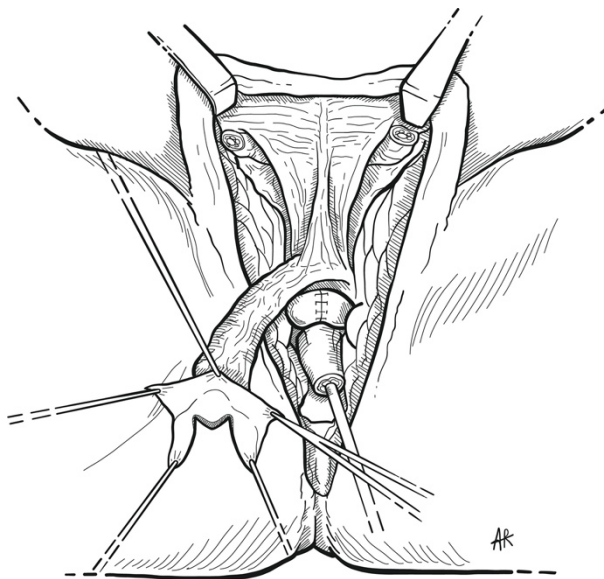
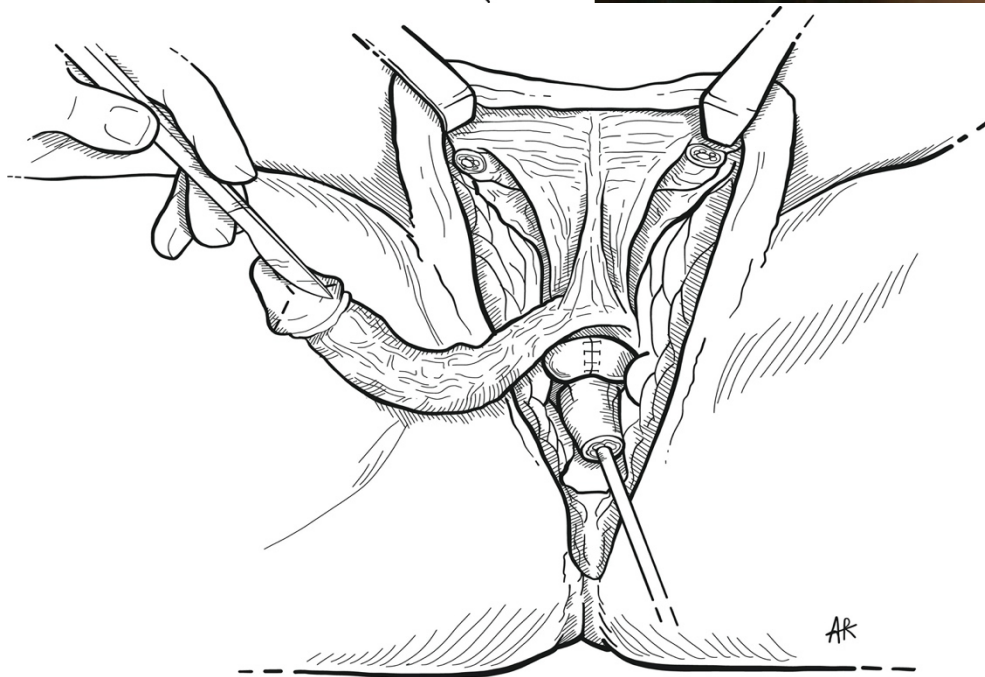
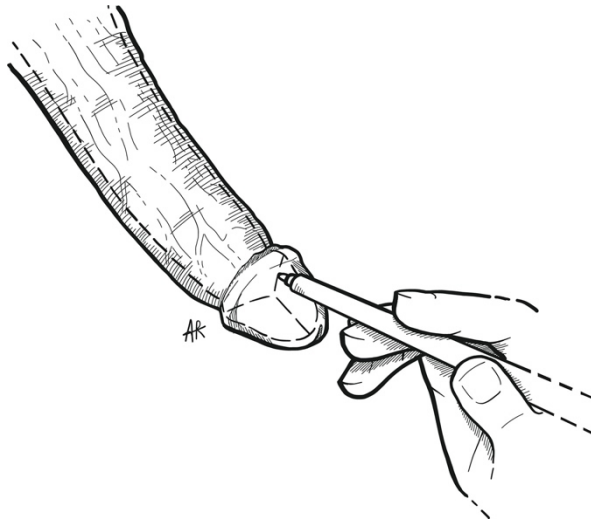
6) Asportazione della porzione distale dei corpi cavernosi e dell'uretra pendula

I corpi cavernosi vengono poi sezionati insieme alle crura precedentemente isolate e asportate, con risparmio del fascio vascolo nervoso che a livello delle crura si sfiocca nel lato sinistro e destro.



7) Creazione del neoclitoride dotato di sensibilità e del cappuccio clitorideo

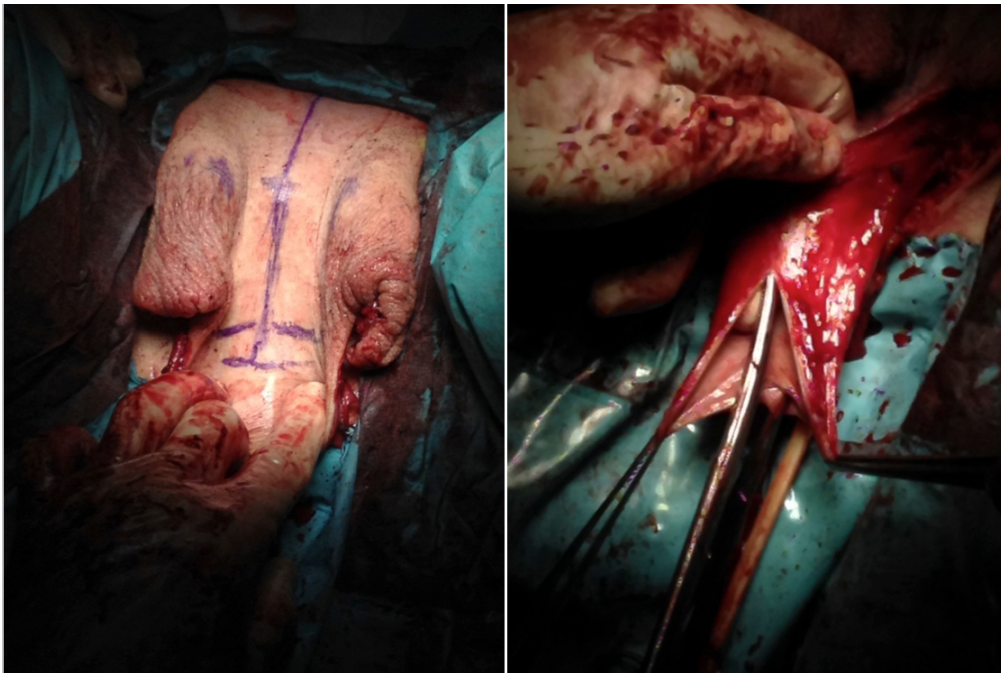
Il glande viene poi preparato tramite una incisione ad M. Tale modellamento consentirà di utilizzare l'intero glande costituendo da un lato il neoclitoride e dall'altra le piccole labbra fornendo un maggior quantitativo di zona erogena utile alla paziente per il recupero della funzionalità orgasmica. Il fascio viene poi ripiegato su se stesso ed il lato della riflessione viene fissato con tre punti di sutura al regione sopra pubica in modo che il neo clitoride vada a cadere nella zona anatomica propria. L'apice inferiore del neo clitoride viene fissato alla porzione superiore dell'apice dell'uretra precedentemente spatolata e le due ali del glande, modellate con risparmio massimo di tessuto con tecnica personale, vengono fissate con sutura in monocryl 3/0 ai lati dell'uretra spatolata. La porzione inferiore dell'uretra, a livello del neo meato, viene spatolata estroflettendo la mucosa con punti staccati fissati esternamente alla spongiosa.



c)

8) Preparazione del graft cutaneo libero

Il grasso pre testicolare precedentemente isolato viene suturato all'apice inferiore del perineo, per dare volume e spessore alle grandi labbra. La porzione latero-inferiore della cute del pene viene fissata con punti di monocryl 2/0 alla porzione più declive ai lati dell'incisione inferiore della base della racchetta creata a livello del perineo, in modo da formare l'apice inferiore delle grandi labbra. La cute esuberante viene disegnata con matita dermatografica e asportata con elettrobisturi. Su banco, i due grafts cutanei vengono assottigliati rimuovendo il grasso sottocutaneo.



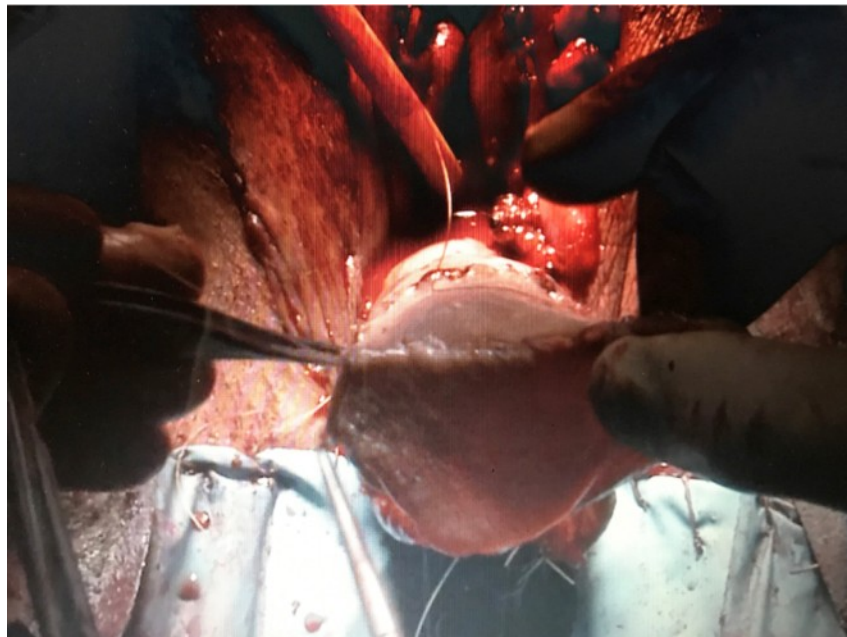
9) Creazione delle grandi labbra e del neo-meato uretrale

La porzione di cute del pene ancora tubularizzata viene rovesciata a dito di guanto e la porzione più declive viene fissata con due punti passanti alla porzione interna e laterale del cavo neovaginale da entrambi i lati, con punti monocryl 0, posteriormente alla sede del sito di inserzione delle crura. Viene praticata incisione longitudinale centrale per creare il vestibolo vaginale, estroflettendo così il neo clitoride. La porzione inferiore della cute viene allargata a T rovesciata e suturata alla mucosa estroflessa del moncone uretrale a formare il neo meato uretrale. L'anastomosi dell'uretra alla cute peniena costituisce un punto delicato dell'intervento ricostruttivo che, se non eseguito in maniera ottimale, può condurre alla formazione di stenosi. In questa maniera è possibile confezionare un'uretrostomia accostando perfettamente mucosa estroflessa all'epidermide, prevenendo la formazione delle stenosi meatali. Il posizionamento di punti di sutura dell'uretra spongiosa a tutto spessore permette anche di prevenire il sanguinamento post-operatorio del tessuto spongioso sezionato.



