

# Gestione clinica dei disturbi della differenziazione sessuale con cariotipo 46,XY: aspetti emergenti<sup>1</sup>

Silvano Bertelloni<sup>1</sup>, Eleonora Dati<sup>2</sup>, Paolo Ghirri<sup>3</sup>, Franco D'Alberton<sup>4</sup>, Fulvia Baldinotti<sup>5</sup>, Giampiero I. Baroncelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicina dell'Adolescenza, UO Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>2</sup> UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>3</sup> UO Neonatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>4</sup> Unità Operativa di Pediatria, Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Azienda Universitaria-Ospedaliera di Bologna, Bologna

<sup>5</sup> Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

## Riassunto

I disturbi della differenziazione sessuale con cariotipo 46,XY (46,XY DSD) rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni complesse. Il quadro clinico è estremamente variabile, estendendosi da un fenotipo femminile normale a quello di un maschio infertile o con lieve ipovirilizzazione. La nuova classificazione (elaborata nella *Conference* di Chicago) e le nuove acquisizioni di biologia molecolare permettono oggi un migliore inquadramento clinico e un migliore percorso assistenziale, che non può prescindere da: una più razionale assegnazione del sesso, il *management* presso centri di riferimento, un'adeguata terapia ormonale sostitutiva per età e sesso dall'adolescenza in poi (se le gonadi sono non funzionanti o rimosse), e un adeguato supporto psicologico, unitamente a un'informazione chiara e completa sulla condizione clinica al paziente e alla famiglia, al fine di ottimizzare l'*outcome* a lungo termine (benessere fisico, psichico e sociale). Le associazioni dei genitori rappresentano un valore aggiunto per gli stimoli che possono dare in ambito di *care* e ricerca.

## Summary

*Disorders of sex differentiation with 46,XY karyotype (46,XY DSD) represent a heterogeneous group of clinical disorders, characterized by overlapping clinical features. The increased knowledge of the genetic mechanisms involved in the pathogenesis resulted in a new classification (Conference of the disorders and in novel approaches to the management of patients.*

*Thus, new guidelines are emerging in order to optimize sex assignment and general principles of care to improve long-term outcome. Psychological research emphasizes the importance to provide clear and complete disclosure of medical information to 46,XY DSD individuals and their families. Patient advocacy groups demand a more conservative approach regarding surgical procedures and prompt for innovative research plans.*

## Introduzione

I disturbi della differenziazione sessuale con cariotipo maschile normale (46,XY DSD) sono condizioni cliniche rare, nelle quali individui con gonadi disgenetiche o differenziate in testicoli presentano un fenotipo femminile o caratterizzato da vari gradi di ambiguità dei genitali interni e/o esterni e/o non in accordo con il cariotipo (Hughes et al., 2006). Una condizione di questo tipo può rendersi evidente in epoca neonatale, potendo determinare anche dei dubbi sull'attribuzione del sesso, durante l'età prepuberale o anche in quella adolescenziale/adulta (Hughes et al., 2006; Hughes, 2008; Rey e Grinspon, 2011). A partire dalla metà degli anni 2000, vi è stata una profonda revisione della nomenclatura di queste condizioni, dell'approccio clinico alle persone con 46,XY DSD – anche in conseguenza di una *Conference* tenutasi a Chicago nel 2006 promossa congiun-

tamente da *European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (Hughes et al., 2006; Pasterski et al., 2010) – e delle nuove conoscenze di biologia molecolare (Hughes, 2008; Rey e Grinspon, 2011; McClelland et al., 2012; Sekido e Lovell-Badge, 2009; Stukenborg et al., 2010). L'inquadramento clinico e di laboratorio rimane tuttavia complesso, in considerazione del fatto che varie forme possono manifestarsi con lo stesso quadro fenotipico e che difficoltà tecniche ancora persistono, a volte, per giungere a una diagnosi definitiva (Hughes, 2008; Mendonca et al., 2010), che è il presupposto per un miglior *management* clinico (Brain et al., 2010; Lux et al., 2009). Questo *focus* si propone di offrire al pediatra una breve sintesi sui meccanismi della differenziazione sessuale, sul nuovo inquadramento nosografico dei 46,XY DSD e sulle più attuali indicazioni per ottimizzare il percorso di *care*.

<sup>1</sup> Lavoro dedicato a Roberto G. Burgio, Maestro di Pediatria e pioniere della ricerca pediatrica nell'ambito della differenziazione sessuale in Italia.

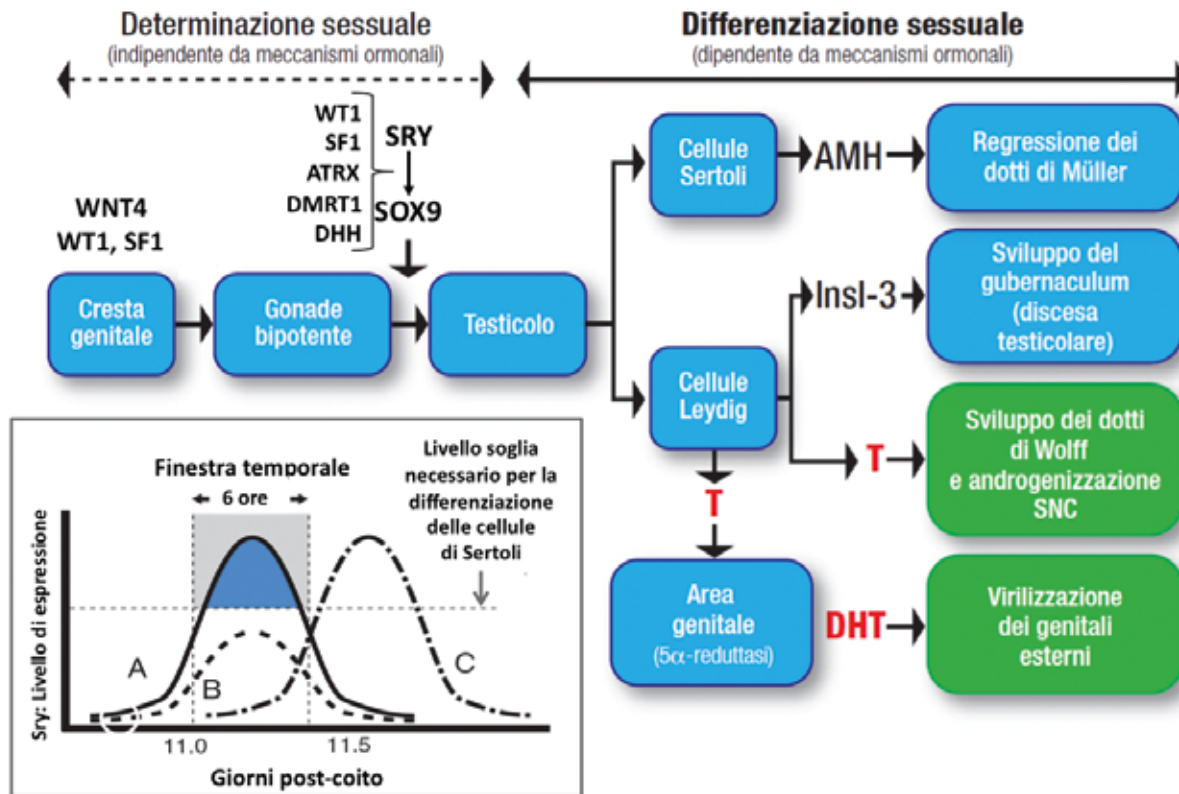
## Obiettivi del lavoro e metodologia della ricerca bibliografica

È stata condotta una ricerca bibliografica su Medline, utilizzando come motore di ricerca PubMed con le seguenti stringhe: *disorders of sex development, altered androgen biosynthesis, androgen resistance, vaginal hypoplasia, gonadectomy, clinical management*. Alcuni degli articoli selezionati sono derivati dall'analisi delle referenze bibliografiche dei lavori citati o da conoscenze personali nell'ambito di gruppi di lavoro e progetti di ricerca internazionali. Sono stati applicati i seguenti limiti: lingua inglese, ultimi 10 anni di pubblicazione. Degli

articoli identificati sono stati privilegiati i lavori secondari più recenti di revisione, di proposte di nuovi meccanismi patogenetici e di nuove acquisizioni di *care*. Sono stati inoltre individuati alcuni lavori in lingua italiana di rilievo per l'approccio diagnostico-assistenziale nel nostro Paese, soprattutto in età neonatale.

