

Disordini della differenziazione sessuale

(Roberto Lala – Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino;

Ilaria Lesmo - Università di Milano; Roberta De Nardi - Università di Torino)

1. Dalla biologia alla clinica
 - 1.1. Il processo di differenziazione sessuale
 - 1.2. Categorie diagnostiche
2. Presentazione dei DSD
 - 2.1. Il neonato con DSD
 - 2.2. Infanzia e transizione all'età adulta
3. Raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica
4. Una visione olistica

1. Dalla biologia alla clinica

1.1 Il processo di differenziazione sessuale

La differenziazione dell'apparato riproduttivo è il risultato di una serie di eventi che portano, per l'intervento di fattori genetici ed ormonali, alla differenziazione di strutture embrionali indifferenziate. In questa sequenza di eventi programmata, i cromosomi sessuali sono implicati nella trasformazione della gonade primordiale o indifferenziata in gonade differenziata, mentre gli ormoni prodotti dal testicolo hanno un ruolo specifico nella differenziazione dei genitali interni ed esterni. Il modello esplicativo del processo di differenziazione prevede, a partenza da strutture indifferenziate comuni a maschio e femmina, la possibilità di differenziazione in senso maschile regolata dalla secrezione di ormoni testicolari e quella in senso femminile condizionata dall'assenza di tali secrezioni.

La differenziazione del sistema riproduttivo si verifica prevalentemente nel primo trimestre di gravidanza con la formazione di testicolo od ovaio e dei genitali esterni maschili o femminili e prosegue nel secondo e terzo trimestre con l'ulteriore sviluppo dei genitali e la discesa del testicolo in sede scrotale.

Differenziazione delle gonadi

Nell'embrione di quattro settimane la gonade primitiva è localizzata sulla faccia mediale di ciascun mesonefro o rene primordiale. È rappresentata da un rigonfiamento, detto cresta genitale, costituito da un ispessimento dell'epitelio celomatico (peritoneo primitivo) che riveste lo strato di mesenchima (tessuto connettivo primitivo).

Entro la quinta settimana la gonade primitiva viene colonizzata da cellule germinali primordiali provenienti dalla parete del sacco vitellino. Per la proliferazione dell'epitelio celomatico si formano cordoni epiteliali digitiformi, chiamati cordoni sessuali primari, che crescono entro il sottostante mesenchima ed incorporano le cellule germinali primordiali. Alla settima settimana, sotto il controllo dei fattori genetici presenti nel cromosoma Y nel maschio, la gonade primordiale inizia a trasformarsi in testicolo. Dallo studio di soggetti

“*sex reverse*”, che presentano discordanza tra sesso cromosomico e sesso gonadico (maschi 46XX, femmine 46XY), il principale gene responsabile di questa trasformazione è stato localizzato nella regione del cromosoma Y denominata SRY (*sex determining region of Y*). Va comunque ricordato che nel processo di differenziazione in senso maschile intervengono altri geni regolatori, localizzati sui cromosomi non sessuali e sul cromosoma X. Nella femmina, in assenza di cromosoma Y ed in presenza di altri fattori genetici specifici, la gonade si differenzia in ovaio. Sotto l'influenza genetica, i cordoni sessuali primari si addensano, si estendono e ramificano nella midollare della gonade. Nel maschio divengono cordoni seminiferi, che si sviluppano in tubuli seminiferi e rete testis. Nella femmina divengono entro la ventesima settimana cellule della granulosa e della teca. La differenziazione porta quindi agli elementi cellulari tipici (cellule di Sertoli e spermatogoni nel maschio, cellule della granulosa, teca ed ovociti nella femmina). Nell'intestizio della gonade si sviluppano circa all'ottava settimana le cellule di Leydig nel maschio e più tardivamente le cellule stromali nella femmina.