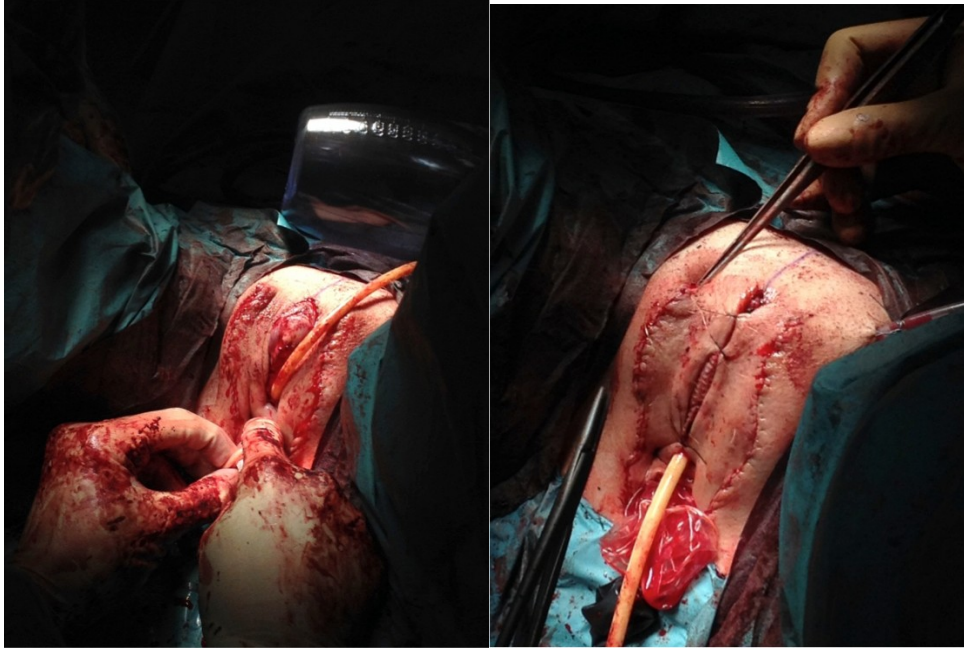
10) Sutura dei graphts cutanei liberi alla cute del pene superiormente e al lembo perineo scrotale inferiormente formando la superficie superiore ed inferiore, rispettivamente, della neovagina.

Entrambi i graphts cutanei liberi assottigliati, vengono suturati alla cute del pene superiormente e alla cute perineo scrotale inferiormente, su tutore modellante introdotto nel cavo neo vaginale. Prima del termine della sutura, il tutore endo neo vaginale viene rimosso.



11) Introflessione del cul di sacco e suture laterali cutanee

Il cul di sacco così formato viene introflesso nel cavo, a rivestire l'intera profondità del cavo neo vaginale. Si terminano le suture cuto-cutanee a delineare le grandi labbra.



Gestione post-operatoria

Una volta terminate le suture, si inserisce un intruso vaginale costituito da garze imbevute di betadine e gentalin in modo da far aderire il cilindro cutaneo ai tessuti circostanti. Tale intruso, insieme al catetere vescicale, rimarrà in sede per 4 giorni insieme ad una fasciatura compressiva.

La paziente si mobilizzerà in prima giornata, solo alla rimozione in quarta giornata di intruso vaginale e catetere si inizieranno le manovre di dilatazione con dilatatori progressivi per un totale di 2-3 dilatazioni giornaliere.



Risultati funzionali e learning curve della vaginoplastica

Scopo

Lo scopo di questo studio è l'analisi dei risultati estetici e funzionali a medio e lungo termine dei pazienti con disforia d'identità di genere in senso Male to Female sottoposte ad intervento chirurgico di conversione androginoide. Tale studio riporta i risultati di due centri ad alto volume.

Materiali e metodi

Dalla casistica congiunta dell'università di Pisa e Firenze dal Dicembre 2011 a Giugno 2019, sono state sottoposte ad intervento di transessualizzazione in senso MtoF 64 pazienti.

Le pazienti sono state operate secondo la loro provenienza da due differenti equipe chirurgiche, l'una appartenente all'università di Pisa e l'altra all'università di Firenze. Le équipe erano organizzate in due unità per la parte demolitiva e altrettante per la parte ricostruttiva, in doppio campo operatorio contemporaneo. Il tempo operatorio medio è risultato di 3.4 ore (range da 3.2 a 6 ore). Il catetere vescicale è stato mantenuto mediamente per 4 giorni e lo zaffo vaginale rimosso contestualmente al catetere. La dimissione è avvenuta mediamente in 6ª giornata post-operatoria (range da 4 a 8 giorni). Successivamente, le pazienti sono state seguite ambulatorialmente, con almeno un passaggio settimanale nei primi due mesi, poi una volta al mese fino al 6º mese dall'intervento. A domicilio, le pazienti sono state istruite a gestire autonomamente il tutore vaginale, mantenendolo in sede nelle ore notturne e saltuariamente di giorno nel primo mese.

Fig. 3.1 : Il tutore vaginale morbido

A partire dalla settima giornata post-operatoria, le pazienti hanno provveduto a dilatare la neovagina con dilatatori rigidi, a calibro e lunghezza crescente, per almeno mezz' ora due volte al giorno il primo mese poi tre volte al giorno i successivi mesi.

L'attività sessuale di tipo penetrativo è stata consentita a partire dal secondo mese dall'intervento chirurgico; in assenza di un'attività sessuale regolare, le pazienti sono state invitate a continuare le dilatazioni vaginali con i tutori rigidi.



Fig. 3.2 : Il set di dilatori rigidi



Fig. 3.3 : Risultato a due mesi dall'intervento

Dal punto di vista funzionale, tutte le 64 pazienti operate hanno ottenuto il nullaosta medico ad iniziare l'attività sessuale dopo 2 mesi dall' intervento. Ad oggi:

- 20 delle 64 pazienti hanno riferito di avere avuto rapporti penetrative delle quali 6 con dolore nei primi 6 mesi dall'inizio dei rapporti;
- 62 di aver raggiunto l'orgasmo tramite stimolazione clitoridea;
- 41 hanno un rapporto di coppia stabile.
- Nessuna paziente al momento persa al maggior periodo di followup di 36 mesi

Si è registrata una sola complicanza maggiore quale lesione del retto risolta intraoperatoriamente con punti di sutura senza modificare l'intervento previsto. Si registrano 3 stenosi dell'introito vaginale risolto con un intervento di incisione dell'anello stenotico e sostituzione del difetto con mucosa bucale. 9 stenosi maggiori risolte con secondo intervento di colonvaginoplastica.

Complicanza relative alla posizione del paziente, registriamo una lesione da decubito intraoperatoria sulla schiena del paziente di circa 15 cm di diametro cui si reso necessario l'intervento del chirurgo plastico con innesto di patch cutaneo.

Per ciò che riguarda le complicanze a distanza dall'intervento chirurgico abbiamo dovuto registrare:

- 2 infezioni della ferita chirurgica in 15esima giornata post-operatoria trattato con toilette chirurgica ambulatoriale e terapia iperbarica per 7 giorni.
- 1 deiscenza della sutura della neovagina in un caso gestita con riposizionamento ambulatoriale in anestesia locale dei punti di sutura.
- una invaginazione del neo-clitoride
- 2 asimmetrie delle grandi labbra con necessità di reintervento.

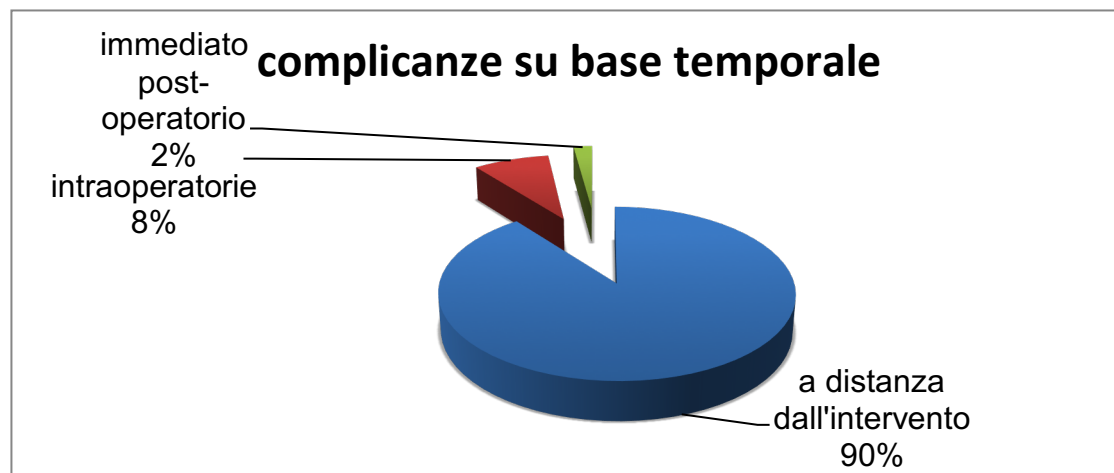


Fig. 3.4 : Grafico delle complicanze su base temporale

Risultati

Tra le diverse complicanze che abbiamo registrato, la stenosi della neovagina è quella più temuta sia dalle pazienti (per i correlati funzionali-sessuali), ma anche dai chirurghi (per le notevoli difficoltà che pone per la risoluzione).

Per ridurre al minimo il rischio di tale evenienza, è evidentemente indispensabile che l'intervento chirurgico sia svolto correttamente, con prudenza e diligenza. In realtà, è altrettanto necessario che le pazienti siano particolarmente collaborative e complianti nel periodo post-operatorio. Infatti, per mantenere nel tempo il risultato ottenuto in termini di profondità, le pazienti devono imparare un programma riabilitativo di dilatazioni costanti e frequenti della neovagina, la cui tendenza naturale è proprio quella di essere richiusa dalla muscolatura pelvica e perineale.

Nei giorni successivi all'intervento, le pazienti vengono istruite ad utilizzare i dilatatori rigidi per almeno mezz'ora, 2 volte al giorno. A meno che, una volta ottenuto il nulla osta, non abbiano un'attività sessuale regolare, che funge allo stesso modo da dilatazione.

Il "fattore" paziente

Con l'obiettivo di evidenziare eventuali parametri predittivi, in grado di individuare in fase preoperatoria i soggetti a rischio, abbiamo analizzato i principali fattori demografici, anamnestici, psicologici e perio-operatori di queste pazienti.