## Nuovi meccanismi molecolari e nuova classificazione dei DSD

Secondo la *Conference* di Chicago, con la dizione DSD s'intendono tutte quelle condizioni congenite, nelle quali il sesso cromosomico,



**Figura 1.**

Rappresentazione schematica del processo di differenziazione sessuale maschile: nella figura sono riassunte le linee di sviluppo a partire dalla gonade primordiale bipotente e i processi di determinazione e differenziazione sessuale, unitamente ai geni e ai principali ormoni coinvolti nel processo. In rosso sono rappresentati gli androgeni (T= testosterone, DHT = didrotestosterone) e le loro azioni principali. In particolare, *SOX9* è un diretto *target* molecolare di *SRY*, il quale – formando un complesso con *SF1* – determina una sua *upregulation*, legandosi a uno specifico *enhancer* (*TESCO = testis specific enhancer of Sox9 core element*); successivamente elevati livelli di *SOX9* si automanterrebbero nella gonade XY tramite un *loop* di autoregolazione (Sekido e Lovell-Badge, 2009; McClelland et al., 2012)

Nel riquadro è rappresentata la stretta finestra temporale (nel topo) necessaria per determinare la virilizzazione della gonade bipotente da parte di *Sry* (A); sia livelli di *Sry* sottosoglia (B) o adeguati, ma fuori finestra temporale (C), determinano la nascita di topi con ambiguità genitale (Sekido e Lovell-Badge, 2009).

AMH = Ormone antimulleriano

DHT = Didrotestosterone

FGF9 = *Fibroblast growth factor 9*

InsI-3 = *Insulin-like growth factor-3*

RSP01 = R-spondin 1

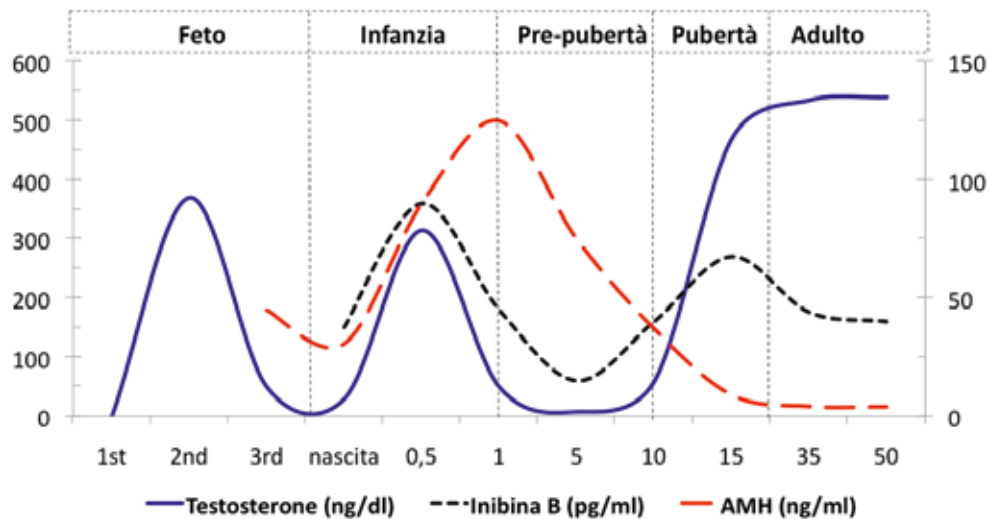
SF1 = *Steroidogenic factor 1*

SOX9=*SRY (sex determining region Y)-box 9*

SRY = *Sex-determining gene of Y chromosome*

T = Testosterone

WT1 = Wilms tumor 1

**Figura 2.**

Rappresentazione schematica dei livelli sierici dei principali ormoni testicolari, dalla vita intrauterina all'età adulta: le concentrazioni di testosterone (ng/dl, linea blu) e inibina B (pg/ml, linea nera) sono riferite all'asse Y di sinistra, mentre quelle di AMH (ng/ml, linea rossa) sono riferite all'asse Y di destra (modificato da Bertelloni et al., 2010a).

gonadico o anatomico risulta non conforme rispetto agli usuali processi di sviluppo embrionario delle gonadi e/o dei genitali (Hughes et al., 2006), che – in estrema sintesi – può essere riassunto in due fasi principali (Fig. 1) (McClelland et al., 2012; Sekido e Lovell-Badge, 2009). In pratica, nell'embrione umano, intorno alla IV settimana, dopo la fecondazione si sviluppa la cresta urogenitale a partire da un ispessimento del mesonefrio coperto dall'epitelio celomatico, che dà poi origine al sistema urinario e genitale. In questa fase, sia la gonade indifferenziata sia gli abbozzi dei genitali interni ed esterni risultano uguali tra feti con assetto cromosomico 46,XX o 46,XY e bipotenti, potendo svilupparsi sia in senso maschile che femminile. Durante la VII settimana di vita intrauterina, la gonade dell'embrione XY inizia a differenziarsi in testicolo, grazie all'azione di un complesso *pattern* genetico, in cui un ruolo chiave è giocato dal gene SRY (*Sex determining gene of Y chromosome*) (McClelland et al., 2012; Sekido e Lovell-Badge, 2009; Stukenborg et al., 2010). Altri geni autosomici intervengono in questo processo in particolare SF1 (o NR5A1) e SOX9 (Lin e Achermann, 2008; McClelland et al., 2012) (Fig. 1). SRY può esercitare la sua azione solo in una stretta finestra temporale e con il raggiungimento di determinati valori soglia (Sekido e Lovell-Badge, 2009) (v. riquadro in Fig. 1). Una volta differenziatisi i testicoli, le cellule di Sertoli producono l'ormone antimulleriano (AMH) e l'inibina B, mentre le cellule di Leydig secernono ormoni androgeni ed INSL3 (*Insulin Like Factor 3*) (Stukenborg et al., 2010) (Fig. 1). Nel periodo embrionale, l'AMH, secreto in elevati livelli dal periodo della determinazione testicolare alla pubertà (Fig. 2), è responsabile della regressione dei dotti di Müller, che nella femmina danno origine a utero, tube di Falloppio e terzo superiore della vagina. L'espressione di AMH è attivata da SOX9, potenziata da SF1 e WT1 e indipendente dal controllo delle gonadotropine. Solo successivamente l'FSH stimolerà la produzione di AMH, la cui sintesi alla pubertà viene inibita dagli androgeni (Stukenborg et al., 2010) (Fig. 2). Il testosterone è sintetizzato dalle cellule di Leydig a partire dal colesterolo, per azione coordinata dei vari enzimi della steroidogenesi gonadica (Tab. I), molti dei quali sono regolati o co-regolati da SF1 (Lin e Achermann, 2008; Stukenborg et al., 2010). Durante il primo trimestre di gravidanza, il testosterone è responsabile direttamente della differenziazione dei dotti di Wolff in epididimo, vasi

deferenti e vescichette seminali. Questo processo richiede concentrazioni ottimali locali di testosterone, in assenza delle quali i dotti di Wolff vanno incontro ad involuzione. Il testosterone agisce anche con un'azione endocrina sul sistema nervoso centrale (SNC) determinandone un *imprinting* in senso maschile (Hughes, 2008; Rey e Grinspon, 2011). Tale effetto è poi rafforzato dalla secrezione dell'ormone nei primi mesi di vita e dalla pubertà in poi (Fig. 2).

A livello di altri tessuti bersaglio, il testosterone è convertito dall'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi in diidrotestosterone (DHT), che determina la virilizzazione del seno urogenitale e dei genitali esterni tra la decima e la quattordicesima settimana di gestazione; successivamente questo ormone determinerà lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari dalla pubertà in poi (Hughes, 2008; Rey e Grinspon, 2011) (Fig. 1). INSL3 è l'altro ormone prodotto dalle cellule di Leydig, che sembra intervenire insieme agli androgeni nello sviluppo del *gubernaculum testis* e nella discesa dei testicoli nello scroto durante il III trimestre di gestazione (Stukenborg et al., 2010); nella vita postnatale INSL3 potrebbe poi avere un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento della massa ossea (Ferlin et al., 2008).

Ogni variazione in uno degli eventi sopra sintetizzati può causare un 46,XY DSD e ha portato nella *Conference* di Chicago ad elaborare una nuova Classificazione su base patogenetica (Tab. I) (Hughes et al., 2006), che ha avuto un profondo impatto in letteratura (Pasterski et al., 2010).

### Quadri clinici principali

In tabella II sono sintetizzate le principali forme cliniche di 46,XY DSD con i geni responsabili, la prevalenza, il quadro fenotipico e il profilo endocrino (Bertelloni et al., 2009; Cheon, 2011; Hughes, 2008; Mendonca et al., 2010; Rey e Grinspon, 2011).