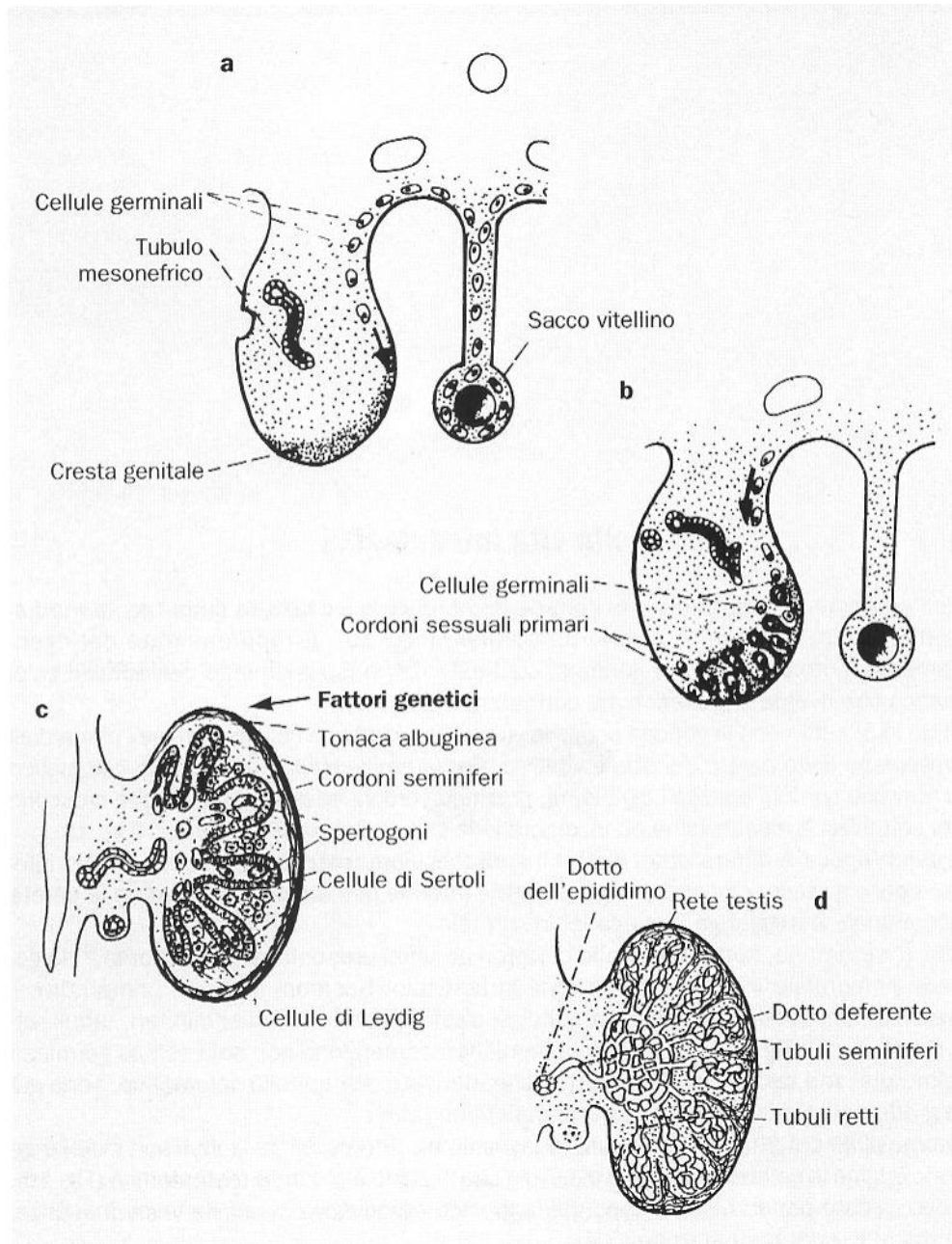


Figura 1. Sviluppo del testicolo dalla gonade indifferenziata

Nel testicolo, le cellule di Leydig iniziano a produrre testosterone. L'ulteriore sviluppo dell'apparato riproduttivo maschile viene influenzato dagli ormoni prodotti dal testicolo fetale, cioè dal AMH (ormone antimulleriano) e dal testosterone stesso.

L'AMH è un ormone glicoproteico prodotto a partire dalla settima settimana di gestazione dalle cellule di Sertoli e, in quantità massimale, tra l'ottava e la dodicesima settimana, che causa la regressione dei dotti di Mueller. Il testosterone è un ormone steroideo prodotto a partire dall'ottava settimana e, in quantità massimale, tra la decima e la ventesima settimana. Il testosterone induce la differenziazione dei genitali interni ed esterni, trasforma le cellule germinali primordiali in gonociti e, questi ultimi in spermatogoni fetali e causa la discesa del testicolo nello scroto. La secrezione del testosterone è sotto il controllo della

gonadotropina corionica (HCG) secreta dalle cellule sinciziotrofoblastiche placentari e, successivamente della gonadotropina luteinizzante (LH) prodotta dall'ipofisi anteriore fetale. Si ritiene che, tra il secondo e quarto mese di gravidanza, l'HCG sia l'ormone responsabile della secrezione di testosterone, mentre nella restante gravidanza, intervengano con azione congiunta sia l'HCG che l'LH. A partire dall'undicesima settimana, l'ipofisi fetale, accanto all'LH produce anche FSH che ha un ruolo nel favorire lo sviluppo delle cellule di Sertoli e delle cellule germinali.

Differenziazione dei genitali interni

I genitali interni si sviluppano dai dotti di Wolff e dai dotti di Mueller.

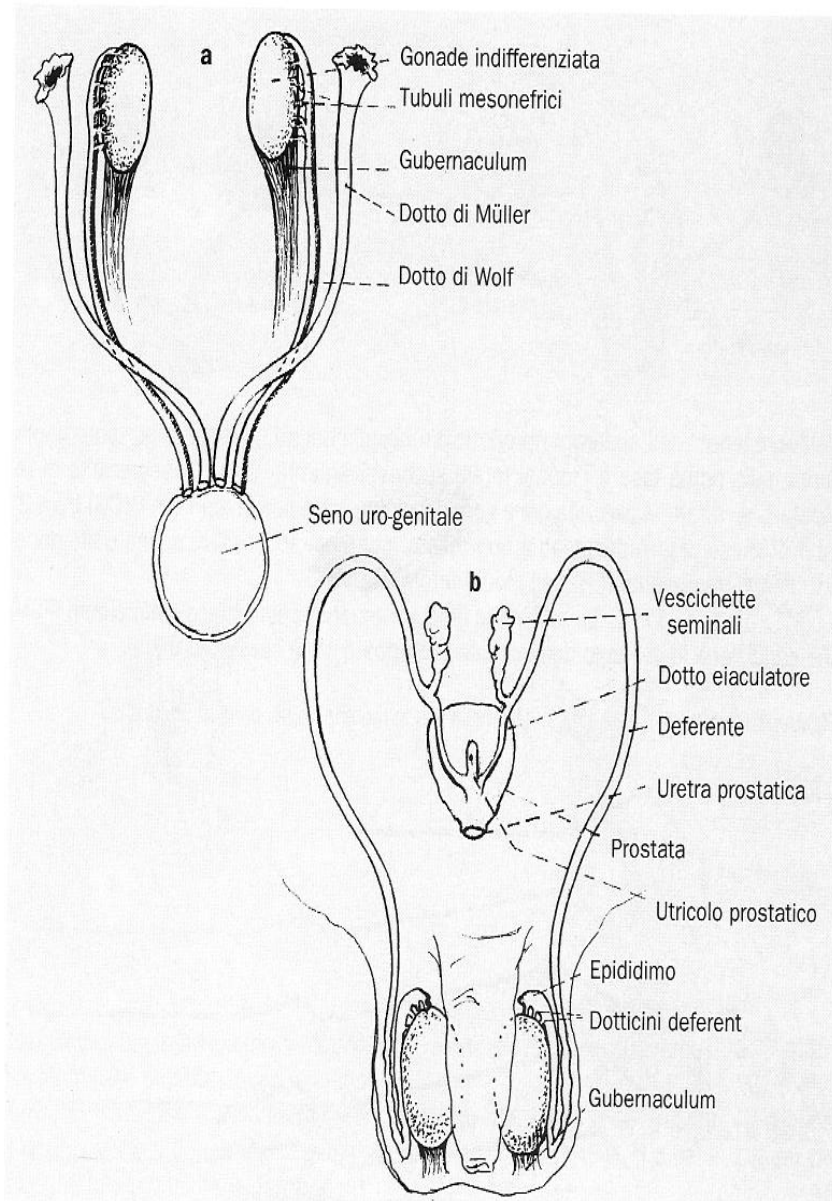


Figura 2. Sviluppo dei genitali maschili dai dotti genitali indifferenziati

I primi traggono origine dal mesonefro e costituiscono, unitamente ai tubuli mesonefrici ad esso connessi, il

sistema escretore del rene primordiale. I secondi derivano dall'invaginazione dell'epitelio celomatico che riveste il mesonefro. Gli uni e gli altri si sviluppano caudalmente e sboccano nel seno urogenitale.