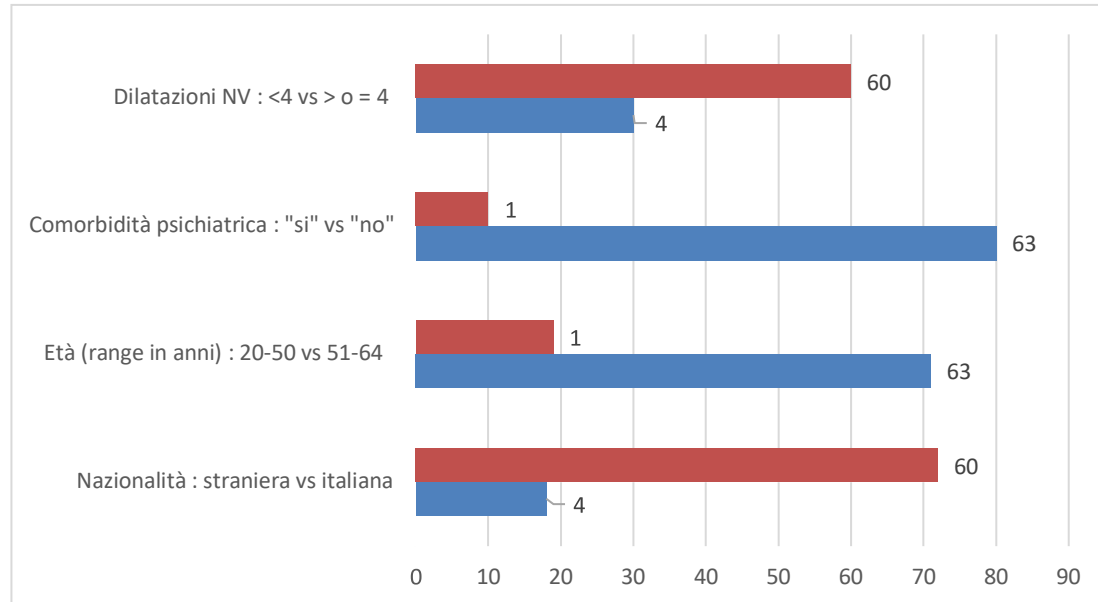


Fig. 3.8 : Grafico della distribuzione delle 64 pazienti in base ai 4 parametri prescelti.

- In funzione della nazionalità, l'incidenza delle stenosi neovaginali risulta maggiore nelle pazienti italiane, rispetto alla sola paziente straniera. Questo parametro, tuttavia, non raggiunge la significatività statistica ($p = 0,53$).

- In funzione dell'età anagrafica, il gruppo delle pazienti che hanno sviluppato una stenosi sono arrivate all' intervento chirurgico ad un'età media di 29 anni (range 20-53), più giovani rispetto al gruppo senza stenosi che ha età media 22 anni (range 18-63). Se dividiamo allora le pazienti in due gruppi in base all' età, nel gruppo delle pazienti più giovani, che abbiamo considerato tra i 20 e i 50 anni, la stenosi della neovagina si è verificata nel 27% dei casi, a fronte del gruppo di pazienti meno giovani, che abbiamo considerato oltre i 50 anni, dove l'incidenza della stenosi è stata del 26%. Anche per questo parametro, non viene tuttavia raggiunta la significatività statistica (p value= 0,39).
- Quando consideriamo le comorbidità psichiatriche di cui eventualmente hanno sofferto le pazienti durante il percorso di transizione, si evidenzia come l'incidenza di complicanze aumenti nelle pazienti con diagnosi di patologia psichiatrica durante il percorso di transizione. I dati per la valutazione delle comorbidità psichiatriche sono stati ottenuti previa somministrazione di questionari validati alle pazienti in occasione della visita psichiatrica e sono stati screenati come comorbidità psichiatriche "sì" – comorbidità psichiatriche "no". I disturbi maggiormente coinvolti riguardavano l'asse I (cosiddetti disturbi psichiatrici non strutturali, come ansia, depressione). In particolare, nel gruppo di pazienti che non presentavano comorbidità psichiatrica, l'incidenza della stenosi neovaginale è stata del 24%, a fronte del gruppo con presenza di comorbidità psichiatrica, laddove l'incidenza di stenosi della neovagina ammonta al 50%. Purtuttavia, anche per questo parametro non viene raggiunta una significatività statistica (p = 0,47)

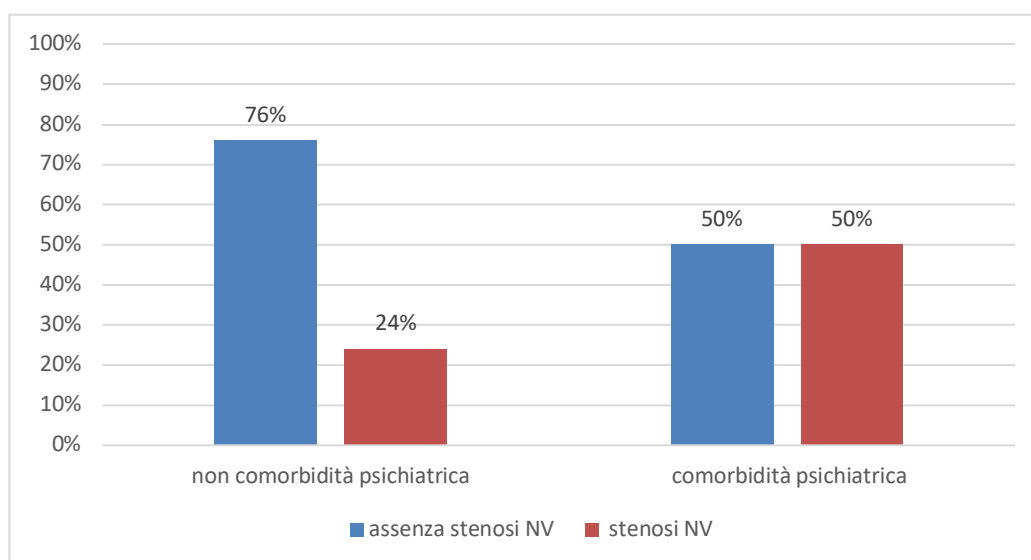


Fig. 3.11 : Grafico dell'incidenza di stenosi NV in base alle comorbidità psichiatriche di cui eventualmente hanno sofferto le pazienti durante il percorso di transizione. A sinistra pazienti senza comorbidità psichiatriche, a destra pazienti con comorbidità psichiatriche.

- Ciò che invece è apparso evidentemente correlato alla possibilità di sviluppare la stenosi ha riguardato la compliance delle pazienti rispetto al programma di dilatazioni della neovagina dopo l'intervento chirurgico. In particolare, appare evidente che nel gruppo di pazienti che eseguono meno di 4 dilatazioni alla settimana, la probabilità di sviluppare la stenosi della neovagina è più alta. In questo gruppo di pazienti è stata raggiunta la significatività statistica ($p = 0,02$).

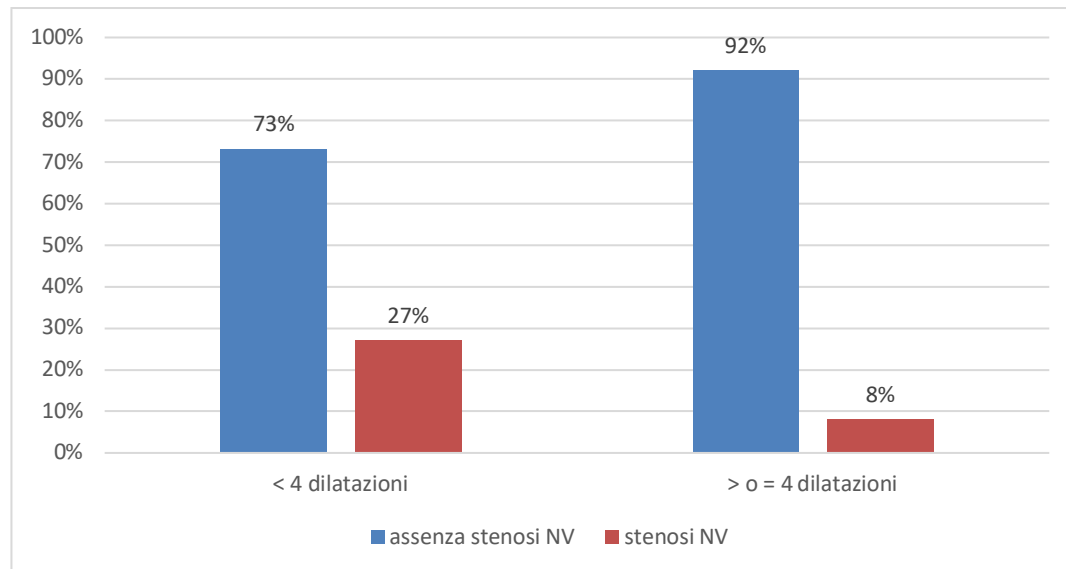


Fig. 3.12 : Grafico dell'incidenza delle complicanze in base alle compliance delle paziente. A sinistra l'incidenza di stenosi NV con meno di 4 dilatazioni, a destra con numero maggiore o uguale a 4 dilatazioni.

- Inoltre è stato empiricamente rilevato dalle equipe chirurgiche che una buona parte delle pazienti aveva un contesto sociale e intellettuale bassoprobabilmente ma non statisticamente correlabile con la loro scarsa compliance nel post intervento

Il peso dell'esperienza chirurgica

Altro importante aspetto evidenziato anche dal gruppo torinese^[47] in merito alla componente più strettamente chirurgica, cioè il peso dell'esperienza dell'équipe chirurgica sulla probabilità di sviluppare questa complicanza. Dal citato studio condotto precedentemente fra il gennaio 2005 - gennaio 2015 su 69 pazienti tenendo conto come principali outcomes:

- la profondità della neovagina
- la durata dell'intervento

Insieme ad altre fondamentali implicazioni chirurgiche quali:

- sanguinamento intraoperatorio
- tempo di degenza
- complicanze post-operatorie (stenosi/atresia della neovagina, stenosi della neo-uretra)

Età mediana	33,5	
Follow-up mediano in mesi	5	
Diabete	Sì (4%)	No (96%)
Fumo	Sì (39%)	No (61%)
Tempo operatorio mediano in minuti	245	
Perdita di sangue intraoperatoria mediana ,Hb g/dl	5,2	
Complicanze intraoperatorie (maggiori)	Sì (1,5 %) 1 caso di lesione rettale	No (98,5%)
unità mediane di trasfusioni postoperatorie	0	
Tempo di degenza mediano in giorni	8	
Complicanze post operatorie	Sì (21,7%) <ul style="list-style-type: none"> • atresia NV (2,9%) • Stenosi NV (5,8%) • Stenosi MU (13%) 	No (78,3%)
Profondità NV mediana in cm	12	

Tabella 3.2 : Caratteristiche dei pazienti e outcomes chirurgici^[47]

È stato evidenziato come su un tempo operatorio mediano di 245 minuti:

- non siano state riportate considerevoli complicanze intraoperatorie
- le complicanze maggiori nel post operatorio siano state per lo più stenosi uretrali
- una differenza notevole fra i vari gruppi presi in esame è stata dimostrata per quanto riguarda tempi operatori, profondità della neovagina, degenza post-operatoria e complicanze intraoperatorie. Tuttavia non sono state evidenziate notevoli differenze riguardanti i sanguinamenti intra-operatori.
- è emerso come il tempo operatorio sia notevolmente diminuito entro i primi 20-30 casi raggiungendo un plateau dopo i 40. Mentre per quanto attiene alla profondità della

neovagina è stato evidenziato come ci sia stato un notevole incremento dopo i primi 10 casi e un plateau dopo i 30-40.