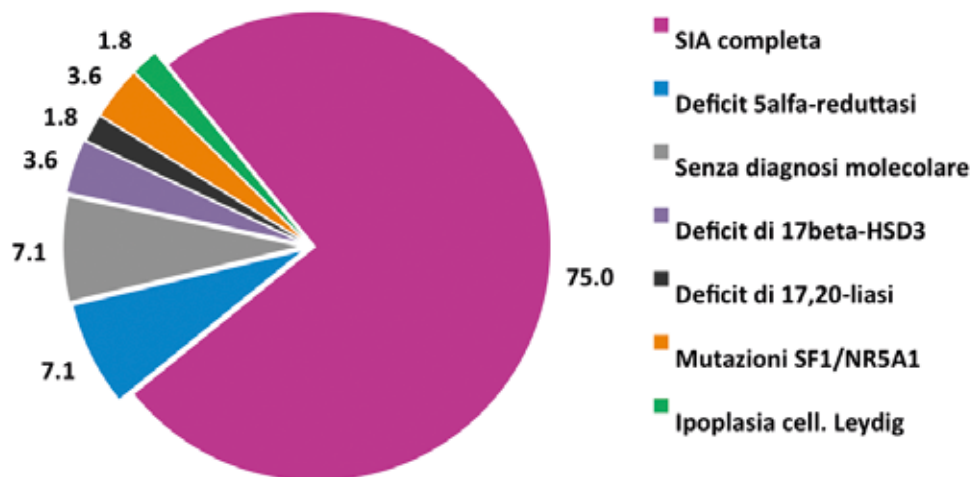
La sindrome da insensibilità agli androgeni completa (SIA) rappresenta probabilmente la forma di 46,XY DSD più frequente (Tab. II) (Hughes e Deeb, 2009; Lux et al., 2009). A conferma, nella nostra casistica, relativa a 56 bambine/donne con 46,XY DSD, una diagnosi di certezza di SIA è stata geneticamente dimostrata nel 75% (Fig. 3). Nella SIA

**Tabella I.**Principali 46,XY DSD: classificazione secondo la *Consensus* di Chicago (Hughes et al., 2006).

46,XY DSD da	gene(i) coinvolti
<b>A. Disturbi dello sviluppo gonadico</b>	
1. Disgenesia gonadica (completa o parziale)	SRY, SOX9 <sup>§</sup> , SF1 <sup>#</sup> , WT1 <sup>*</sup> , DHH <sup>§</sup>
2. Sindrome da regressione testicolare	SF1 <sup>#</sup> , WT1
<b>B. Difetti nella biosintesi del colesterolo</b>	
1. Sindrome di Smith-Lemli-Opitz °	DHCR7
<b>C. Disturbi nella biosintesi o nell'azione degli androgeni</b>	
1. Aplasia/ipoplasia delle cellule di Leydig	LH/hCGR
2. Alterata biosintesi degli androgeni	
Deficit di <i>Steroidogenic acute regulatory protein</i> **	StAR
Deficit di <i>Cholesterol side-chain cleavage</i> (CYP11A1)**	CYP11A1
Deficit di 3 $\beta$ -idrossisteroideidrogenasi tipo 2**	HSD3B2
Deficit di 17 $\alpha$ -idrossilasi**/17,20-liasi	CYP 17
Deficit di P450 ossidoreduttasi (POR)*	POR
Deficit di 17 $\beta$ -idrossisteroideidrogenasi tipo 3	17 $\beta$ -HSD3
3. Alterata azione degli androgeni	
Sindrome da insensibilità agli androgeni (completa, parziale, minima)	AR
4. Difetti nel metabolismo del testosterone	
Deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi tipo 2	RD5A2
5. Sindrome da persistenza dei dotti mülleriani <sup>^</sup>	AMH <sup>^^</sup>

<sup>§</sup> associato a displasia camptomelica; <sup>#</sup> noto anche come NR5A1; <sup>§</sup> associato a neuropatia fascicolare in alcune persone; ° associa ai genitali ambigui dismorfie multiple e ritardo mentale; \* associata usualmente ad alterazioni della funzionalità renale, anche ad insorgenza in età adolescenziale/adulta, \*\* forme associate a deficit surrenalico, ^ genitali esterni maschili normali con criptorchidismo e presenza di utero/tube di Falloppio in cavità pelvica; ^^ da alterazione nel gene dell'AMH o del suo recettore (deficit di azione).

StAR = *Steroidogenic acute regulatory protein*; AR = recettore degli androgeni; LHCGR = recettore di LH/hCG; AMH = ormone anti-mülleriano.

**Figura 3.**

Diagnosi molecolari 56 bambine/donne con 46,XY DSD, fenotipo femminile o con minimi segni di virilizzazione (dati in percentuale dell'intero gruppo, casistica personale, Clinica Pediatrica Pisa 2005-2012) (dati non pubblicati).

completa, il fenotipo è quello di una donna normale, sia prima che dopo la pubertà, con testicoli localizzati nell'addome, nel canale inguinale o nelle grandi labbra, che possono determinare l'insorgenza di un'ernia inguinale (principale segno di sospetto clinico in età pre-pubere). La discordanza tra fenotipo femminile alla nascita e cariotipo maschile in diagnosi prenatale è un altro motivo di diagnosi in epoca prenatale o perinatale. In adolescenza, il menarca è assente (principa-

le motivo di consultazione medica in epoca puberale) (Hughes et al., 2006; Hughes e Deeb, 2006). La vagina, sebbene di lunghezza ridotta, risulta usualmente adeguata per i rapporti sessuali, senza la necessità di interventi chirurgici e/o dilatativi (Wilson et al., 2011). Nelle forme di SIA incompleta, il quadro clinico può variare da quello di neonate con minimi segni di virilizzazione a bambini con elevato grado di ambiguità genitale, fino a maschi con infertilità, ma fenotipicamente normali o



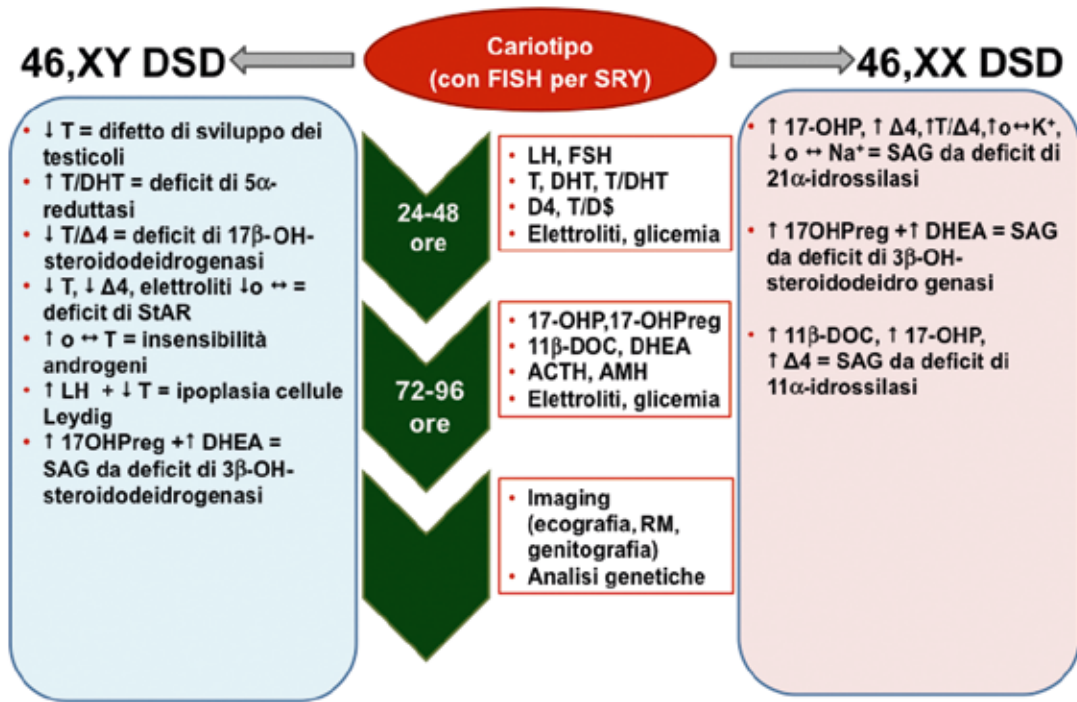
**Figura 4.**

Figura 4. Approccio diagnostico in un neonato con 46,XY DSD; ad ogni "time point" è necessario valutare il peso corporeo (modificato da Ghirri e Scaramuzzo, 2011)