Nell'embrione di sette settimane i dotti di Mueller, subito prima di raggiungere il seno urogenitale, si fondono in un canale comune. Questa struttura tubulare si apre entro la parete dorsale del seno urogenitale e produce un rilievo chiamato tubercolo del Mueller. Su ciascun lato di questa formazione sboccano i dotti di Wolff. Da questo stadio indifferenziato procede, sotto l'influenza ormonale, la differenziazione dei genitali interni.

Tra la settima e la decima settimana i dotti di Mueller nel maschio degenerano sotto l'effetto dell'AMH, mentre nella femmina, in assenza di AMH, danno origine a tube, utero e terzo superiore della vagina. I dotti di Wolff nel maschio, tra l'ottava e la decima settimana, danno origine, sotto l'azione locale del testosterone prodotto dal testicolo omolaterale, danno origine ad epididimo, deferente, dotti eiaculatori e vescichette seminali. Nella femmina, in assenza di testosterone, i dotti di Wolff degenerano.

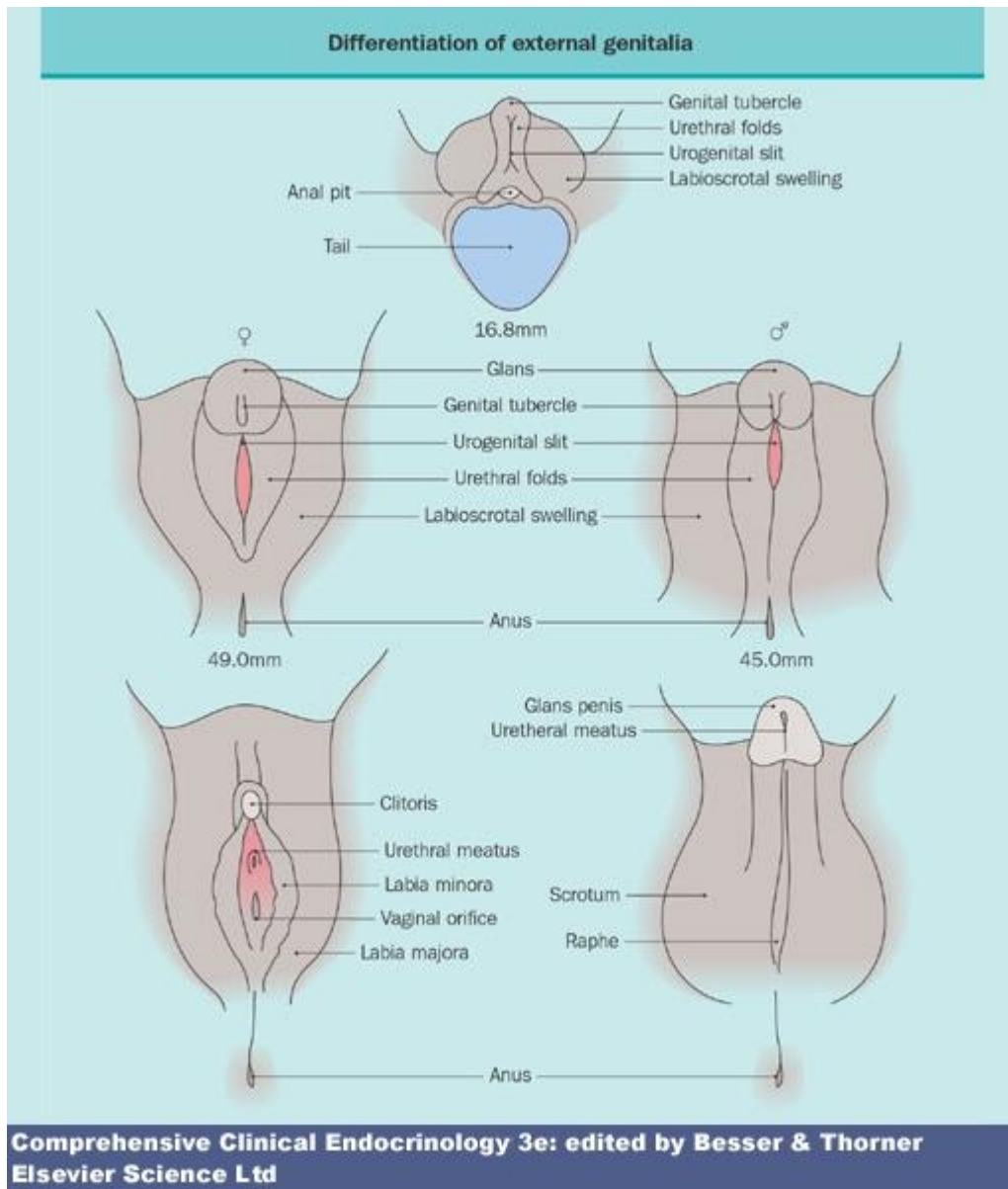


Figura 3. Differenziazione dei genitali esterni dagli abbozzi indifferenziati

I genitali esterni traggono origine dal tubercolo genitale, dalle pliche uretrali laterali, dai cercini labioscrotali e dal seno urogenitale. Nel maschio, la virilizzazione dei genitali esterni dallo stadio indifferenziato avviene tra la nona e la dodicesima settimana ed è condizionata dall'azione del diidrotestosterone. In questo periodo della vita intrauterina è attiva la secrezione di testosterone da parte del testicolo fetale ed è presente nei genitali esterni l'enzima 5 alfa redattasi che trasforma il testosterone in diidrotestosterone. Il tubercolo genitale dà origine nel maschio al glande ed ai corpi cavernosi del pene. Le pieghe urogenitali si fondono lungo la faccia ventrale del pene formando l'uretra peniena che si congiunge all'uretra gl'andare. I cercini labioscrotali fondendosi danno origine allo scroto. Dal seno urogenitale originano l'uretra prostatica, l'uretra perineale. Nella femmina, in assenza di testosterone dal tubercolo genitale deriva il clitoride, dalle pliche

genitali le piccole labbra, dai cercini genitali le grandi labbra, dal seno urogenitale i due terzi inferiori della vagina.