Per quantificare statisticamente la LC sono stati utilizzati 2 metodi convalidati: una rappresentazione tramite grafico a dispersione e uno “splitting group”. Per quanto riguarda la prima metodologia, una curva standard e una curva di interpolazione logaritmica sono state elaborate per ogni misura di outcome. La LC è stata determinata come plateau visivo della linea di aggiustamento (“best fit”). D'altra parte, come previsto dal metodo gruppo splitting, abbiamo diviso nostra serie di pazienti in piccole coorti consecutive, con un punto di taglio arbitrario di 5 pazienti. Infine, i valori medi tra il gruppo sono stati confrontati statisticamente. [47]

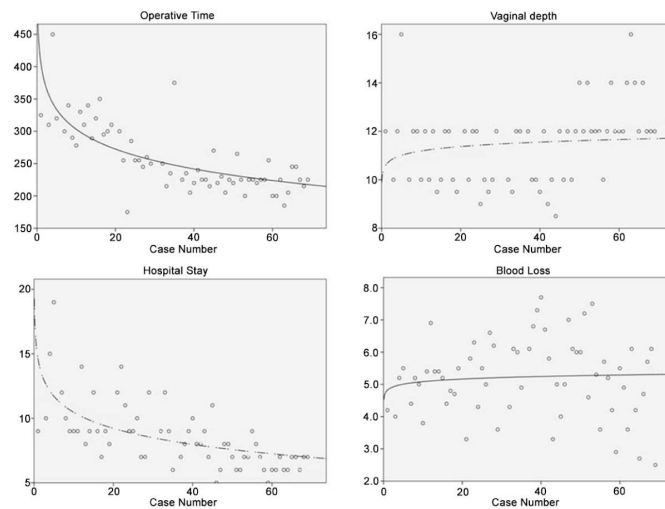


Fig 3.13 : “learning curve” (curva di apprendimento) evidenziata dal grafico a dispersione [47]

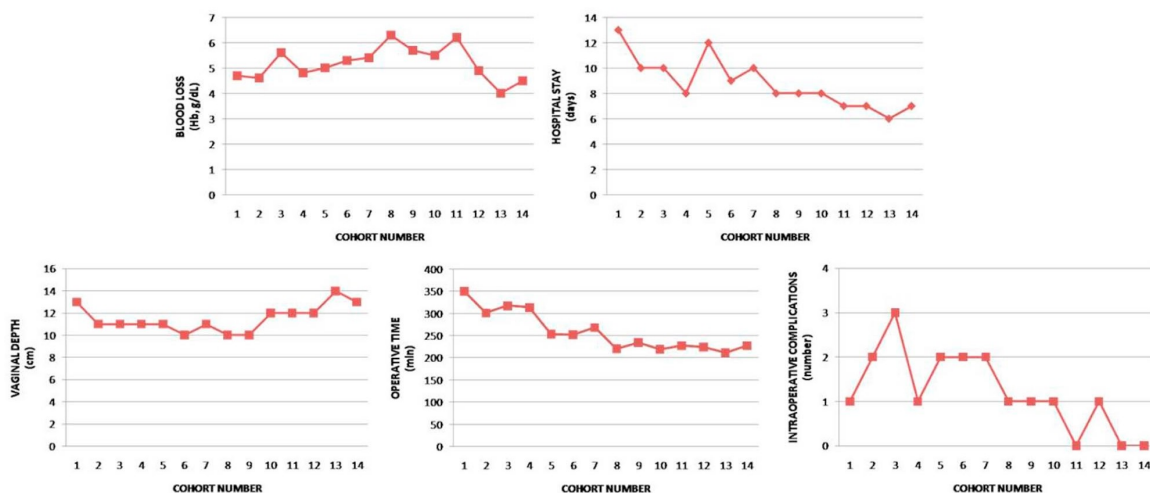


Fig 3.14 : “learning curve” (curva di apprendimento) evidenziata dall’analisi gruppo “splitting” [47].

Dalla curva di apprendimento dello studio si è affermato che al fine di garantire un intervento sicuro e al contempo un eccelso risultato siano necessari almeno 40 interventi di team chirurgico volti a sviluppare le adeguate competenze. Questo appare intuitivo in quanto essendo un intervento ricostruttivo ad alta esperienza la gestione delle complicanze precedenti porta l'equipe ad acquisire le dovute competenze per prevenirle oltre a più specifici accorgimenti sia durante l'intervento che nella gestione post operatoria.

Discussione

Storicamente la vaginoplastica era un intervento riservato ai chirurghi plastici tuttavia a tutt'oggi l'urologia a senza preso campo in tale intervento rendendolo proprio. Questo è probabilmente dovuto alla familiarità degli urologi con l'intervento di dissezione perineale, ampiamente usato per la chirurgia dell'uretra bulbare, dell'uretra membranosa e della chirurgia genitale demolitiva. Un'adeguata profondità vaginale è un obiettivo importante, che deve essere perseguito da chirurghi che si occupano di riconversione MtoF in quanto rappresenta uno dei principali fattori che influenzano la soddisfazione delle pazienti ^[48]. Su questo aspetto i risultati del presente studio sono in linea con la recente letteratura internazionale ^{[49] [50]}. Inoltre, questo studio ha chiaramente dimostrato che la profondità vaginale è strettamente collegata alle competenze chirurgiche dell'operatore e di conseguenza è fortemente influenzata dalla LC. È ampiamente accettato che nel sezionare lo spazio prostata-rettale, la lunghezza massima ottenibile è parzialmente limitata dal collo della vescica e dal peritoneo, che sono i più lontani punti accessibili. Secondo il presente studio la LC sembra giocare un ruolo determinante nell'estendere la lunghezza della dissezione, probabilmente dando all'operatore sufficiente fiducia per sezionare completamente lo spazio, raggiungendo la sua massima estensione.

L'intervento di riconversione chirurgica di sesso (RCS) ha bisogno di passare attraverso alcuni comuni passi chirurgici familiari all'urologo: orchietomia, penectomia, clitoridoplastica, labioplastica, e infine il vaginoplastica. ^{[51] [52]} Tuttavia, diversi approcci chirurgici possono essere utilizzati. ^{[53] [54] [55]}.

In chirurgia la "learning curve" è definita come il numero di procedure che un chirurgo deve seguire prima di raggiungere un livello di sicurezza e qualità di prestazioni. Questo concetto ha sicuramente un ruolo importante nella formazione professionale ponendosi l'obiettivo di migliorare la qualità delle cure chirurgiche ^{[56] [57]}. Il ruolo di una rigorosa LC è essenziale soprattutto quando si parla di eseguire di una tecnica standardizzata come, ad esempio, recentemente dimostrato per la prostatectomia radicale robot-assistita ^[58]. Siamo fermamente convinti che lo stesso concetto dovrebbe essere applicato a PSV che tra le procedure di riassegnazione chirurgica di sesso è appunto la più accettata e codificata.

30-40 casi devono essere eseguiti per ottimizzare il tempo chirurgico, raggiungendo livelli adeguati, attualmente paragonabili a centri di altissimo volume (circa 400 casi/anno) che per altro mostrano tempistiche di 180 minuti ^[54]. A tal proposito è opportuno osservare che, nonostante il tempo operatorio sia spesso considerato come una misura utile per valutare una LC chirurgica, in realtà, esso rappresenta una misura dell'efficienza chirurgica non essendo mai stato dimostrato un effetto diretto sugli esiti chirurgici o funzionali.

Anche se in maniera retrospettiva, questo studio mostra gli esiti intra e post-operatori in modo strutturato e riproducibile alzando il livello di evidenza nell'intervento di PSV che è attualmente molto scarso. Così come l'analisi retrospettiva della LC si basa su una serie di 69 pazienti, che attualmente si localizza fra i più grandi tra gli interventi di PSV, anche l'analisi dei fattori predittivi il possibile sviluppo di complicanze riveste un certo rilievo in termini relativi. Il limite principale di questo studio è sicuramente il basso numero in termini assoluti che è comunque notevole considerando la rarità della disforia d'identità di genere.

Altro limite, che deve essere sottolineato e che è richiesto per convalidare le conclusioni sui risultati chirurgici a lungo termine, è la mancanza di un lungo follow-up delle pazienti dovuto spesso all'abbandono da parte delle pazienti stesse.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati, non emergono ad oggi elementi che possano predire già in fase preoperatoria la probabilità che hanno le pazienti di sviluppare una stenosi della neovagina. Sebbene emergano delle "tendenze di rischio" in base ai fattori psichiatrici, tale impressione non è confermata dalla statistica (pur nell'esiguità del campione).

Ciò che risulta strettamente correlato con la buona riuscita dell'intervento, in funzione delle dimensioni della neovagina, risulta in modo statisticamente significativo la compliance delle pazienti rispetto alle dilatazioni della neovagina e l'esperienza dell'equipe chirurgica basata su una casistica di almeno 40 operazioni.

Questo dato in realtà conferma la necessità di un counseling affinché comprendano il significato delle dilatazioni. La neovagina di un paziente transessuale tende per natura a restringersi, in quanto l'apparato muscolare perineale proprio del maschio non è concepito per accogliere una cavità. Pertanto, uno stretto follow-up postoperatorio è imperativo in tutti i pazienti sottoposti ad intervento di riattribuzione chirurgica del sesso in senso MtoF, con particolare attenzione al rispetto dei modi, dei tempi e della frequenza delle dilatazioni della neovagina.

STUDIO URODINAMICO

INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio focalizza l'attenzione, in modo prospettico, sulla minzione dei pazienti sottoposti a RCS in senso andro-ginoide.

Normalmente la continenza nel maschio è garantita dallo sfintere uretrale interno e dallo sfintere uretrale esterno. Lo sfintere uretrale interno si estende dal collo della vescica al collicolo seminale ed è innervato dalla componente parasimpatica e ortosimpatica del sistema nervoso autonomo. Lo sfintere uretrale esterno contribuisce al meccanismo della continenza grazie all'integrazione di fibre muscolari lisce e striate, quest'ultime inoltre sono strettamente correlate ai muscoli striati del pavimento pelvico. Questo sfintere è innervato sia dalla componente somatica che da quella autonoma.