T = testosterone

DHT = diidrotestosterone

D4 =  $\beta$ 4-androstenedione

17-OHP = 17-idrossiprogesterone

17-OHPreg. = 17-idrossipregnelone

DHEA = deidroepiandrosterone

11 $\beta$ -DOC = 11 $\beta$ -deossicortisolo

ACTH = ormone adrenocorticotropo

LH = ormone luteinizzante

FSH = ormone follicolostimolante

SAG = sindrome surreno-genitale

con solo modesta ginecomastia (SIA minima) (Hughes et al., 2006; Hughes e Deeb, 2006). Questo ampio spettro fenotipico, almeno fino alla pubertà, accomuna le varie forme di 46,XY DSD (Tab. II) (Hughes et al., 2006; Hughes, 2008; Bertelloni et al., 2009; Cheon, 2011), tanto che non è possibile porre una diagnosi differenziale in base alla sola clinica. Al fine di effettuare indagini genetiche mirate è pertanto necessaria un'accurata valutazione endocrina, che in prepubertà non può prescindere dalla determinazione di AMH e inibina B, la cui presenza è indicativa dello sviluppo delle cellule di Sertoli, e dall'esecuzione di un test hCG per la valutazione dinamica di testosterone, DHT e loro precursori (Tab. II); rimane però da definire il protocollo migliore e il prodotto più idoneo a questo scopo (Ahmed et al. 2011; Bertelloni et al., 2010a).

### Le problematiche in epoca neonatale

La nascita di un neonato con 46,XY DSD e ambiguità dei genitali determina un grande stress psicologico per i familiari. Oltre alla malformazione dei genitali, alcuni DSD possono poi essere potenzialmente pericolosi per la vita, se associati a deficit surrenalico o ad altre

malformazioni congenite (Tab. I) (Hughes et al., 2006; Hughes, 2008; Massanyi et al., 2012; Mendonca et al., 2010).

Si tratta pertanto di una vera e propria emergenza, che deve essere affrontata con lo scopo di individuarne con certezza le cause e le eventuali anomalie associate, di informare esaustivamente i genitori, con parole semplici e non allarmanti, e di aiutarli a decidere sull'assegnazione del sesso (Faisal Ahmed et al., 2011; Ghirri e Scaramuzzo, 2011; Massanyi et al., 2012). Un protocollo diagnostico che ha lo scopo di promuovere la diagnosi precoce fin dai primi giorni di vita è riportato in figura 4 (Ghirri e Scaramuzzo, 2011), in modo da escludere le forme 46,XX che hanno problematiche mediche differenti, anche per un maggior rischio di insufficienza surrenalica (Hughes et al., 2006; Massanyi et al., 2012). Un corretto iter diagnostico deve sempre partire dall'anamnesi familiare e gravidica, dall'analisi dei genitali e del fenotipo del neonato, valutando l'eventuale presenza di gonadi palpabili, le dimensioni del pene/clitoride, la posizione del meato uretrale e il grado di ipospadia (se presente), l'aspetto dello scroto e l'eventuale iperpigmentazione, la presenza di altre malformazioni, di restrizione di crescita intrauterina (UGR) e di ipotonia (Hughes et al., 2006; Faisal Ahmed et al., 2011; Ghirri e Scaramuzzo, 2011). Il solo metodo per

**Tabella II.**

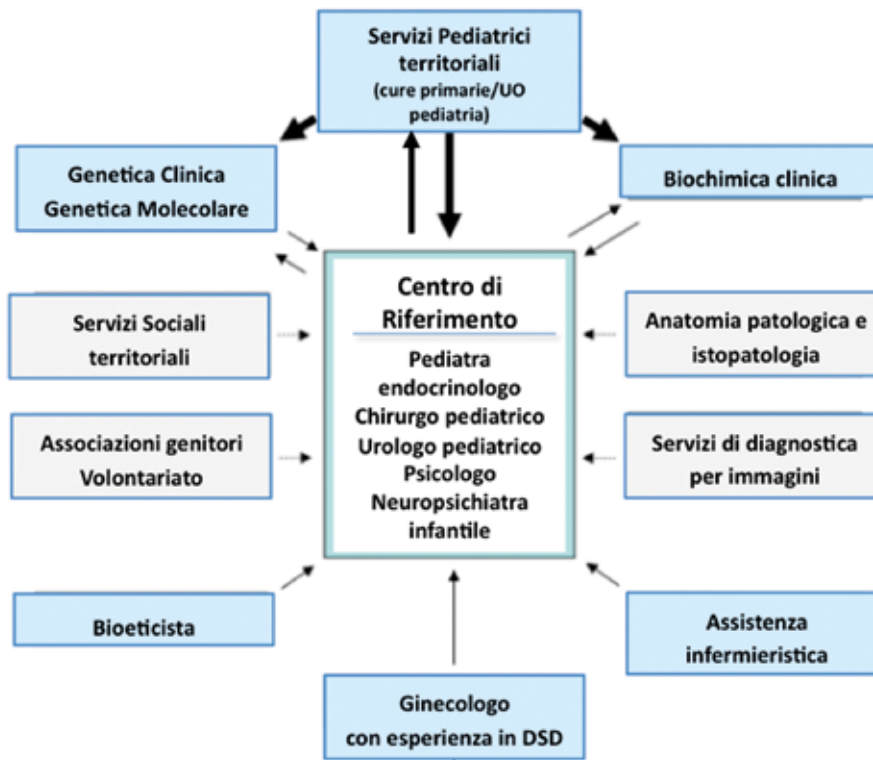
Caratteristiche cliniche dei principali 46,XY DSD (senza insufficienza surrenalica) (Bertelloni et al, 2009; Hughes et al, 2006; Lin e Achermann, 2008; Rey e Grinspon, 2011; Mendonca et al, 2010).

	<b>Deficit di SF1<sup>^</sup></b>	<b>Ipoplasia del Leydig</b>	<b>Deficit di 17<math>\beta</math>-HSD3</b>	<b>Deficit di 5<math>\alpha</math>-reduttasi</b>	<b>SIA</b>
Prevalenza	?	?	147.000*	?°	1: 20.000/1: 99.000
Cariotipo	46,XY				
Ereditarietà	AD (AR)	AR	AR	AR	X-linked recessivas
Gene mutato	NR5A1 (SF1)	LHGCR	17 $\beta$ -HSD3	SRD5A2	Recettore androgeni
Mutazioni descritte	~30	diverse	~30	~50	>500
Localizzazione cromosomica	9q33.3	2p21	9q22	2p23	Xq11-12
Patogenesi	Alterato sviluppo del testicolo/alterazione della steroidogenesi	Alterazione del recettore per LH con mancata risposta a LH e hCG	Alterata conversione del $\Delta$ 4-androstenedione in testosterone	Alterata conversione del testosterone in DHT	Mancata risposta (completa o parziale) dei tessuti bersaglio a tutti gli androgeni
Genitali esterni	Da femminili a maschili con agenesia testicolare/ criptorchidismo/ ipospadia	Femminili o ambigui	Femminili o ambigui	Femminili o ambigui	Da femminili a maschili
Vagina a fondo cieco	presente (nelle forme con femminilizzazione)	presente (70-80%)	presente (80%)	presente (50%)	presente (forme complete)
Strutture wolffiane	da assenti a presenti	maschili (ipoplasiche)	usualmente maschili	usualmente maschili	assenti o maschili (usualmente ipoplasiche)
Strutture mülleriane	presenti (~30-50%)	assenti	assenti	assenti	assenti (raro: rudimentali)
Gonadi	Streak o testicoli (variamente sviluppati)	Testicoli intra- o extra addominali*	Testicoli extra-addominali (~90%)	Testicoli extra-addominali (~90-100%)	Testicoli intra-addominali o extra
Profilo steroideo	↓ variabile di tutti gli androgeni	↓ variabile di tutti gli androgeni	$\Delta$ 4-A ↑; T ↓, T/ $\Delta$ 4-A ↓; T/DHT N, estrogeni N or ↓	$\Delta$ 4-A N; T N or ↑, DHT ↓, T/DHT ↑, T/ $\Delta$ 4-A N, estrogeni N	$\Delta$ 4-A N, T N or ↑, T/ $\Delta$ 4-A N, T/DHT N or ↓, estrogeni ↑ o N
Risposta hCG test	Incremento assente o sub-normale di tutti gli androgeni testicolari	Incremento assente o sub-normale di tutti gli androgeni testicolari	Incremento del $\Delta$ 4-A maggiore di quello del T (T/ $\Delta$ 4-A ratio < 0.8-1.0)	Normale incremento del T con mancato incremento del DHT [T/DHT ratio > 8 (lattanti) o 16 (bambini prepuberi)]	Normale incremento di tutti gli androgeni; mancato decremento dell'SHBG al termine del test (nelle forme complete)
AMH/inibina B	↓ o normale	Normale o ↑	Normale	Normale	Normale o ↑
Fenotipo alla nascita	Da femminile a maschile con criptorchidismo/ ipospadia	Femminile o ambiguo	Prevalentemente femminile	Femminile o ambiguo	Da femminile a maschile
Fenotipo alla pubertà	infantilismo sessuale/ virilizzazione	infantilismo sessuale/ virilizzazione	virilizzazione	virilizzazione	da femminilizzazione a virilizzazione
Sviluppo seno	assente o minimo	assente	variabile	assente	presente (variabile)
Peluria androgenica	variabile	variabile	maschile normale	maschile normale	assente o scarsa
Cambiamento sesso	raro	assente	presente (30-50%)	presente (~ 75%)	non presente (nelle forme complete o minime)
Androgenizzazione SNC	variabile	variabile	variabile	usualmente presente	variabile**