1.2 Categorie diagnostiche

L'ambiguità dei genitali è una condizione di intersessualità legata alla presenza di genitali con caratteristiche dell'uno e dell'altro sesso.

L'incidenza di questa condizione non è trascurabile e si colloca tra 1 e 2 nati per mille.

Le cause dell'ambiguità dei genitali sono ascrivibili a difetti del processo di differenziazione sessuale, evento che si verifica prevalentemente nel primo trimestre di gravidanza. Va precisato che non tutte le turbe della differenziazione sessuale comportano la presenza di intersessualità e genitali ambigui: sono comunque numerose le condizioni patologiche responsabili di ambiguità genitale.

Tra le classificazioni dei disordini della differenziazione sessuale (DSD) si presenta quella basata sull'assetto dei cromosomi sessuali:

DSD da alterazioni dei cromosomi sessuali	DSD 46XY	DSD 46XX
47XXY Klinefelter	Disgenesie testicolari	Alterato sviluppo gonadico
45X0 Turner	Alterata sintesi o azione di androgeni	Eccesso di androgeni
Mosaicismi/chimerismi 46XY/46XX	altri	altri

Una classificazione più estesa è riportata invece nella seguente tabella:

Difetti di formazione dei testicoli	disgenesia gonadica XY pura, disgenesia gonadica mista, testicoli disgenetici, sindromi di regressione testicolare, disgenesia dei tubuli seminiferi (XXY), maschio XX
Difetti di formazione delle ovaie	disgenesia gonadica XX pura, disgenesia ovarica (X0)
Gonadi bisessuali	ermafroditismo
Sindromi polimalformative	Denys-Drash, WAGR, displasia campomelica, Smith-Lemli-Opitz, Aarskog, Mayer-Rokitansky-Hauser ,
Virilizzazione di femmina XX	iperplasia surrenalica congenita virilizzante, virilizzazione materna, virilizzazione iatrogena, deficit di aromatizzazione placentare

Ridotta virilizzazione di maschio Xy

sindromi da resistenza agli androgeni,
iperplasia surrenalica congenita non virilizzante,
deficit di LH fetale,
femminilizzazione iatrogena,
sindromi con ipogonadismo, ipospadia e criptorchidismo

Iter diagnostico

L'iter diagnostico parte dall'indagine anamnestica e dall'esame clinico, prosegue con accertamenti ormonali, strumentali e citogenetici sino ad arrivare, ove possibile, alla valutazione psicosessuale del paziente.

L'anamnesi familiare permette di individuare, tra le forme a carattere ereditario, la modalità di trasmissione genetica. Riconoscono una trasmissione autosomica recessiva alcune forme di 46XYDSD e 46XX DSD, mentre si trasmette per via diagenica la resistenza agli androgeni. Vanno valutate nell'anamnesi, l'eventuale assunzione di progestinici in gravidanza, nonché la presenza di segni di virilizzazione nella gestante.

L'esame obiettivo deve essere generale e volto ad evidenziare eventuali malformazioni associate, segni o sintomi di disidratazione o di ipertensione arteriosa. È importante valutare attentamente la morfologia dei genitali ambigui che sono classificati in cinque tipi secondo Prader in base alla progressiva virilizzazione dal tipo uno, con aspetto femminile ed ipertrofia del clitoride al tipo cinque con aspetto quasi maschile.



Figura 4. Classificazione dei genitali ambigui secondo Prader

La palpazione delle gonadi fornisce importanti indicazioni: le gonadi palpabili sono quasi sempre testicoli e la loro presenza orienta verso una forma di 46XYDSD. Per visualizzare i genitali interni ci si avvale dell'ecografia e della genitografia e genitoscopia. L'ecografia consente la visualizzazione di utero, annessi uterini e gonadi endoaddominali. La genitografia permette la visualizzazione del seno urogenitale. Le indagini ormonali forniscono dati essenziali per la diagnosi. La valutazione genetica si avvale dello studio morfologico dei cromosomi sessuali e di indagini molecolari per la ricerca delle mutazioni geniche.

Attribuzione del sesso

Una volta precisata la diagnosi, il primo atto terapeutico consiste nell'attribuzione del sesso ed , in casi specifici, la somministrazione di terapia sostitutiva. Negli altri casi il trattamento ormonale verrà proposto, se necessario, in età peripuberale.

L'attribuzione del sesso richiede la valutazione della diagnosi, la previsione delle modalità di sviluppo

puberale e di orientamento psicosessuale futuro e degli aspetti funzionali genitali.

L'aspetto morfologico dei genitali esterni è rilevante, essendo complesso ricostruire chirurgicamente genitali maschili in presenza di corpi cavernosi scarsamente sviluppati. È da considerare inoltre l'esposizione del cervello fetale agli androgeni che favorisce l'orientamento psicosessuale in senso maschile e l'eventuale presenza di utero, che può consentire la gravidanza. Nell'attribuzione del sesso bisogna anche considerare che alcune gonadi disgenetiche presentano un rischio rilevante di degenerazione neoplastica. Non esiste una condotta protocollare nell'attribuzione del sesso, ma vanno valutate tutte le componenti unitamente ai desideri della coppia genitoriale e della famiglia.

La ricostruzione in senso maschile può comportare varie procedure, in relazione al grado di ambiguità dei genitali: raddizamento del pene, trasposizione peno-scrotale, uretroplastica, asportazione dei residui mulleriani quali utero e tube. Nella ricostruzione in senso femminile gli interventi prevedono: riduzione delle dimensioni dell'organo peno-clitorideo, ricostruzione delle piccole labbra, apertura all'esterno dell'orifizio uretrale e dell'ostio vaginale, costruzione di neovagina.

La correzione chirurgica dei genitali esterni va eseguita precocemente, entro il primo anno di vita, per rimuovere l'ansia dei familiari ed i conseguenti riflessi negativi sull'orientamento sessuale del paziente. Alcuni interventi che non incidono sull'aspetto dei genitali esterni, possono essere effettuati più tardi, come la rimozione dell'utero o la creazione di una neovagina.

L'attribuzione del sesso è un atto medico che implica grande responsabilità ed esperienza. Nei neonati tale decisione deve essere considerata un'urgenza psicosociale, le valutazioni diagnostiche devono perciò essere effettuate con accuratezza e rapidità, in stretta collaborazione con i genitori, per evitare incomprensioni e dubbi sull'identità sessuale del bambino che potranno avere ripercussioni, anche gravi, sul suo sviluppo psicologico.