Teoricamente, la fase di riempimento della vescica in questi pazienti potrebbe essere alterata per l'indebolimento dell'area sfinteriale; anche la fase di svuotamento potrebbe risultare alterata a causa dello scorciamento dell'uretra e dei sintomi irritativi post-operatori. Tuttavia su 36 pazienti androginoidi che si sono sottoposti alla riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali si sono osservati solo 3 casi di complicanza al basso tratto urinario. In tutti e 3 i casi si trattava di stenosi del meato uretrale esterno dovuta a esiti cicatriziali per le dilatazioni della cavità neovaginale fatte nei primi sei mesi dopo l'intervento; tali stenosi sono state tutte risolte senza ricorrere alla chirurgia ma grazie a semplici dilatazioni uretrali ambulatoriali.

Da un punto di vista della procedura, la riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali coinvolge parzialmente il meccanismo della continenza urinaria. Dissezionando il centro tendineo del perineo nella creazione della cavità neovaginale, si va ad intaccare l'integrità del pavimento pelvico maschile. Inoltre la riduzione del bulbo uretrale, necessaria in questi pazienti per evitare futuri discomfort durante la penetrazione, indebolirà ulteriormente la struttura di sostegno uretrale.

I pazienti andro-ginoidi, biologicamente e anatomicamente uomini, con uretra di circa 16-20 cm di lunghezza, vengono sottoposti ad un intervento che comporta una riduzione della lunghezza uretrale e quindi delle rispettive resistenze.

L'intervento demolisce la parte posteriore della porzione trigonale dello sfintere striato. Durante l'operazione si può osservare in maniera evidente la porzione posteriore dell'uretra membranosa denudata completamente dei muscoli circostanti, ossia della parte posteriore dell'anello trigonale.

Lo stesso vale per la porzione bulbouretrale. Viene infatti distratta la parte posteriore più distale, cioè verso il perineo, che è la prima porzione che si incontra dopo aver aperto sezionando il M. Bulbo spongioso e sezionato il tendine retto-uretrale.

Come emerge da quanto detto sopra, i pazienti che si sottoporranno a conversione andro-ginoide, subiranno una profonda modificazione anatomica su tutte le strutture pelviche coinvolte, ivi comprese quelle deputate alla continenza; per questo motivo risulta necessario indagare nel pre-operatorio tutte le patologie che, di base, potrebbero influenzare l'outcome operatorio.

Una valutazione della fisiologia minzionale non può assolutamente essere trascurata data la modificazione anatomica. A tutt'oggi, in letteratura, le tecniche di indagine minimamente invasive sulla dinamica urinaria, a cui sono stati sottoposti tali pazienti, passano dalla semplice ecografia addominale alla studio del flusso urinario a mezzo di flussometria libera con valutazione del residuo post minzionale. Tuttavia, la prima tecnica si limita allo studio anatomico senza analizzare la fisiologia della minzione nelle sue due fasi, di riempimento e svuotamento; la seconda, invece, si limita alla sola fase di svuotamento urinario. Oggigiorno, l'unico metodo di studio in grado di analizzare l'intera fisiologia minzionale rimane l'esame urodinamico completo.

Nella letteratura non sono molti gli studi condotti per valutare il basso tratto urinario dopo la RCS. Hoebeke et al. nel 2004 hanno studiato 31 pazienti MtF dopo RCS somministrando un questionario riguardo alle abitudini minzionali e ai sintomi del basso tratto urinario; dallo studio risulta che il 16% dei pazienti riferisce una qualche forma di incontinenza.¹ Kuhn et al. nel 2005 hanno studiato 18 pazienti MtF dopo RCS usando il questionario King's Health, una scala analogica visiva sul benessere del paziente, l'ecografia perineale e transaddominale e l'uroflussometria; dallo studio risulta che il 66% dei pazienti presenta iperattività detrusoriale, il 33% incontinenza e il 33% uropatia ostruttiva.² Entrambi gli studi hanno però valutato il basso tratto urinario solamente tramite l'aiuto di questionari, per quanto riguarda i sintomi e, dal punto di vista strumentale, solamente con la flussimetria, la quale si limita all'indagine della fase di svuotamento, come già affermato in precedenza.

Risulta chiara, quindi, la necessità di valutare questi pazienti in modo più approfondito svolgendo test urodinamici atti a studiare le fasi di riempimento e svuotamento della vescica prima e dopo la chirurgia.

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare dal punto di vista urodinamico se la RCS influisce sul meccanismo minzionale e sulla continenza nel paziente MtF.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato 19 pazienti dal Novembre 2011 al Luglio 2017 presso due centri ad alto volume operatorio, rispettivamente AOU Pisa Dipartimento di Urologia e AOU Careggi Dipartimento di urologia e andrologia. Tutti i pazienti sono stati precedentemente studiati tramite accesso al percorso diagnostico-terapeutico previsto nelle due strutture e che si compone di "visita psichiatrica" – "visita endocrinologica" – "visita psicologica" – "visita urologica". Durante tale percorso il paziente, oltre a ricevere la diagnosi di certezza di "disforia di identità di genere", inizia la terapia ormonale.

Il paziente viene ricoverato il giorno prima dell'intervento. Durante il ricovero viene sottoposto a visita anestesiológica ed urologica completa; vengono inoltre ripetute la sierologia completa per eventuali malattie infettive e l'anamnesi farmacologica accurata. A tutti i pazienti viene richiesto di interrompere la terapia con estrogeni 30 giorni prima dell'intervento mantenendo la terapia con l'anti-androgeno.

Il paziente viene sottoposto a esame urodinamico completo; i test svolti sono:

1. *uroflussometria libera* con valutazione di: volume svuotato, residuo post-minzionale, flusso massimo, flusso medio;
2. *cistomanometria di riempimento* con valutazione di: sensibilità, capacità cistometrica, compliance, contrazioni detrusoriali spontanee o provocate, punti pressori di fuga addominali (alla tosse ed alla Valsalva);
3. *profilo pressorio uretrale* con valutazione di: lunghezza funzionale uretrale, pressione massima di chiusura uretrale.

A tutti i pazienti sottoposti a flussometria libera è richiesto di urinare secondo la posizione preferita in normali condizioni.

La cistomanometria di riempimento viene eseguita con lo strumento Solar EUREL (MMS) in posizione clinostatica; catetere vescicale ad acqua Ch 6 e catetere per rilevazione pressione addominale (rettale) Ch 12; riempimento vescicale eseguito a 30 ml/min con soluzione fisiologica a temperatura ambiente e gradualmente aumentato a 50 ml/min.

Il profilo pressorio uretrale viene eseguito in posizione clinostatica, con catetere vescicale Ch 6, velocità di retrazione 60 mm/sec ed infusione di liquido a caduta con pressione 300 mm Hg, massimo riempimento vescicale, due misurazioni effettuate.

A distanza di non meno tre mesi dalla RCS viene eseguito nuovamente l'esame urodinamico completo, nelle modalità descritte sopra, a 6 pazienti che hanno volontariamente deciso di sottoporsi allo studio post-operatorio.

Le variabili continue con andamento di tipo gaussiano sono presentate come media \pm deviazione standard (DS). Le variabili nominali sono presentate in stratificazione (numero e percentuale del totale). Le variabili continue parametriche sono state confrontate mediante T test per dati appaiati, confrontando i dati ottenuti nei 6 pazienti nel pre e post-operatorio. Le variabili nominali non sono state confrontate statisticamente a causa del basso volume di dati e perché ci interessava la stratificazione nei pazienti del pre-operatorio.

I risultati ottenuti con gli studi urodinamici pre e post operatori sono stati confrontati in tabelle.

Per la statistica abbiamo utilizzato GraphPad QuickCalcs.

RISULTATI

Abbiamo arruolato nello studio 19 pazienti che si apprestavano a sottoporsi alla riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali. Dei 19 pazienti 6 sono stati studiati nel periodo post-operatorio.

L'età media è compresa tra i 21 e i 48 anni (età media 32,3 anni)

All'anamnesi 3 pazienti su 19 riferiscono sintomi irritativi e 2 pazienti su 19 riferiscono sintomi ostruttivi; nessun paziente riferiva di essere affetto da una qualche malattia neurologica o diabete.

All'uroflussometria libera pre-operatoria e post-operatoria sono stati valutati i seguenti parametri: volume vuotato (VV), flusso massimo (Qmax), flusso medio (Qave) e il residuo post-minzionale (RPM). La media di questi valori è riportata nella tabella sottostante (vedi tab. 5.1); i valori ottenuti al RPM non sono stati inseriti nella tabella poiché nessuno dei pazienti aveva un volume significativo.

	PRE (19 pazienti)	POST (6 pazienti)	P (su 6 pazienti)
Media VV (ml)	355,93 \pm 212,39	306,17 \pm 118,19	0,3427
Media Qmax (ml/s)	20,65 \pm 8,15	22,83 \pm 6,49	0,5606
Media Qave (ml/s)	11,47 \pm 5,20	12,33 \pm 5,05	0,5574

Tabella 5.1 Risultati uroflussometria libera.

Alla cistomanometria di riempimento pre e post-operatoria sono stati valutati i seguenti parametri: sensibilità, capacità cistometrica (CC), compliance, contrazioni detrusoriali spontanee o provocate (DO). La media e la stratificazione di questi valori è riportata nelle tabelle sottostanti (vedi tabb. 5.2 e 5.3).

	PRE (19 pazienti)	POST (6 pazienti)	P (su 6 pazienti)
Media CC (ml)	349,77 ± 125,23	369,33 ± 104,47	0,4349

Tabella 5.2 Risultati cistomanometria di riempimento.

		PRE (19 pazienti)	POST (6 pazienti)
DO	<i>Sì</i>	26,3% (5/19)	0% (0/6)
	<i>No</i>	73,7% (14/19)	100% (6/6)
Compliance	<i>normale</i>	57,9% (11/19)	50% (3/6)
	<i>aumentata</i>	5,3% (1/19)	0% (0/6)
	<i>diminuita</i>	36,8% (7/19)	50% (3/6)
Sensibilità	<i>normale</i>	89,4% (17/19)	66% (4/6)
	<i>aumentata</i>	5,3% (1/19)	17% (1/6)
	<i>diminuita</i>	5,3% (1/19)	17% (1/6)

Tabella 5.3 Risultati cistomanometria di riempimento.

Al profilo pressorio uretrale pre e post-operatorio sono stati valutati i seguenti parametri: lunghezza funzionale uretrale, pressione massima di chiusura uretrale (PMCU). La media di questi valori è riportata nella tabella sottostante (vedi tab. 5.4).

	PRE (19 pazienti)	POST (6 pazienti)	P (su 6 pazienti)
Media lunghezza funzionale uretrale (mm)	54,45 ± 11,782	48,667 ± 15,946	0,4827
Media PMCU (cmH2O)	123,07 ± 39,20	52,50 ± 27,20	0,0006

Tabella 5.4 Risultati profilo pressorio uretrale.

I due pazienti con sintomi ostruttivi presentavano entrambi parametri flussometrici ai limiti bassi della norma.

In tutti e tre i pazienti con sintomi irritativi è stata riscontrata iperattività detrusoriale idiopatica (nessun paziente riferiva all'anamnesi malattie neurologiche).

Tutti i pazienti con iperattività detrusoriale idiopatica presentano anche una compliance diminuita rispetto alla norma.