<sup>^</sup>possibile associazione con deficit surrenalico in particolare nelle forme in omozigosi (rare); \*\*assente nelle forme complete.

\*1: 300 - 1: 150 maschi nella popolazione araba della striscia di Gaza; °relativamente frequente nella Repubblica Dominicana, in Libano e Nuova Guinea.

AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva; T = testosterone; N = normale; ↑ = aumentato, ↓ = ridotto;  $\Delta$ 4-A =  $\Delta$ 4-Androstenedione, T = testosterone, DHT = diidrottestosterone



**Figura 5.**

Rappresentazione schematica di approccio ideale di gestione [alla *care*] dei 46,XY DSD. In esso è incluso un *team* multispecialistico centrale, che si confronta e si rapporta con le numerose competenze – sia a livello periferico sia centrale – necessarie per ottenere i migliori risultati. Le frecce sono indicative del flusso principale delle informazioni e dei servizi (modificato da Brain et al. 2010).

correlare il fenotipo al grado di deficit androgenico è rappresentato dal *masculinization score* (Ahmed et al., 2000), sebbene rimanga troppo poco utilizzato. È indicata un'ecografia per l'individuazione dell'utero ed eventualmente delle gonadi – se non palpabili – nonché di una genitografia per la rilevazione di un seno urogenitale (Ahmed et al., 2011; Ghirri e Scaramuzzo, 2011). Come accennato, i diversi fenotipi clinici non sono di per sé caratteristici di una determinata condizione (Tab. II); per la diagnosi sono quindi necessari esami ormonali, eseguiti con una precisa sequenza temporale in relazione alle variazioni fisiologiche degli ormoni steroidei nei primi giorni di vita (Fig. 4) (Ghirri e Scaramuzzo, 2011). I metodi immunometrici attualmente più usati sono poco specifici, per cui l'introduzione nella pratica clinica della determinazione dell'intero profilo steroideo con cromatografia liquida associata a spettrometria di massa (LC/MS/MS), che ha elevata sensibilità e specificità, potrà permettere una diagnostica precoce più accurata (Honour, 2010).

### Il problema dell'assegnazione del sesso in un momento di cambiamento nel *management* dei DSD

La decisione circa il sesso da assegnare a un bebè con un 46,XY DSD, soprattutto con una diagnosi genetica non ancora certa o non conosciuta, costituisce un compito poco frequente, ma molto arduo, sia dal punto di vista medico che etico (Massanyi et al., 2012). Questo tipo di decisione appassiona, ma al tempo stesso sfida le conoscenze personali dei singoli professionisti, le certezze etiche e morali, le opinioni personali (Brain et al., 2010; D'Alber-ton, 2010; Wieseman, 2010). Inoltre, le conoscenze mediche in questo campo variano velocemente e concetti come quello di identità di genere e di ruolo di genere, benché studiati nelle loro origini biologiche, psicologiche e sociali, sono ben

lunghi dal vedere una teoria unitaria comprensiva e condivisa (Fast, 1999; Fonagy et al., 2006). Come afferma la *Conference* di Chicago (Hughes et al., 2006), le migliori condizioni per minimizzare il rischio di non fare le scelte più adeguate, si realizzano attraverso la formazione di centri di riferimento, anche policentrici, dove nel tempo si consolida un *team* interdisciplinare, che condivida modalità di lavoro e riunisca molteplici competenze, con comprovata esperienza nel settore (Fig. 5) (Brain et al., 2010; Moran e Karkazis, 2012), che deve favorire un coinvolgimento attivo dei genitori nel percorso assistenziale (Brain et al., 2010; D'Alber-ton, 2010). Ogni decisione sull'assegnazione di sesso dovrebbe essere presa attraverso un processo di valutazione dei dati medici, dei fattori psicologici, delle aspettative dei genitori sul/la loro figlio/a e, a partire da una certa età, l'espressione dell'orientamento individuale della persona direttamente interessata, posponendo gli interventi sanitari non strettamente necessari – es. ricostruzione vaginale – ad età successive, in cui sarà possibile coinvolgere la persona con 46,XY DSD nella scelta (Hughes, et al., 2006; Massanyi et al., 2012; Wiesemann, 2010). Ogni sorta di preoccupazione e di angoscia si possono presentare in questo percorso sia nei genitori sia nello staff sanitario; solo un effettivo lavoro di gruppo con “tempi non ristretti” può consentire di affrontarle, evitando di prendere pericolose “scorciatoie”, che sul momento possono sembrare più facili (D'Alber-ton 2010, Wiesemann, 2010). Una di quelle più comuni e insidiose consiste nell'utilizzare opinioni psicologiche del passato (Money et al., 1955a e 1955b; Stoller, 1984), considerandole verità scientifiche e usarle al posto dell'attuale e innovativo approccio ai DSD (Hughes et al., 2006; Massanyi et al., 2012).

Una di queste opinioni del passato, che le nuove realtà cliniche mettono fortemente in discussione, è quella che spinge a prendere decisioni definitive e presumibilmente immutabili sul sesso di assegnazione

**Tabella III.**

Assegnazione del sesso nei 46,XY DSD: alcune indicazioni (Hughes et al, 2006, mod).

Forma clinica	Sesso da assegnare	Note
Deficit di sintesi del testosterone	preferibilmente maschile (soprattutto se diagnosi precoce)	Considerare la possibilità di riassegnazione del sesso maschile in soggetti allevati come femmine in rapporto a diagnosi molecolare, valutazione psico-comportamentale e storia di altre persone con stesso difetto genetico (se presenti in letteratura).
Deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi	preferibilmente maschile (soprattutto se diagnosi precoce)	
SIA completa	femminile	Sesso femminile mai in dubbio, orientamento sessuale e attitudini femminili
SIA parziale	femminile o maschile	Da valutare caso per caso anche i rapporti alla teorica possibilità di androgenizzazione alla pubertà e alla storia di altre persone con stesso difetto genetico (se presenti in letteratura).
Deficit di virilizzazione grave "senza diagnosi"	Da valutare caso per caso anche in rapporto al livello di androgenizzazione del fenotipo*.	

\*calcolato con il "masculinization score" (Ahmed et al, 2000).

**Tabella IV.**

46,XY DSD: schemi di terapia ormonale sostitutiva per l'induzione e il mantenimento delle caratteristiche sessuali secondarie (Bertelloni et al, 2008; Bertelloni et al, 2011).