Se alla nascita è stato attribuito un sesso che si rivela, in seguito, non conforme alle necessità del soggetto, è possibile riattribuirlo, in linea generale, entro i primi due anni di vita, quando l'identità di genere non si è ancora saldamente stabilita. Successivamente, la riattribuzione può essere presa in considerazione quando si manifesti un forte orientamento psicosessuale in opposizione al ruolo sessuale fino ad allora assunto.

2. Presentazione dei DSD

2.1 Il neonato con DSD

L'ambiguità dei genitali è la più frequente presentazione dei DSD nel periodo neonatale. Può essere talvolta mascherata dall'edema genitale dovuto al parto in presentazione podalica o può essere apparente come nel caso della pseudoipertrofia clitoridea delle neonate immature. Nel caso di una femmina genetica 46XX con genitali fortemente virilizzati somiglianti ad uno scroto maschile, il non riconoscimento della condizione può portare a gravi conseguenze e mettere a rischio la vita per complicanze metaboliche, quali la sindrome da perdita di sali che causa disidratazione acuta.

È di vitale importanza che i professionisti coinvolti nell'assistenza al parto sappiano comportarsi con un neonato con sesso indeterminato. In caso di dubbio non bisogna mai supporre il sesso: un pediatra esperto deve dare la notizia ai genitori ed il bambino va subito indirizzato ad un centro specialistico.

La presenza di genitali ambigui non è in generale emergenza medica di per sé ed il bambino non dovrebbe

essere eccessivamente medicalizzato. In qualche caso, l'insufficienza surrenalica presente in alcune forme di DSD può essere emergenza e la vigilanza deve essere mantenuta finché non si esclude una disfunzione surrenalica. Le informazioni date ai genitori devono essere adeguate alla loro cultura. I genitori provano estremo disagio nel comunicare la situazione a parenti ed amici e trovano intollerabile l'incertezza; la situazione è peggiorata nel caso abbiano già comunicato ai familiari il sesso atteso e, in accordo con esso, abbiano arredato la stanza e preparato i vestiti. Anche molti reparti di neonatologia focalizzano sul rosa e l'azzurro e conseguentemente lo stesso ambiente dell'ospedale può essere inadatto.

Oltre agli aspetti endocrini, è essenziale trattare adeguatamente fin da subito le problematiche sociali e psicologiche e valutare gli aspetti urologici. Un contatto precoce con il pediatra di famiglia può rassicurare i genitori. Inviare prelievi per test genetici rapidi e discuterne i risultati con gli specialisti in genetica può portare in breve tempo a circoscrivere le possibilità diagnostiche

È molto importante non creare preconcetti sul sesso da attribuire fino a che l'iter diagnostico non sia terminato, perché ciò può condurre a decisioni inappropriate con conseguenze negative a lungo termine.

Nell'ambito del team che si prende cura del neonato, è opportuno che uno specialista assuma la regia del percorso diagnostico-assistenziale, stabilendo un rapporto con la famiglia, assicurando un flusso continuo di informazioni e fornendo uno stabile punto di contatto.

Può non essere possibile decidere il sesso da attribuire al primo incontro non essendo subito disponibili i risultati degli esami biochimici ed endoscopici. È importante che la famiglia sia sostenuta e siano con essa discusse le strategie per gestire l'incertezza e la decisione di attribuire il sesso. In particolare la famiglia deve essere istruita su come comunicare la situazione a parenti ed amici, riducendo così l'inevitabile stress. L'endocrinologo svolge un ruolo chiave nel coordinare la diagnosi ed il trattamento ed è di solito il punto di contatto e riferimento. Nei centri di riferimento le prime valutazioni sono effettuate congiuntamente da endocrinologo ed urologo. Generalmente l'endocrinologo e l'urologo si sono formati una prima opinione sul sesso da attribuire dopo gli studi preliminari. Nei casi più complessi la decisione deve essere rinviata a quando sono state effettuate indagini di secondo livello ed è stato coinvolto il pediatra di famiglia.

Il chirurgo userà le valutazioni che vengono effettuate per costruire progressivamente un progetto di ricostruzione genitale da discutere con la famiglia in incontri successivi alla presenza dell'endocrinologo e dello psicologo. Infine si pronuncerà sulla necessità di misure ricostruttive e sull'opportunità di eseguirle in età neonatale o successivamente.

Nella ricostruzione in senso maschile, di solito si rendono necessari almeno due interventi all'età di 1-3 anni con risultati cosmetici e funzionali buoni nella maggior parte dei casi. Quando il pene è molto piccolo, un buon risultato in termini di dimensioni non può essere raggiunto.

Nel caso di attribuzione del sesso femminile, gli interventi possono non essere necessari in età neonatale se l'ipertrofia del clitoride è modesta ed i genitori possono scegliere di dilazionare l'intervento fino all'adolescenza per coinvolgere la bambina nella scelta. Nella bambine con genitali fortemente ambigui, la prassi attuale è di intervenire con una vaginoplastica e plastica dei genitali esterni nei primi 1-2 anni di vita. Spesso necessaria una revisione chirurgica in adolescenza.

2.2 Infanzia e transizione all'età adulta

Follow-up nell'infanzia

È essenziale che i bambini siano seguiti a lungo termine per monitorare la crescita staturale, gli esiti degli interventi chirurgici e la transizione alla medicina dell'adulto nei tempi appropriati. Durante questo periodo vanno ridotti al minimo gli esami e le valutazioni cliniche, in particolare l'ispezione genitale. È importante che il bambino sia seguito da un medico ed uno psicologo di riferimento durante questa fase. Lo psicologo si farà carico di scegliere i tempi della comunicazione e del passaggio alla medicina dell'adulto in relazione alla maturazione del paziente.

Transizione alla medicina dell'adulto

È necessario individuare medici e strutture di riferimento che prendano in carico gli adolescenti in continuità con l'operato della equipe multidisciplinare pediatrica.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumersi sempre maggiore responsabilità nella gestione della propria salute.