Nessun paziente coinvolto nello studio è stato riscontrato incontinente sia nel pre che nel post-operatorio.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Lo studio prospettico da noi effettuato ha ancora un basso volume di dati, tuttavia dall'analisi dei risultati urodinamici ottenuti dai pazienti sia nel pre che nel post-operatorio sono emerse alcune considerazioni interessanti.

Come si può osservare nella tabella soprastante il 26,3% dei pazienti (5/19) presenta iperattività detrusoriale idiopatica nel periodo pre-operatorio. Questo dato risulta aumentato se confrontato con la prevalenza dell'iperattività detrusoriale idiopatica nella popolazione (12% Campbell-Walsh, Urology³). Anche la prevalenza della diminuzione della compliance vescicale riscontrata in questi pazienti, il 36,8% dei pazienti (7/19), risulta aumentata. Dai dati emerge un altro aspetto importante, ovvero che tutti i pazienti con iperattività detrusoriale idiopatica hanno una compliance diminuita rispetto alla norma. Si pensa che una delle ragioni che sta alla base di quanto appena detto sia la terapia ormonale sistemica a base di estrogeni. Come dimostrato in letteratura, su modelli animali, la terapia ormonale estrogenica promuove il rimodellamento della parete vescicale incrementando il numero delle fibre muscolari lisce a discapito delle fibre collagene; ciò può portare ad una diminuzione della compliance vescicale ed allo sviluppo di iperattività detrusoriale idiopatica.^{4,5} Inoltre a sostegno del dato da noi osservato, già Kuhn et al. nel 2005 avevano riscontrato, a mezzo del King's Health Questionnaire, una prevalenza del 66% (12/18) di iperattività detrusoriale idiopatica tra i pazienti andro-ginoidi che si erano sottoposti alla riassegnazione chirurgica dei caratteri sessuali e che facevano terapia ormonale estrogenica.²

Analizzando il profilo pressorio uretrale (vedi tab. 5.4) risulta statisticamente significativa ($P=0,0006$) una diminuzione della pressione massima di chiusura uretrale (PMCU media \pm deviazione standard: $52,50 \pm 27,20$ cm H₂O). Se tale tendenza si conferma anche nei successivi profili pressori uretrali dei pazienti già operati di RCS, si può ipotizzare che la diminuzione della pressione massima di chiusura uretrale sia dovuta alla RCS stessa. L'intervento infatti, nella creazione della cavità neovaginale, demolisce la parte posteriore della porzione trigonale dello sfintere striato. Durante l'operazione si può osservare in maniera evidente la porzione posteriore dell'uretra membranosa denudata completamente dai muscoli circostanti, ossia della parte posteriore dell'anello trigonale. Lo stesso vale per la porzione bulbouretrale. Viene infatti distrutta la parte posteriore più distale, cioè verso il perineo, che è la prima porzione che si incontra dopo aver aperto sezionando il M. Bulbo spongioso e sezionato il tendine retto-uretrale. Risulta chiara quindi l'importanza di continuare la valutazione del profilo pressorio uretrale nei pazienti sottoposti a RCS.

Lo studio nei pazienti del post-operatorio non ha evidenziato significativi segni di ostruzione alla flussometria. Il dato è importante in quanto una delle maggiori complicanze nel post-operatorio è la stenosi del meato uretrale esterno dovuta alle dilatazioni della cavità neovaginale fatte nei primi sei mesi dopo l'intervento. Nella nostra esperienza si sono osservati solo 3 casi di stenosi del meato uretrale esterno dal 2011 ad oggi su 36 pazienti MtF sottoposti a RCS.

Nessun caso di incontinenza urinaria è stato evidenziato dallo studio. Tuttavia il numero di pazienti studiati nel post-operatorio è basso e tale campione non include i pazienti con iperattività detrusoriale

idiopatica poiché devono sempre sottoporsi allo studio urodinamico post-operatorio. In futuro sarebbe utile valutare la pressione massima di chiusura uretrale nei pazienti con iperattività detrusoriale sottoposti a RCS per vedere se sono andati incontro ad incontinenza urinaria mista. Infatti in letteratura Hoebeke et al. nel 2004, tramite un loro questionario, hanno evidenziato l'incontinenza urinaria nel 16% dei pazienti MtF sottoposti a RCS ¹; mentre Kuhn et al. nel 2005 hanno evidenziato, tramite il King's Health Questionnaire, l'incontinenza urinaria nel 33% dei pazienti MtF sottoposti a RCS. ²

Il resto dei risultati non è statisticamente significativo.

CONCLUSIONI

In conclusione lo studio mette in evidenza un'aumentata prevalenza dei pazienti con iperattività detrusoriale idiopatica nel pre-operatorio e una diminuzione statisticamente significativa della pressione di chiusura uretrale nei pazienti nel post-operatorio.

Nonostante si tratti di uno studio prospettico con un numero ristretto di pazienti valutati, ci ha permesso di gettare le basi per importanti considerazioni.

Risulta fondamentale, quindi, proseguire lo studio di questi pazienti nel pre e nel post-operatorio al fine di confermare queste ipotesi e di valutare la continenza urinaria nel post-operatorio, che non abbiamo potuto approfondire per mancanza di dati.

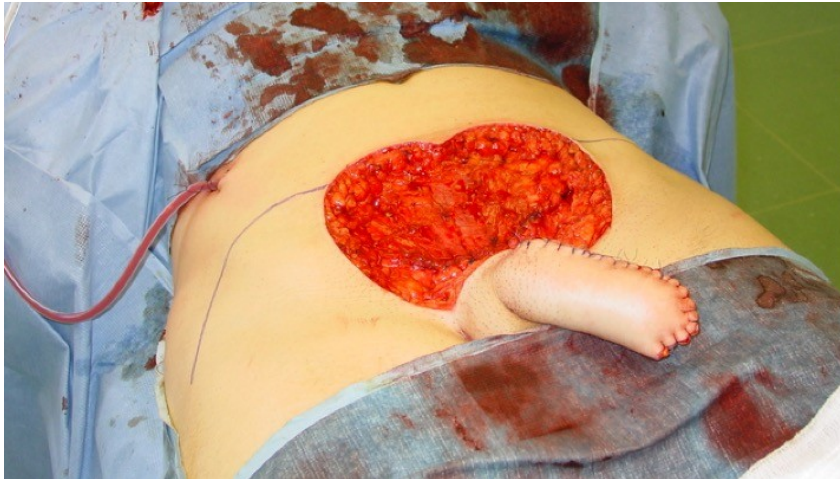
L'intervento di riassegnazione chirurgica del sesso Female to Male

Riportiamo in questo capitolo la sola tecnica chirurgica e risultati perioperatori in quanto privi di sufficiente follow up e potenza statistica.

Falloplastica Addominale



Sagoma dell'incisione addominale del neo-fallo 12x13 cm



Neofallo confezionato



Sutura addominale

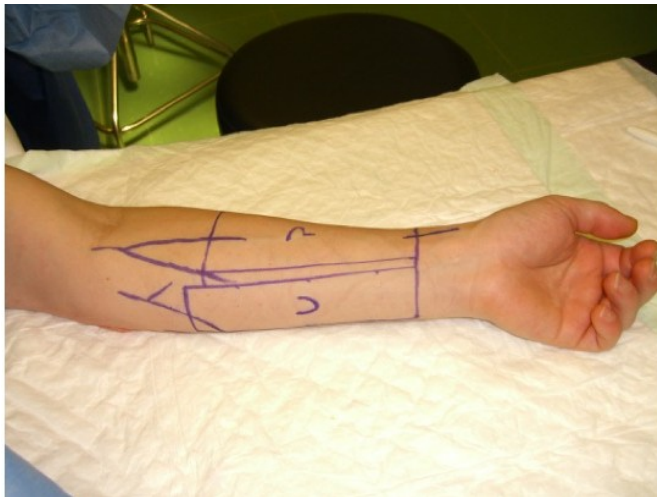


Risultato a 6 mesi

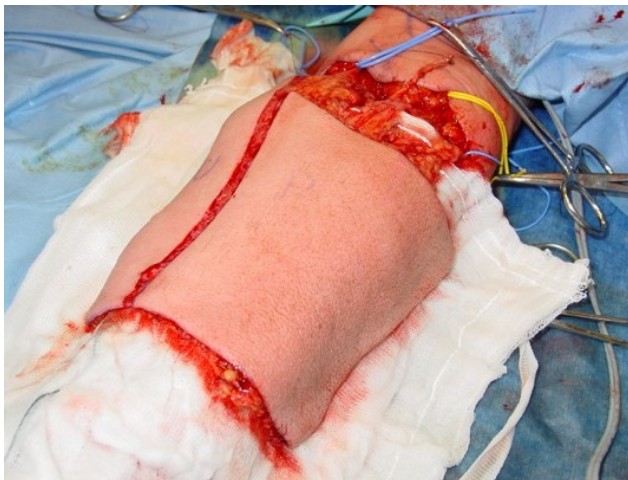
Falloplastica con lembo radiale



Incisione per prelievo di patch gluteo.



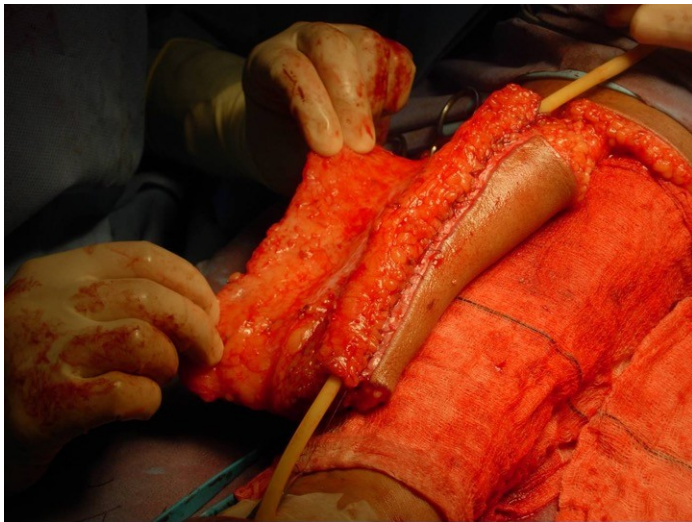
Linea di incisione per prelievo di lembo peducolato radiale



Lembo sollevato ancora vascularizzato.



Visione posteriore.