Maschi	Femmine <sup>o</sup>
<b>Testosterone iniettabile:</b> Esteri: 25-50 mg/4-6 sett. (dose iniziale) fino a 150-250 mg/2-4 sett. (dose adulto). Undecanoato (Nebid®)* 1000 mg/90 giorni (dose adulto).	Estrogeni iniettabili depot*: 17 $\beta$ -estradiolo depot: 0.2 mg/mese, aumentando 0.2 -mg ogni 6 mesi fino a 1.0 mg, poi aumentare 0.5 mg ogni 6 mesi fino a un massimo di 3.0 mg/mesi.
<b>Testosterone orale:</b> Undecanoato (Andriol®cps 40 mg): 40 mg/die per 6-12 m. (solo come dose iniziale)	Estrogeni per via orale: Etinil-estradiolo: 2.5 - 5 $\mu$ g/die (= 50-100 ng/kg/die), questa dose iniziale dovrebbe essere gradualmente aumentata fino alla dose di mantenimento per adulte (20-25 $\mu$ g/die). 17 $\beta$ estradiolo micronizzato: 5 $\mu$ g/kg/die; questa dose iniziale dovrebbe essere gradualmente aumentata fino alla dose di mantenimento dell'adulto (meglio se per via transdermica)
<b>Testosterone per via transdermica:</b> Cerotti: 2.5 - 5.0 mg/24 ore; gel (1 o 2%): 2.5-5.0 mg/24 ore (dose adulto)	Estrogeni per via transdermica (dosi per adulte) <sup>^</sup> : 17 $\beta$ estradiolo patch: 25-200 $\mu$ g/24 h 17 $\beta$ estradiolo gel: 25-200 $\mu$ g/24 h

<sup>o</sup>aggiungere un progestinico alla comparsa di spotting o dopo 12-18 mesi dall'inizio dell'induzione della pubertà; non vi sono dati a favore dell'utilizzo di un progestinico in donne prive di utero; \*disponibile solo in alcuni paesi; <sup>^</sup>alcuni autori utilizzano per l'induzione della pubertà i cerotti a matrice iniziando con 1/4 o 1/8 di cerotto ogni 3-4 giorni.

prima che si sia consolidata l'identità nucleare di genere, che si riteneva si stabilisse fra i 18 e i 36 mesi di vita (Stoller, 1984). In realtà, nelle condizioni in cui si hanno elementi diagnostici sufficienti per operare una realistica assegnazione di sesso (Tab. III), quanto prima questa avviene meglio è (Hughes et al., 2006; Ahmed et al., 2011). Nelle altre situazioni, la scelta effettuata non deve essere ritenuta vincolante, in quanto variazioni di sesso possono essere intraprese con successo anche dopo i 36 mesi di vita (D'Alberton, dati non pubblicati). Purtroppo, la vecchia tesi della necessaria e definitiva precocità dell'assegnazione di sesso (Money et al., 1955a e 1955b) continua a essere un punto di riferimento in alcuni ambienti clinici non adeguatamente formati ad affrontare la complessa gestione dei 46,XY DSD (Brain et al., 2010; Hughes et al., 2006; Massanyi et al., 2012; Warne e Raza, 2008). Ciò accade per varie ragioni: il prestigio e l'autorità accademica delle persone che hanno sostenuto le precedenti indicazioni, come delle istituzioni a cui essi appartenevano, la relativa mancanza di conoscenze che non consentiva di mettere in discussione opinioni personali di professionisti autorevoli, non da ultimo, il fatto che essi riducevano l'estrema complessità della problematica a un sistema binario maschio/femmina, che proponeva qualcosa di apparentemente certo

in un campo dove le incertezze erano e rimangono molte (D'Alberton 2010, Massanyi et al., 2012; Warne e Raza, 2008; Wiesemann, 2010), come indicato anche dal fatto che persistono incertezze circa l'identità di genere (Schweizer et al., 2009) e che mutamenti di sesso possono avvenire con successo anche dopo la pubertà e non sono infrequenti in alcune forme di 46,XY DSD (Tab. II) (Cohen-Kettenis, 2005). Ne deriva che non è mai troppo tardi per cambiare un'assegnazione di sesso precedentemente effettuata, quando la scelta originaria non è sentita dal soggetto come quella più adeguata (D'Alberton, dati non pubblicati) e che un'attribuzione certa e immodificabile di sesso non deve essere obbligatoriamente fatta entro una certa età, ma è soprattutto necessario operare in maniera e con tempi non ristretti per il bene futuro delle persone; soprattutto è necessario operare, di concerto con la famiglia, per il bene futuro delle persone tenendo conto di tutte le variabili (Hughes et al., 2006; Wieseman, 2010).

**Qualche indicazione di terapia ormonale in adolescenza**

Negli adolescenti con 46,XY DSD, in cui sia stata effettuata la rimozione delle gonadi o queste non siano funzionanti, deve essere assicurata



un'adeguata terapia ormonale sostitutiva, che ha i seguenti obiettivi (Bertelloni et al., 2008; Bertelloni et al., 2011; Warne et al., 2005):

- indurre e mantenere le caratteristiche sessuali secondarie;
- ottimizzare lo *spurt* puberale di crescita;
- raggiungere una statura finale adeguata alle potenzialità genetiche e normali proporzioni corporee in età adulta;
- ottimizzare il picco di massa ossea;
- ridurre il rischio cardiovascolare;
- assicurare una vita sessuale normale e preservare la fertilità (quando possibile);
- garantire lo sviluppo ed il mantenimento del benessere psicologico, emotivo relazionale e sociale.

Lo sviluppo puberale dovrebbe essere indotto ad un'età cronologica adeguata e rispettando i tempi per il sesso assegnato (Tanner e Whitehouse, 1976). In tabella IV sono riassunti alcuni possibili schemi terapeutici per maschi e femmine. Il testosterone è l'androgeno fisiologicamente prodotto dalle gonadi nella SIA completa, per cui alcuni *report* aneddotici prospettano l'uso di questo ormone in donne con questa condizione, se geneticamente certa; una sperimentazione è in corso su questo nuovo approccio terapeutico (Birbaum et al., 2011).

### Rischio oncologico delle gonadi

Nei 46,XY DSD è presente un aumentato rischio di degenerazione maligna delle gonadi (Hughes et al., 2006; Cools et al., 2011; Pleskacova et al., 2010), che ha determinato il ricorso alla gonadectomia nei primi anni di vita, anche allo scopo di non dover rivelare il motivo dell'intervento in età adolescenziale/adulta (Deans et al., 2012). In diverse situazioni, l'intervento di rimozione delle gonadi ha inoltre lo scopo di prevenire un'eventuale virilizzazione del fenotipo alla pubertà nelle persone a cui sia stato assegnato il sesso femminile (Tab. II) (Cohen-Kattenis, 2005; Bertelloni et al., 2009; Rey e Grinspon, 2011).

Sebbene il rischio neoplastico nella donna adulta con SIA completa si collochi tra l'1 e il 22%, suggerendo la validità della gonadectomia profilattica (Deans et al., 2012), alcuni autori ritengono che questa evenienza sia relativamente rara in questa condizione, almeno fino al completamente dello sviluppo puberale (Hughes et al., 2006; Pleskacova et al., 2010) (Tab. V). Nella SIA completa sembra pertanto possibile la rimozione delle gonadi – se necessaria – solo dopo il raggiungimento della maggiore età, tenendo conto dei vantaggi di ordine psicologico e pratico di una pubertà spontanea, del basso rischio neoplastico nelle prime decadi di vita (Massanyi et al., 2012) e della migliore mineralizzazione ossea nelle donne che mantengono le loro gonadi (Bertelloni et al., 2010b). Questo tipo di scelta permette inoltre di far prendere decisioni sulla propria condizione direttamente dalla donna, ma naturalmente comporta una piena consapevolezza sulla

sua situazione biologica (Cohen-Kattenis, 2005). Negli altri 46,XY DSD possono essere di ausilio i dati riassunti in tabella V, per dare indicazioni alle famiglie (Hughes et al., 2006; Pleskacova et al., 2010).

### Evoluzione psico-sociale in età adulta

La gestione clinica di una persona con 46,XY DSD dovrebbe permettere il soddisfacimento a lungo termine oltre che degli aspetti medici, compresa l'adozione di adeguate modalità di transizione dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto, anche di quelli sociali (Brain et al., 2010; Massanyi et al., 2012). Ad eccezione delle persone con SIA completa o disgenesia gonadica XY completa, che vengono ovviamente cresciute come donne e hanno un'indubbia identità di genere femminile (Hughes et al., 2006; Wilson et al., 2011), per ottimizzare questo obiettivo non esistono regole prestabilite, ma ogni situazione richiede una approfondita valutazione degli aspetti biologici, della storia naturale della specifica condizione – quando conosciuta – e anche del contesto socio-culturale e etnico in cui il soggetto vive (Warne e Raza, 2008; Warne, 2008; Brain et al., 2010), ad esempio quando si propongono eventuali interventi chirurgici non strettamente necessari, soprattutto in un campo dove non ci sono dati *evidence based* a supporto delle scelte (Dean et al., 2010; Guarino et al., 2013; Hughes et al., 2006; Massanyi et al., 2012). Questo comporta ovviamente che genitori e medici devono decidere insieme per i bambini sul loro futuro, in base alle conoscenze e alle indicazioni ritenute più valide in determinati momenti, che possono poi cambiare nel corso degli anni con il miglioramento delle conoscenze.