L'adolescenza è un periodo di incertezza riguardo alla propria identità, alla sessualità ed alle relazioni. Queste tematiche sono particolarmente rilevanti per i pazienti con DSD che devono spesso affrontare interventi chirurgici di completamento della plastica genitale, trattamenti ormonali e ricevere comunicazione dettagliata della condizione della quale sono portatori. È necessario individuare un'equipe multidisciplinare che, in questa fase, continui il progetto assistenziale in stretta collaborazione con l'equipe pediatrica.

Risultati a lungo termine

C'è mancanza di risultati a lungo termine per questo gruppo di pazienti. Molti pazienti trattati in passato sono stati persi nel *follow-up* e ciò dimostra una scarsa attenzione dei medici curanti e difficoltà di rapporto o inadeguatezza delle cure. Fino a pochi decenni or sono il ritardo diagnostico o il non riconoscimento della condizione erano frequenti. Più recentemente, la creazione di equipe multidisciplinari dedicate e l'accesso all'informazione tramite internet ha condotto un numero crescente di pazienti adulti a ricercare informazioni dettagliate sulla loro condizione.

3. Raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica del 25 febbraio 2010

Vista la complessità clinica, etica e giuridica, oltre alla comparsa di equipe multidisciplinari, anche il CNB si è espresso sulla questione auspicando:

1. che nel caso in cui la diagnosi sia possibile sulla base di parametri medico-clinici obiettivi e aggiornati, sia riconosciuto l'interesse preminente del bambino ad essere cresciuto (in armonia con la diagnosi ricevuta) in senso maschile o femminile;
2. che nei casi di ambiguità genitale assoluta (quando alla nascita manchino dati obiettivi), sia opportuna una assegnazione sessuale condivisa tra i genitori e i medici e una conseguente educazione in senso maschile o femminile, con il necessario sostegno psicologico e con particolare attenzione all'eventuale emergere di una identità sessuale diversa da quella inizialmente assegnata;
3. che eventuali interventi chirurgici non causino al bambino mutilazioni non necessarie e non comportino, nella misura del possibile, la perdita della fecondità potenziale e le condizioni per una possibile attività sessuale soddisfacente; che sia assicurata la valutazione scrupolosa dell'intero quadro clinico da parte dei

- medici, che tenga conto, ma non ne sia vincolato, di fattori ambientali, sociali e culturali;
4. che nel caso di una posticipazione di eventuali interventi chirurgici, in attesa che il soggetto sia in grado di esprimere un consenso, sia garantito un adeguato supporto psicologico al minore nella strutturazione della propria identità sessuale;
 5. che quando, nel contesto di una ambiguità dello sviluppo sessuale, emergesse una discrepanza tra sesso assegnato e sviluppo dell'identità sessuale, sia facilitata in via legislativa – dopo i dovuti accertamenti medici e garantendo il necessario supporto psicologico – il cambiamento del sesso anagrafico;
 6. che sia incentivata la ricerca in questo campo (per lo sviluppo delle conoscenze delle cause di tali patologie e delle possibilità terapeutiche); che sia effettuata con competenza scientifica la diagnosi di tali patologie e la predisposizione di ogni possibile intervento terapeutico, quando necessario;
 7. che, vista la rilevanza di una diagnosi e di un trattamento precoci per la salute del minore, sia assicurato il rispetto del principio di equità nell'accesso alle più avanzate metodiche diagnostiche e strumentali, adoperandosi anche per superare le differenze qualitative esistenti tra le strutture sanitarie presenti nel territorio nazionale;
 8. che sia sempre posta una speciale attenzione alla consulenza e al consenso informato nei confronti dei genitori e del minore (quando possibile); che – a tal fine – si promuova una formazione del personale sanitario che sappia, oltre alla competenza scientifica e tecnica, porre una specifica attenzione alla dimensione psicologica nei confronti del paziente e della famiglia;
 9. che siano incentivati studi a lungo termine con particolare riferimento ai casi clinici complessi al fine di rilevare elementi ulteriori che possano offrire un contributo per le difficili decisioni in tale ambito.

4. Una visione olistica

Quanto osservato sinora in relazione ai DSD illustra come il fenomeno sia estremamente articolato e arrivi a riguardare diverse dimensioni del vissuto di un soggetto, dei suoi familiari e, più in generale, delle reti di relazioni che li circondano. Inoltre si è sottolineato come disturbi piuttosto differenti tra loro possano fare capo alla definizione di DSD e come ogni specifica situazione vada opportunamente indagata, coinvolgendo peraltro diversi professionisti. Si possono pertanto considerare tali disturbi come fenomeni “complessi”, concetto, quest'ultimo, che sta entrando sempre più frequentemente nell'ambito biomedico.

Una “patologia complessa”, ossia “multiorgano, sistemica, cronica, disabilitante”, richiede l'elaborazione di nuove pratiche e politiche della cura che implicino una revisione degli itinerari diagnostici, terapeutici ed assistenziali in uso.

In particolare emerge la necessità di rivolgere un maggior interesse ad aspetti esistenziali generalmente esclusi dall'ambito squisitamente biomedico: ad esempio si rivolge maggiore attenzione al peso che il paziente pediatrico può o dovrebbe rivestire nell'attuazione delle scelte terapeutiche; al contesto relazionale in cui si collocano lui e coloro che lo assistono; alle loro personali esperienze di salute e malattia; alle forme di interazione e di comunicazione più opportune per istituire un rapporto tra loro e gli operatori sanitari e, ancora, al ruolo che questi ultimi dovrebbero avere nell'elaborazione dell'esperienza di malattia sia dal punto di vista pratico (ad esempio proponendo determinate soluzioni terapeutico-assistenziali) sia dal punto

interpretativo.

Simili dinamiche portano con sé questioni cruciali relative alle pratiche terapeutiche possibili e a quelle desiderabili. Concepire un disagio come una condizione “complessa”, dunque, chiama in causa aspetti psicologici, sociali e culturali del vissuto di soggetti che vi partecipano (il paziente, i suoi familiari, nonché i diversi specialisti della cura) e considera tali aspetti elementi significativi – o quantomeno problematici - della malattia e della cura. È per questo motivo che si tentano oggi nuove integrazioni tra saperi differenti, che possano favorire un’elaborazione condivisa dell’esperienza clinica e ipotizzare le soluzioni più opportune per ogni singola storia, presupponendo una concezione olistica della salute e della malattia.