Confezionamento del neo-fallo



Neofallo confezionato



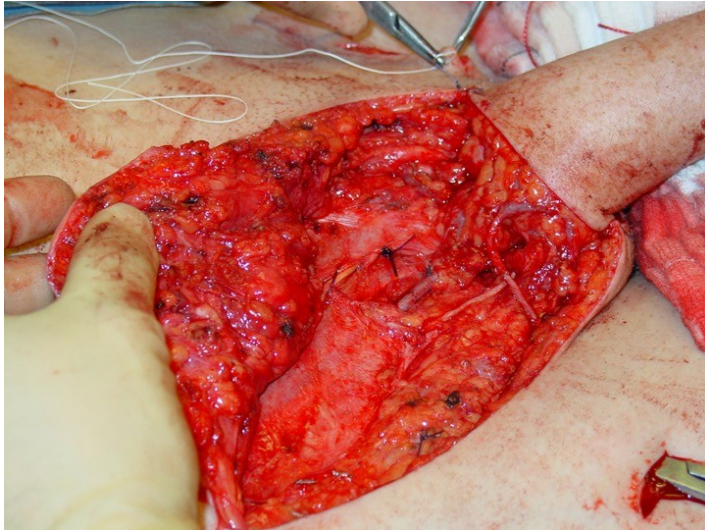
Patch gluteo a comprire il difetto dell'avambraccio



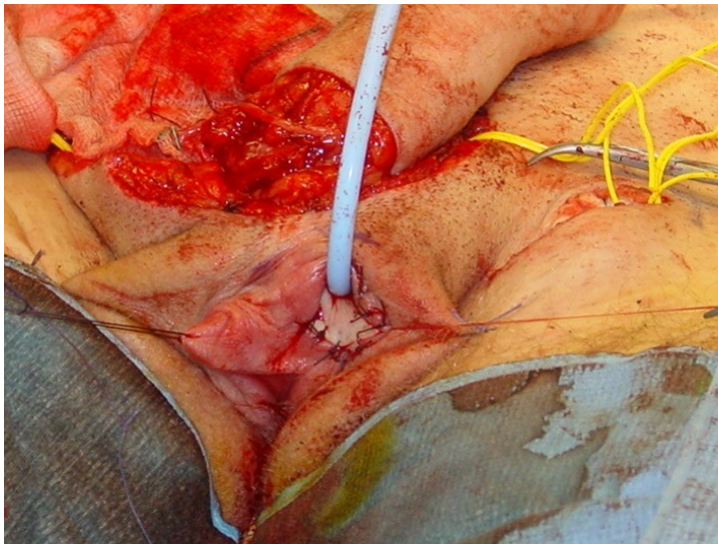
Risultato a 6 mesi



Linea di resezione addominale con piatto circolare di allotamento del neofallo.



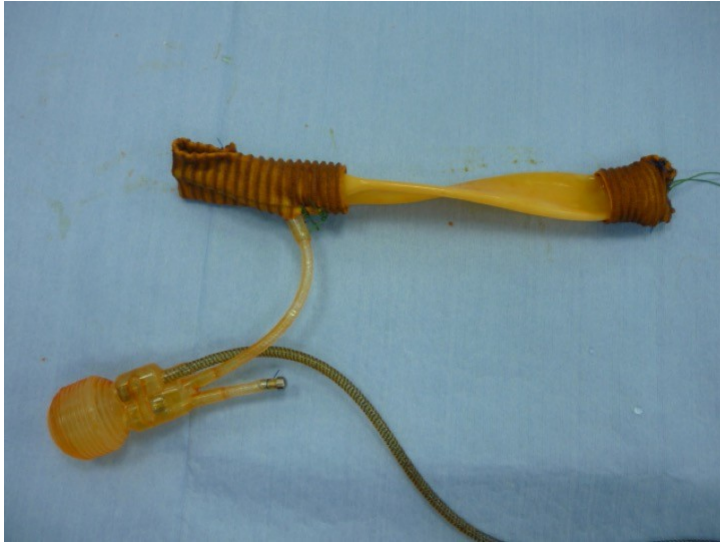
Fallo con anastomosi vascolare (safena e epigastrica)



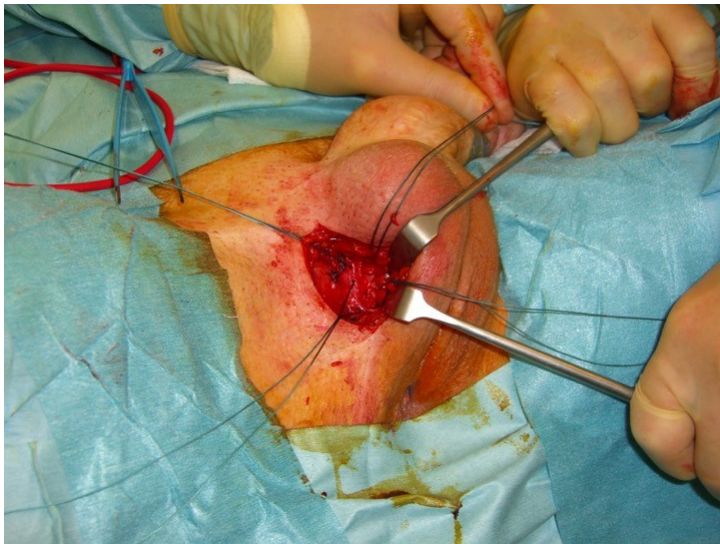
Anastomosi ureterale



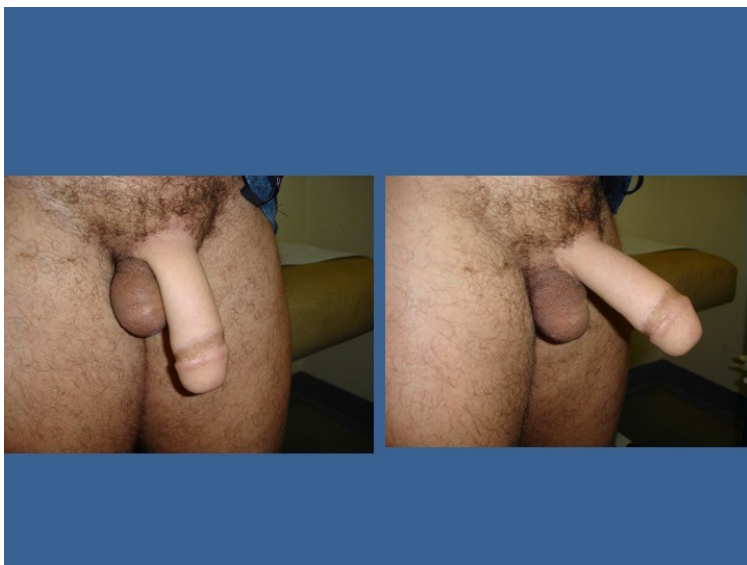
Risultato a 6 mesi



Protesi con copertura di Dacron

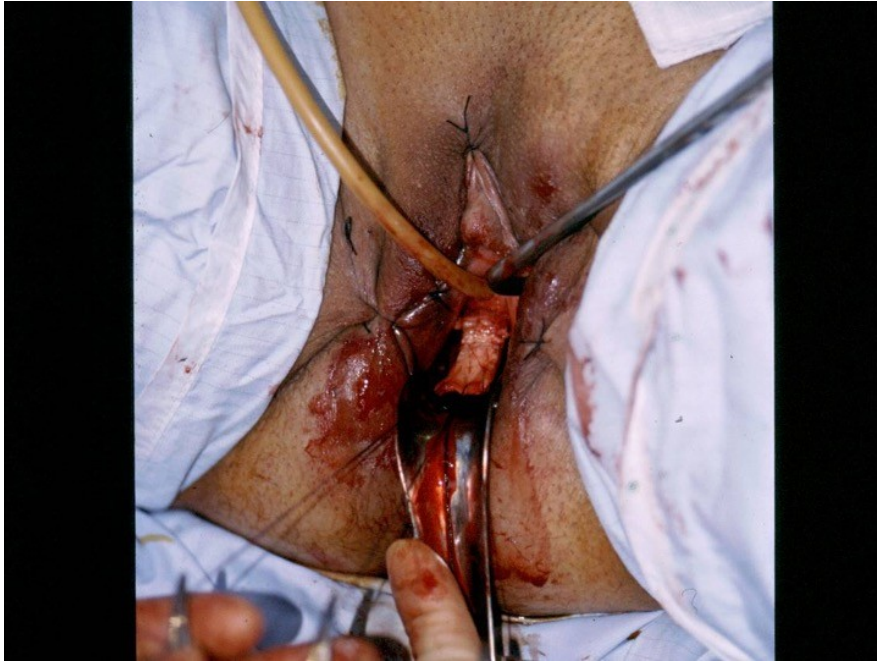


Posizionamento di protesi peniena con punti di sutura per fissità inferiore al periostio.



Risultato a 6 mesi

Meitoidoplastica



vaginectomia



Risultato intraoperatorio



Visione del meato ureterale



Risultato a 6 mesi

Discussione

Nella nostra breve casistica, 12 falloplastiche addominali, 2 meitoidoplastiche e 2 falloplastiche radiali abbiamo riportato:

- 1 perdita del fallo totale (falloplastica addominale)
- 1 perdita parziale distale (falloplastica addominale)

- 3 necrosi parziali con fistolazione uretrale (falloplastica radiale)

Conclusioni

Per quanto sia una esperienza preliminare la falloplastica rimane un intervento gravato da alte percentuali di complicanze in particolare durante la fase preliminare di learning curve.

BIBLIOGRAFIA STUDIO URODINAMICO

1. Hoebeke P, Selvaggi G, Ceulemans P, De Cuypere G, T'Sjoen G, Weyers S, et al. Impact of sex reassignment surgery on lower urinary tract function. *European urology*. 2005; **47**(3): 398-402.
2. Kuhn A, Hildebrand R, Birkhauser M. Do transsexuals have micturition disorders? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007; **131**(2): 226-30.
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Hanna-Mitchell AT, Robinson D, Cardozo L, Everaert K, Petkov GV. Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? ICI-RS 2014. *Neurourology and urodynamics*. 2016; **35**(2): 299-303.
5. Aikawa K, Sugino T, Matsumoto S, Chichester P, Whitbeck C, Levin RM. The effect of ovariectomy and estradiol on rabbit bladder smooth muscle contraction and morphology. *The Journal of urology*. 2003; **170**(2 Pt 1): 634-7.