In questo ambito, un aspetto di rilievo è quello della comunicazione della famiglia o del soggetto stesso con gli "altri", che può essere sintetizzato dalla frase: "è più dannoso vivere una vita normale con un segreto personale importante, rispetto a vivere una vita senza segreti ma con la ragionevole possibilità di stigma e vergogna?" (Ismail e Creighton, 2005) e alla quale attualmente non si può dare una risposta univoca. Il problema della comunicazione riguarda anche il rapporto medico/genitori, medico/paziente e genitori/figli, per quanto riguarda la completa e corretta rivelazione delle informazioni mediche (Brain et al., 2010; D'Alberton, 2010; Wiesemann, 2010; Warne e Reza, 2008). Un altro momento delicato della comunicazione in una persona con 46,XYDSD è quello relativo alla spiegazione in età adolescenziale sulla necessità di terapie per indurre e mantenere i caratteri sessuali secondari, se necessarie, e sulla infertilità/ipofertilità, spesso presente (Bertelloni et al., 2011; Hughes et al., 2006; Rey e Grinspon, 2011; Warne et al., 2005). Ogni informazione può infatti sollevare rilevanti e psicologicamente impegnative problematiche emotive, per cui ogni messaggio deve essere autorevole, comprensibile, ripetuto/integrato negli anni e adeguato alla capacità di comprensione dei genitori e del

### Tabella V.

Rischio neoplastico delle gonadi nelle persone con 46,XY DSD (Hughes et al., 2006; Pleskacova et al., 2010, mod)\*.

Rischio neoplastico	Forma clinica	Prevalenza, %
Alto	Disgenesie gonadiche 46,XY	30
Intermedio	SIA parziale	15
	Deficit di Deficit di 17 $\beta$ -HSD3	17
Basso	SIA completa	0.8
Non conosciuto	Deficit di SF1	?
	Ipoplasia del Leydig	?
	Deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi	?

\* Il reale rischio oncologico per alcune condizioni rimane sconosciuto e le conoscenze attuali potranno migliorare nei prossimi anni con la pubblicazione di ulteriori casistiche ben caratterizzate anche dal punto di vista genetico e istologico.

minore (Ismail e Creighton, 2005). Tutto ciò non sempre è facile da attuare nella pratica clinica, perché si scontra spesso con le resistenze dei genitori ad una completa rivelazione dei dati biologici. Tuttavia, le persone informate con completezza ed adeguatezza, durante i vari momenti della crescita presentano usualmente maggiori possibilità di affrontare le varie problematiche e di sviluppare una migliore immagine positiva di sé (Ismail e Creighton, 2005), anche in rapporto all'innamoramento, alla capacità di costruire relazioni intime, alla possibilità di sposarsi e di crescere dei bambini (Hughes et al., 2006). Tutti gli adolescenti si affacciano a tutto ciò con ansia e preoccupazione; quelli con 46,XY DSD possono avere molti motivi di amplificazione di queste ansie e paure, al superamento delle quali devono essere accompagnati con tatto e competenza (D'Alberton, 2010; Brain et al., 2010), anche perché un'ampia percentuale di persone adulte con 46,XY DSD continuano ad avere problemi più o meno importanti nel vivere la loro sessualità (Schonbucher et al., 2010).

Un'ultima riflessione riguarda il consiglio che molti genitori si sono sentiti dare, cioè che in occasione di una ri-assegnazione di sesso, che avvenga nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza, sia opportuno un cambio di domicilio. Ciò sembra un residuo dell'atmosfera di segretezza e di non comunicazione che ha circondato i DSD fin da quando, Morris affermò che "non c'è bisogno di dire, che non sarebbe saggio informare il paziente del reale stato delle cose" (Morris, 1953). Si tratta di un modo implicito per affermare che la realtà di un 46,XY DSD non può essere spiegata, accettata, compresa ed elaborata dai pazienti, dalle loro famiglie e dai loro amici e conoscenti e che la verità dovrebbe essere celata ad ogni costo. Con il consiglio di cambiare domicilio, spostando nella realtà esterna ciò che si ritiene non possa essere accettato nel mondo psicologico interno, si sposta e si evita provvisoriamente il problema, ma si è ben lontani dal dare una qual-

che forma concreta della sua risoluzione (D'Alberton, 2010).

## Conclusioni

La corretta gestione di una persona con 46,XY DSD continua a rappresentare una difficile sfida, fin dal momento del sospetto diagnostico, e richiede un approccio olistico da parte di un *team* multidisciplinare specialistico, che in condizioni ideali dovrebbe essere composto come delineato in figura 5 (Brain et al., 2010). In questo contesto, si inserisce a volte l'orgoglio del medico, che pensa di trovarsi a gestire il "caso della vita", mentre dovrebbe lasciare il posto a considerazioni etiche tese ad offrire il miglior percorso assistenziale possibile (Wieseman, 2010). A quest'ultimo scopo risultano indispensabili i gruppi di supporto e le associazioni di genitori (v. Box di orientamento) (Cull e Simmons, 2010), che rappresentano un concreto "valore terapeutico aggiunto", per il miglioramento continuo dei percorsi di *care* e per la promozione della ricerca ai fini un *management* sempre più adeguato ai reali bisogni di neonati, bambini adolescenti e adulti con 46,XY DSD (Hughes et al., 2006).

## Ringraziamenti

Gli autori ringraziano tutte le famiglie, con cui nel corso della loro professione sono venuti in contatto, e l'ASIA per la preziosa collaborazione e per gli stimoli ad una crescita culturale ed etica nell'ambito della *care* alle persone con 46,XY DSD. Alcuni lavori degli autori che hanno permesso questa revisione sono stati in parte condotti nell'ambito del Consorzio EuroDSD finanziato dalla Comunità Europea - 7th Framework Programme (FP7/2007-2013) con il contratto numero 201444.

## Box di orientamento

*La voce dell'Associazione: AISIA, che si occupa in Italia delle persone con 46,XY DSD*

*I DSD con cariotipo XY non sempre richiedono interventi chirurgici o terapie invasive, né – nella maggioranza dei casi – comportano rischi per la vita o per la salute fisica del paziente. Ciò nonostante l'impatto della diagnosi è molto forte, talvolta sconvolgente. Vengono infatti toccate le sfere più intime e delicate: l'identità, il pudore, i rapporti affettivi, sentimentali e sessuali. Spesso la risposta della persona o dei genitori, in caso di bambini, è la chiusura in se stessi, il tentativo di circoscrivere il problema non parlandone. A lungo andare ci si sente soli, gli unici a portare il peso, e nella solitudine il peso del problema aumenta.*

*Il medico può limitare molto i danni, se comunica in modo sereno, chiaro, trasparente. Lo psicologo può offrire un supporto indispensabile nei momenti difficili e nelle scelte. Ma, anche con il miglior approccio, il problema resta ancora "medico" e individuale.*

*Le associazioni di pazienti possono aggiungere un'opportunità nuova, che facilita la ripresa di una vita serena. Nell'associazione si può parlare, non solo degli aspetti medici, ma delle cose della vita quotidiana: l'iscrizione all'asilo, la condivisione con amici e parenti, le parole da usare con il figlio, il rapporto con il partner, le ansie, i successi... Si può parlare di tutto e le altre persone capiscono. È un ambiente protetto. E poi non ci sente intimiditi dall'ambiente medico (l'ospedale, lo studio dello psicologo), perché ci s'incontra in contesti abituali: la pizzeria, l'agriturismo, la passeggiata serale.*

*Altri obiettivi dell'Associazione sono: aumentare le informazioni disponibili sui 46,XY DSD e contribuire alla loro diffusione; incoraggiare i medici, i genitori, la società ad una maggiore apertura verso i problemi legati ai disordini nella differenziazione sessuale; migliorare l'informazione e il trattamento medico e chirurgico; sostenere un approccio globale ai problemi delle persone da parte del personale sanitario.*

*Invitiamo perciò i medici e gli psicologi che incontrano persone con 46,XY e/o i loro genitori di consigliare di mettersi in contatto con un'associazione. La serenità del paziente rende più agevole il lavoro dei professionisti della salute, ma soprattutto aiuta il paziente stesso a vivere meglio.*

*Contatti: [www.aisia.org](http://www.aisia.org), [info@sindromedimorris.org](mailto:info@sindromedimorris.org), [genitori@sindromedimorris.org](mailto:genitori@sindromedimorris.org)*

## Bibliografia

Ahmed FS, Achermann JC, Art W, et al. *UK Guidance On The Initial Evaluation Of An Infant Or An Adolescent With A Suspected Disorder Of Sex Development*. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75:12-26.