Aspetti psicologici

Come illustrato fin qui, dunque, le necessità fisiche e psicologiche di un paziente DSD sono strettamente correlate. I trattamenti medici sono spesso indotti da necessità di adattamento per ragioni psicologiche piuttosto che da esigenze di salute in senso stretto. Anche in persone per le quali le decisioni sono adottate in base a considerazioni di natura fisica bisogna considerare l’impatto sul benessere psicologico.

La presa in carico psicologica deve essere considerata parte integrante dell’attività dell’equipe multi specialistica che tratta i DSD. Lo psicologo è presente nei vari contatti che gli specialisti medici hanno con la famiglia e si rende disponibile per incontri in tempi che rispettino le esigenze della famiglia di elaborare le problematiche complesse legate ai DSD. Spesso lo psicologo diviene portavoce delle istanze che la famiglia pone ai medici della equipe nelle tappe cruciali del trattamento che sono, l’attribuzione di sesso, il trattamento chirurgico, l’introduzione della terapia ormonale alla pubertà, l’informazione al paziente sui trattamenti ricevuti ed in corso ed il supporto alle problematiche psico-sociali quotidiane.

Alla nascita, quando è presente incertezza sul sesso da attribuire, il lavoro dello psicologo è fondamentale per arginare le ansie collegate all’incertezza del momento e del futuro e per creare spazio alle discussioni con i medici. Vi sono necessità pratiche della famiglia come affrontare la comunicazione della condizione del neonato a parenti ed amici e bisogni di approfondimento sui meccanismi che regolano la differenziazione sessuale, l’identità di genere ed il ruolo sessuale.

Un altro aspetto fondamentale del lavoro dello psicologo in questo ambito è l’aiuto fornito alle famiglie sulla migliore modalità di informare il proprio figlio sulla condizione di intersessualità e le scelte necessarie per affrontarla. Se la diagnosi di intersessualità è posta durante l’adolescenza le difficoltà incontrate nell’informare correttamente il paziente e la famiglia sono notevoli.

Un’altra situazione particolarmente delicata è la riattribuzione di sesso che può rendersi necessaria in età precoce se non viene correttamente diagnosticata la patologia responsabile e, di conseguenza, viene effettuata l’attribuzione del sesso meno adeguato o, in seguito, quando, per ragioni fisiche e psicologiche, il paziente non si riconosca nel sesso che gli è stato attribuito.

Aspetti etici

Poiché gli individui coinvolti nel trattamento dei DSD e le loro famiglie derivano i propri valori morali da contesti differenti come famiglia, educazione, religione, codici deontologici può essere difficile accordarsi sui valori da applicare nei casi singoli.

L'intervento del bioeticista può essere di supporto e chiarificazione, non di prescrizione.

È importante chiarire al massimo: la natura della condizione, i suoi effetti su bambini e genitori, l'associazione di co-morbilità e le conseguenze a breve e lungo termine e la reversibilità delle opzioni terapeutiche. Definire il migliore interesse del bambino può essere difficile. Vi può essere conflitto tra l'obbligo di rispettare il diritto dell'individuo a scelte autonome e consapevoli e la necessità di minimizzare il danno e massimizzare il beneficio. Inoltre le considerazioni per il migliore interesse del bambino devono essere iscritte nell'obbligo di rispettare le relazioni familiari genitore-bambino. Le impostazioni tradizionali di trattamento possono confliggere con la crescente autonomia degli adolescenti e rivelarsi troppo paternalistiche e restrittive di scelte future.

Gli effetti negativi del mancato rispetto dell'autonomia dei bambini ed adolescenti stanno emergendo sempre di più.

Aspetti antropologici

Negli studi antropologici si osserva oggi un rinnovato interesse diretto all'infanzia e, in particolare, verso il concetto di "bambino" elaborato all'interno di uno specifico contesto socio-culturale e verso la concreta partecipazione del bambino stesso nelle pratiche attuate. È stato constatato che, all'interno dell'ambito scientifico contemporaneo, i bambini sono generalmente considerati degli "adulti imperfetti". Ci si riferisce ad essi, cioè, come ad esseri in divenire, rapportandoli sempre ad una forma ideale da perseguire: quella, appunto, determinata dal raggiungimento di una soglia di maturità che implicherebbe il conseguimento di competenze adeguate e di una certa autonomia. Quest'ultima, così, sarebbe esito di un processo di crescita "naturalmente" percorso dai soggetti.

Studi più recenti, tuttavia, hanno mirato a problematizzare questo concetto, considerandolo l'esito di dinamiche socio-culturali mediante cui coloro che detengono un certo potere legittimano l'azione dei soggetti considerati adeguati (maturi, competenti e responsabili). In questo senso, dunque, l'autonomia non sarebbe una caratteristica "naturale"; essa piuttosto consisterebbe nel riconoscimento, mediante modalità socialmente condivise, della possibilità di agire all'interno di determinati ambiti decisionali. Le pratiche mediche, tra le altre dinamiche socio-culturali, sanno plasmare i diversi soggetti coinvolti - non solo in senso simbolico, ma anche molto concretamente, intervenendo sulla fisicità - garantendo, o meno, il riconoscimento della loro autonomia. In ambito pediatrico questo aspetto concorrerà in molti modi alla costruzione della soggettività dei bambini stessi, ai quali si può guardare come a "membri incompetenti della società degli adulti" (Harris, 1998) oppure come a "membri competenti della loro personale società" (ivi) dotati, quindi, di maggiore potere decisionale.

Rivolgendoci nello specifico ai DSD, il livello di autonomia attribuito ai bambini può variare assai, come si evince dalle modalità di attuazione delle pratiche terapeutiche e dal livello di coinvolgimento dei giovani pazienti a queste stesse pratiche. Tale ambito d'autonomia viene definito sia a livello normativo (mediante i riferimenti legislativi che garantiscono, o meno, la possibilità di scelta di un soggetto), sia mediante le particolari negoziazioni che avvengono nel corso degli incontri clinici, sia a seguito dell'intervento di altri organi di pressione quali, ad esempio, le associazioni di soggetti intersessuali.