Bibliografia

- [1] Dèttore D. ,Il Disturbo dell'Identità di Genere, McGrawHill, Milano 2005.
- [2] Institute of Medicine. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people: Building a foundation for better understanding. Washington, DC: The National Academies Press. (2011)
- [3] Knudson, G., De Cuypere, G., & Bockting, W. Recommendations for revision of the DSM diagnoses of gender identity disorders: Consensus statement of The World Professional Association for Transgender Health. *International Journal of Transgenderism*. (2010b). 12(2), 115-118. doi:10.1080/15532739.2010.509215
- [4] Barbieri M. e Carinci P. , *Embriologia*, Casa editrice Ambrosiana, Milano (2015).
- [5] Belgrano E., Fabris B, Trombetta C, *Il transessualismo: identificazione di un percorso diagnostico e terapeutico*, Kurtis, Milano, (1999).
- [6] Cauldwell D.O, *Desire for surgical sex transmutation: an insane fancy of near males*, (1947) - Originally published as Section IV of *Effects of Castration on Men and Women: Accidental, Voluntary and Involuntary Castration Eunuchism and History – Medical Treatment and Aspects* by Haldeman-Julius Publications, Girard, Kansas, 1947. Copyright, 1947, by E. Haldeman-Julius .
- [7] Blanchard R. ,The concept of autogynephilia and typology of male gender dysphoria, *J. Nerve and mental disorder*, (1989), 177(10):616-23.
- [8] Freund K et al., Two types of cross-gender identity, *Archive of sexual behavior*, (1982), 11(1):49-63.
- [9] Coolidge FL. et al., The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample, *Behavior genetics*, (2002), 32(4):251-7.
- [10] Hare L. et al.: Androgen receptor length polymorphism associated with male-to-female transsexualism, *Biological Psychiatry*, (2009), 65(1):93-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.033.
- [11] Kazemi -Esfarjani P. et al., Evidence for a repressive function of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor, *Human molecular Genetics*, (1995), 4(4):523-7.
- [12] Westberg L. et al. , Polymorphism of the androgen receptor gene and the estrogen beta gene associated with androgen levels in women, *J Clinical Endocrinology Metabolics*, (2001) 86(6):2562-8.
- [13] Bentz et al., A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female to male but not male to female transsexualism, *Fertility and sterility*, July (2008). 90(1):56-9.
- [14] Feigelson HS. et al., Cytochrome P450c17 alpha gene polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations, *Cancer research*, (1998) 58(4):585-7.
- [15] Zhou JN. et al., A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality, *Nature*, November (1995) 378(6552):68-70.
- [16] Krujiver FP. et al., Male to Female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus, *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, (2000), 85(5):2034-41.

- [17] Chung WC et al., Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood, *Journal of neuroscience*, (2002) 22(3):1027-33.
- [18] Garcia-Falgueras A et Swaab DF, A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity, *Brain*, (2008) 3132-46. doi: 10.1093/brain/awn276.
- [19] Luders E. et al., Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism, *Neuroimage*, (2009) . 46(4):904-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.048.
- [20] Berglund H. et al., Male-to-Female Transsexuals Show Sex-Atypical Hypothalamus Activation When Smelling Odorous Steroids, *Cerebral cortex*, (2008), 18(8):1900-8.
- [21] Eldh, J., Berg, A., & Gustafsson M. Long-term follow up after sex reassignment surgery. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*,(1997), 31(1):39-45.
- [22] Gijs L. , & Brewaeys, A. Surgical treatment of gender dysphoria in adults and adolescents: Recent developments, effectiveness, and challenges. *Annual Review of Sex Research*,(2012) 18, 178-224.
- [23] Murad, M. H., Elamin, M. B., Garcia, M. Z., Mullan, R. J., Murad, A., Erwin, P. J., & Montori, V. M. Hormonal therapy and sex reassignment: A systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clinical Endocrinology* (2010) 72(2), 214-231. doi:10.1111/ j.1365-2265.2009.03625.x.
- [24] Pfäfflin, F., & Junge, A. Sex reassignment. Thirty years of international follow-up studies after sexreassignment surgery: A comprehensive review,1961-1991. *International Journal of Transgenderism*.(1998) Retrived from <http://web.archive.org/web/20070503090247/http://www.symposion.com/ijt/pfaefflin/1000.htm> .
- [26] Meyer, J. K., & Reter, D. J. Sex reassignment: Follow-up. *Archives of General Psychiatry*, (1979),36(9), 1010-1015.
- [27] Abramowitz, S. I. Psychosocial outcomes of sex reassignment surgery. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, (1986), 54(2) ,183-189 , doi:101037/0022- 006X.54.2.183.
- [27] Bodlund O. , Kullgren G. Transsexualism-general outcome and prognostic factors: a five-year follow up study of nineteen transsexuals in the process of changing sex. *Arch Sex Behav* (1996), 25(3):303-16.
- [28] Diagnostic criteria for Gender Dysphoria. DSM 5 - American Psychiatric Association.(2013)
- [29] Hughes IA. Disorder of sex development: a new definition and classification. *Best Practice Res. Clin. Endocrinol Metab* (2008) , 22(1):119-34. doi: 10.1016/j.beem.2007.11.001.
- [30] Hembree, W. C., Cohen-Kettenis, P., Delemarre-van de Waal, H. A., Gooren, L. J., Meyer III, W. J., Spack, N. P., Montori, V. M. Endocrine treatment of transsexual persons: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3132-3154. doi:10.1210/jc.2009-0345 (2009).

- [31] Prior, J. C., Vigna, Y. M., & Watson, D. Spironolactone with physiological female steroids for presurgical therapy of male-to-female transsexualism. *Archives of Sexual Behavior*, 18(1), 49-57. doi:10-1007/BF01579291 (1989).
- [32] Prior, J. C., Vigna, Y. M., Watson, D., Diewold, P., & Robinow, O. Spironolactone in the presurgical therapy of male to female transsexuals: Philosophy and experience of the Vancouver Gender Dysphoria Clinic. *Journal of Sex Information & Education Council of Canada*. 1,1-7 (1986).
- [33] De Cuypere, G., T'Sjoen, G., Beerten, R., Selvaggi, G., De Sutter, P., Hoebeke, P., Rubens R. Sexual and physical health after sex reassignment surgery. *Archives of Sexual Behavior*, 34(6), 679-690. doi:10.1007/s10508-005-7926-5 . (2005)
- [34] Kanagalingam, J., Georgalas, C., Wood, G. R., Ahluwalia, S., Sandhu, G., & Cheesman, A. D. Cricothyroid approximation and sublaxation in 21 male to female transsexuals. *The Laryngoscope*, 115(4), 611-618. doi:10.1097/01.mlg.0000161357.12826.33 (2005).
- [35] Neumann, K., & Welzel, C. The importance of voice in male-to-female transsexualism. *Journal of Voice*, 18(1), 153- 167. (2004)
- [36] Asscheman, H., Giltay, E. J., Megens, J.A. J., de Ronde, W., van Trotsenburg, M. A. A., & Gooren, L. J. G. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology*. 164(4), 635-642. doi:10.1530/ EJE-10-1038 (2011)
- [37] Gooren, L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Hormone Research in Paediatrics*. 64(Suppl 2), 31-36. doi:10.1159/000087751 (2005).
- [38] Levy, A., Crown, A., & Reid, R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clinical Endocrinology*. 59(4), 409-418. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01821.x (2003).
- [39] Thole, Z., Manso, G., Salgueiro, E., Revuelta, P. & Hidalgo, A. Hepatotoxicity induced by anti-androgens: A review of the literature. *Urologia Internationalis*, 73(4), 289-295. doi:10.1159/000081585 (2004)
- [40] Dahl, M., Feldman, J. L., Goldberg, J. M., & Jaber, A.). Physical aspects of transgender endocrine therapy. *International Journal of Transgenderism*. 9(3), 111-134. doi:10-1300/J485v09n03_06 (2006)
- [41] Moore, E., Wisniewski, A., & Dobs, A. Endocrine treatment of transsexual people: A review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(8), 3467-3473. doi:10.1210/jc.2002-021967 (2003)
- [42] Tangpricha, V., Ducharme, S. H., Barber, T.W., & Chipkin, S. R. Endocrinological treatment of gender identity disorders. *Endocrine Practice*. 9(1),12-21 . (2003).
- [43] Montvale NJ . Physicians' desk reference. (65th ed.), Thomson Healthcare, U.S.A. (2010).
- [44] Altalex, 16 novembre 2015. <http://www.altalex.com/documents/news/2015/11/06/corte-costituzionale-rettifica-sesso>
- [45] Revol M, Servant JM, Banzet P. Surgical treatment of male-to- female transsexuals: a ten-year experience assessment, *Ann Chir Plast Esthet*, (2006) 51(6):499-511
- [46] Rubin SO. Sex-reassignment surgery male-to-female. Review, own results and report of a new technique using the glans penis as a pseudoclitoris, *Scand J Urol Nephrol Suppl*. (1993) 154:1-28.

- [47] Falcone M , Timpano M. , Ceruti C. , Sedigh O. , Oderda M., Gillo A. , Preto M. , Sibona M. , Garaffa G. , Gontero P. , Frea B. , Rolle L. A Single-center Analysis on the Learning Curve of Male-to-Female Penoscrotal Vaginoplasty by Multiple Surgical Measures. *Urology*. 2017 Jan; 99:234-239. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.012 .
- [48] Horbach, S.E.R., Bouman, M.B., Smit, J.M., Özer, M., Buncamper, M.E., and Mullender, M.G. Outcome of vaginoplasty in male-to-female transgenders: a systematic review of surgical techniques. *J Sex Med*. 2015; 12: 1499–1512
- [49] Amend, B., Seibold, J., Toomey, P., Stenzl, A., and Sievert, K.-D. Surgical reconstruction for male-to-female sex reassignment. *Eur Urol*. 2013; 64: 141–149
- [50] Goddard, J.C., Vickery, R.M., Qureshi, A., Summerton, D.J., Khoosal, D., and Terry, T.R. Feminizing genitoplasty in adult transsexuals: early and long-term surgical results. *BJU Int*. 2007; 100: 607–613
- [51] Raigosa, M., Avvedimento, S., Yoon, T.S., Cruz-Gimeno, J., Rodriguez, G., and Fontdevila, J. Male-to-female genital reassignment surgery: a retrospective review of surgical technique and complications in 60 patients. *J Sex Med*. 2015; 12: 1837–1845
- [52] Leclère, F.M., Casoli, V., Baudet, J., and Weigert, R. Description of the Baudet surgical technique and introduction of a systematic method for training surgeons to perform male-to-female sex reassignment surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2015; 39: 927–934
- [53] Bouman, M.-B., van Zeijl, M.C., Buncamper, M.E., Meijerink, W.J., van Bodegraven, A.A., and Mullender, M.G. Intestinal vaginoplasty revisited: a review of surgical techniques, complications, and sexual function. *J Sex Med*. 2014; 11: 1835–1847
- [54] Wangjiraniran, B., Selvaggi, G., Chokrungvaranont, P., Jindarak, S., Khobunsongserm, S., and Tiewtranon, P. Male-to-female vaginoplasty: Preecha's surgical technique. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014; 49: 153–159
- [55] Hage, J.J. and Karim, R.B. Abdominoplastic secondary full-thickness skin graft vaginoplasty for male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101: 1512–1515
- [56] Leclère, F.M., Casoli, V., and Weigert, R. Vaginoplasty in male-to-female transsexual surgery: a training concept incorporating dissection room experience to optimize functional and cosmetic results. *J Sex Med*. 2015; 12: 2074–2083
- [57] Khan, N., Abboudi, H., Khan, M.S., Dasgupta, P., and Ahmed, K. Measuring the surgical “learning curve”: methods, variables and competency. *BJU Int*. 2014; 113: 504–508
- [58] Oderda, M., Audenet, F., Briganti, A. et al. Re: Alessandro Volpe, Kamran Ahmed, Prokar Dasgupta, et al. Pilot Validation Study of the European Association of Urology Robotic Training Curriculum. *Eur Urol* 2015;68:292-9. *Eur Urol*. 2015; 68: e29–e30