\*\* Linee guida di elevato valore pratico per l'inquadramento diagnostico di un individuo con 46,XY DSD.

Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. *The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia*. BJU Int 2000;85:120-4.

Bertelloni S, Dati E, Hiort H. *Diagnosis of 17-β-hydroxysteroid dehydrogenase defi-*

*ciency*. Expert Rev Endocrinol Metab 2009;4:53-65.

\* Ampia *review* sulle caratteristiche cliniche del deficit di 17β-HSD3

Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, et al. *Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward*. Horm Res Paediatr 2011;76:428-33.

\*\* Definisce le modalità per un corretto trattamento della SIA completa dalla pubertà in poi.

Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI. *Disorder of sex development: hormonal management in adolescence*. Gynecol Endocrinol 2008;24:339-46.

Bertelloni S, Dati E, Ghione S, et al. *Human chorionic gonadotropin (hCG) test in childhood: update*. Expert Rev Endocrinol Metab 2010a;5:615-23.

\* Ampia review sull'uso dell'hCG test in pediatria.

Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. *Bone health in disorders of sex differentiation*. Sex Dev 2010b;4:270-84.

Birnbaum W, Marshall L, Schnabel D, et al. *Comparison of clinical and metabolic effect of testosterone and estradiol in adult gonadectomised patients with 46,XY DSD due to complete androgen insensitivity*. 3rd International Symposium on Disorders of Sex Development, Lübeck (May 20-22, 2011): abstract book p. 71.

Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. *Holistic management of DSD*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:335-54.

\*\* Definisce le modalità per un corretto approccio al trattamento olistico dei DSD.

Cheon CK. *Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency*. Eur J Pediatr 2011;170:1-8.

Cohen-Kettenis PT. *Gender Change in 46,XY Persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase*. Arch Sex Behav 2005;34:399-410.

Cools M, Wolffbuttel KP, Drop SLS, et al. *Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination*. Sex Dev 2011;5:167-80.

\*\* Ottima review sul rischio neoplastico delle gonadi nelle persone con 46,XY DSD e sui meccanismi patogenetici.

Cull ML, Simmonds M. *Importance of support groups for intersex (disorders of sex development) patients, families and the medical profession*. Sex Dev 2010;4:310-2.

\*\* L'opinione dei pazienti.

D'Alberton F. *Disclosing disorders of sex development and opening the doors*. Sex Dev 2010;4:304-9.

\*\* Review sull'impatto psicologico dei 46,XY DSD.

Deans R, Berra M, Creighton SM. *Management of vaginal hypoplasia in disorders of sexual development: surgical and non-surgical options*. Sex Dev 2010;4:292-9.

Deans R, Creighton SM, Liao LM, et al. *Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence*. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:894-98.

\* Revisione della letteratura sul rischio neoplastico nella SIA completa.

Fast I. *Aspects of core gender identity*. Psychoanalytic Dialogo 1999;9:633-61.

Ferlin A, Pepe A, Giancesello L, et al. *Mutations in the insulin-like factor 3 receptor are associated with osteoporosis*. J Bone Miner Res 2008;23:683-93.

Fonagy P, Krause R, Leuzinger-Bohleber M. *Identity, Gender and Sexuality, 150 Years after Freud*. The International Psychoanalytic Association, London, 2006.

Ghirri P, Scaramuzzo RT. *Approccio clinico-diagnostico al neonato con genitali ambigui*. Area Pediatrica 2011;12:208-12.

\* Indicazioni pratiche per l'approccio al neonato con genitali ambigui.

Guarino N, Scommegna S, Majore S, et al. *Vaginoplasty for disorders of sex development*. Front Endocrinol (Lausanne) 2013;4:29.

Honour JW. *Steroid assays in paediatric endocrinology*. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010;2:1-16.

Hughes IA, Deeb A. *Androgen resistance*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20:577-98.

\*\* Revisione di eccellenza sugli aspetti clinici e molecolari della SIA.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. *Consensus statement on management of intersex disorders*. Arch Dis Child 2006;91:554-63.

\*\* Report della Conference di Chicago.

Hughes IA. *Disorder of sex development: a new definition and classification*. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:119-34.

Ismail I, Creighton S. *Surgery for intersex*. Reviews in Gynecological Practice 2005;5:57-64.

Karkazis K, Tamar-Mattis A, Kon AA. *Genital surgery for disorders of sex development: implementing a shared decision-making approach*. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:789-805.

Lin L, Achermann JC. *Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development*. Sex Dev 2008;2:200-9.

\*\* Revisione sul ruolo di SF1 nella differenziazione sessuale e in patologia umana.

Lux A, Kropf S, Kleinemeier E, et al. *Clinical evaluation study of the German network of disorders of sex development (DSD)/intersexuality: study design, description of the study population, and data quality*. BMC Public Health 2009;9:110.

Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, et al. *Review and management of 46,XY Disorders of Sex Development*. J Pediatr Urol 2012 Dec 28. doi:pii: S1477-5131(12)00293-8. 10.1016/j.jpuro.2012.12.002. [Epub ahead of print].

\*\* Revisione critica sul moderno approccio ai DSD.

McClelland K, Bowels J, Koopman P. *Male sex determination: insight into molecular mechanisms*. Asian J Androl 2012;14:164-71.

Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, et al. *46,XY DSD due to impaired androgen production*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:243-62.

Money J, Hampson JG, Hampson JL. *An examinations of some basic sexual concepts: the evidence of human hermaphroditism*. Bull Johns Hopkins Hosp 1955b;97:301-19.

Money J, Hampson JG, Hampson J.L. *Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex, and psychologic management*. Bull Johns Hopkins Hosp 1955a;97:284-300.

Moran ME, Karkazis K. *Developing a multidisciplinary team for disorders of sex development: planning, implementation, and operation tools for care providers*. Adv Urol 2012;2012:604135.

Morris JM. *The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites*. Am J Obstet Gynecol 1953;65:1192-211.

Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. *Impact of the consensus statement and the new DSD classification system*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:187-95.

\* Analizza l'impatto della Conference di Chicago nella letteratura scientifica.

Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al. *Tumor risk in disorder of sex development*. Sex Dev 2010;4:259-69.

Rey RA, Grinspon RP. *Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development*. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:221-38.

Schonbucher V, Schweizer K, Richter-Appelt H. *Sexual quality of life of individuals with disorders of sex development and a 46, XY karyotype: a review of international research*. J Sex Marital Therapy 2010;36:193e215.

\*\* Migliore revisione della letteratura sull'impatto dei DSD sulla sessualità in età adulta.

Schweizer K, Brunner F, Schützmann K, et al. *Gender identity and coping in female 46, XY adults with androgen biosynthesis deficiency (intersexuality/DSD)*. J Couns Psychol 2009;56:189-201.

Sekido R, Lovell-Badge R. *Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge?* Trend Genetic 2009;25:19-29.

\*\* Revisione dei meccanismi molecolari della determinazione sessuale.

Stoller RJ. *Sex and gender*. Karnac Book, London, 1984.

Stukenborg JB, Colón E, Söder O. *Ontogenesis of testis development and function in humans*. Sex Dev 2010;4:199-212.

\* Sintesi dei processi di sviluppo del testicolo in utero.

Tanner J M, Whitehouse RH. *Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty*. Arch Dis Childh 1976;51:170-9.

Warne GL, Grover S, Zajac JD. *Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use*. Treat Endocrinol 2005;4:19-29.

Warne GL, Raza J. *Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures*. Rev Endocr Metab Disord 2008;9:227-36.

\*\* Analizza gli aspetti interculturali dei DSD.

Warne GL. *Long term Outcome of Disorders of Sex Development*. Sex Dev 2008;2:268-77.

Wiesemann C. *Ethical guidelines for the clinical management of intersex*. Sex Dev 2010; 4:300-3.

\*\* Analizza alcuni aspetti legali ed etici dei DSD.

Wilson JM, Arnhyam A, Champeau A, et al. *Complete androgen insensitivity syndrome: an anatomic evaluation and sexual function questionnaire pilot study*. J Pediatr Urol 2011;7:416-21.

## Corrispondenza

Silvano Bertelloni, Sezione di Medicina dell'Adolescenza, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Via Roma, 67, 56126 Pisa. Tel.: +39 050 992 743. Fax: +39 050 993 044. E-mail: s.bertelloni@med.unipi.it