In particolare queste ultime, tra cui l'*Intersex Society of North America* (ISNA) ha rivestito un ruolo

preminente, richiedono che si sospenda la pratica dell'intervento chirurgico sui bambini fino al momento in cui il diretto interessato sia in grado di decidere in merito all'eventuale attribuzione di sesso, ridefinendo l'ambito di autonomia dei soggetti interessati. Ora, simile attesa può apparire inconcepibile all'interno di un modello esplicativo che definisce il processo di differenziazione sessuale proprio come l'alternativa tra due possibilità, il maschile o il femminile: in questo sistema evidentemente l'ambiguità è da intendersi come un difetto di processo. Ciò risulta ancora più critico se si considera che all'interno di tale modello le differenze fra i due sessi si estendono sino ad influire anche su altri aspetti della persona. Lo sviluppo di un'identità di genere (il modo in cui uno si percepisce in quanto maschio o femmina), il ruolo di genere (assumere un comportamento femminile o maschile) ma anche l'orientamento sessuale (l'oggetto del proprio desiderio) seguono, in quest'ottica, un percorso specifico a seconda del sesso di appartenenza. Si ritiene che una sorta di determinismo biologico regoli, a partire dal corpo, uno sviluppo psico-comportamentale diverso per uomini e donne. Tutte le variazioni di tale modello sono, oppure sono state, considerate in termini di difetti e, spesso, hanno subito un processo di patologizzazione: non è un caso se la transessualità è attualmente inserita nel *Manuale Diagnostico dei Disturbi Mentali*, DSM IV e l'omosessualità ne è stata derubricata solo negli anni 1970.

Il concetto di "difetto" tuttavia, va riferito a questo stesso modello esplicativo, più che inteso in termini assoluti. In effetti, in altri contesti sistemi di sesso/genere non dicotomici sono presenti; la letteratura antropologica ci fornisce diversi esempi di come persone intersessuali possano avere un riconoscimento sociale e, di conseguenza una collocazione dignitosa (vedi paragrafo *Dicotomie che si sgretolano*, lezione 1, modulo Intersessualità); ma anche all'interno del nostro contesto variazioni del sistema sesso/genere sono presenti e lo mettono in crisi. L'omosessualità, la transessualità così come gli stessi soggetti intersessuali che rivendicano il diritto alla propria diversità, costituiscono delle soggettività che non rispondono ai criteri di classificazione consueti e pertanto possono suscitare dubbi in merito al modello suddetto. Inoltre anche la biomedicina, vista la variabilità delle situazioni affrontate, contempla una proliferazione di situazioni particolari, che arrivano a produrre persino molteplici definizioni di "sesso": da concetto omogeneo esso viene suddiviso in cromosomico, gonadico, fenotipico. Il "sesso" risulta così costituito da differenti livelli che, nel caso dell'intersessualità, arrivano addirittura a non coincidere l'uno con l'altro (ad esempio, il "sesso cromosomico" può differire dal "sesso gonadico").

Va quindi ammesso che, al di là delle categorie euristiche elaborate da un certo discorso, la variabilità dei vissuti, delle esperienze e delle forme umane continui a sfuggire ai processi di classificazione. Questi ultimi riducono e fissano talune norme con l'obiettivo di porre ordine ad un caos indistinto e, così facendo, di attribuire un senso e orientare all'azione. Va dunque riconosciuta la funzionalità che le forme di categorizzazione assumono all'interno delle società umane; tuttavia esse possono essere molto differenti tra loro ed avere implicazioni ed esiti assai diversi: per quanto riguarda il sistema sesso/genere, potrebbero essere ipotizzati modelli più elastici rispetto a quello dicotomico, che lascino maggior spazio alla flessibilità e inducano a un minor irrigidimento delle forme.

Se è vero che il contesto italiano è caratterizzato da una carenza culturale tale per cui è difficile che l'intersessualità possa facilmente trovare una collocazione (basti pensare alle difficoltà burocratiche legate ad un sistema di iscrizione all'anagrafe che prevede la dichiarazione del sesso dopo dieci giorni dalla nascita

del bambino, oppure a quelle linguistiche che richiedono un'immediata collocazione binaria maschile o femminile), è anche vero che la biomedicina, continuando a praticare una correzione chirurgica che riduce il corpo allo standard anatomico del sesso assegnato, contribuisce a riprodurre la rigidità del sistema sesso/genere.

È pur vero che generalmente i genitori dei soggetti afflitti sono i primi a richiedere un immediato intervento, anche chirurgico, per "normalizzare" il nuovo nato, iscrivendolo all'interno del modello condiviso; d'altro canto se si ritiene che le varie soggettività siano costruite nel corso delle interazioni sociali, è proprio nel corso di queste ultime che si può lavorare per negoziare insieme un intervento opportuno, eventualmente alternativo rispetto a quello consueto. Peraltro c'è da aggiungere che i singoli soggetti elaborano in modo creativo le proprie interpretazioni dell'esperienza, in particolare dell'esperienza di disagio, attingendo sia dai sistemi di classificazione biomedici, sia da ambiti di significato differenti, che possono derivare dai contesti più vari.

Per questo motivo varrebbe la pena, all'interno dell'equipe multidisciplinare di cui si è detto, avviare di volta in volta una riflessione antropologica che analizzi quali siano le rappresentazioni, i significati e le pratiche relative a sesso e genere, maschile e femminile, terapia e cura proprie di ogni protagonista dell'incontro clinico. Ciò è alla base di un'efficace negoziazione, che dovrebbe anche contemplare la possibilità di non operare chirurgicamente. Gli interventi verrebbero così plasmati in modo concertato, scegliendo insieme in che modo ed entro quali limiti sia possibile plasmare uno specifico soggetto nell'intento di rendere la sua vita vivibile nel contesto familiare, sociale e culturale di riferimento.

Simile pratica potrà avere ricadute anche a livello macroscopico: coinvolgere più intensamente la famiglia nell'ideazione di un certo percorso terapeutico-assistenziale e prendere in considerazione la scelta di un non-intervento, eventualmente orientandosi verso supporti psicologici e sociali più che verso pratiche chirurgiche, potrebbe indurre ad una lenta trasformazione dell'intero contesto, sensibilizzando ad una partecipazione più profonda del paziente e dei suoi familiari nelle scelte di cura, ad un'apertura verso pratiche meno invasive, nonché ad una maggiore accettazione della differenza.

Bibliografia

- Auchus R.J., Chang A.Y., 2010 “46,XX DSD: the masculinised female”, in: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Apr 24, 2, pp 159-62.
- Berra M., Liao L.M., Creighton S.M., Conway G.S., 2009 “Long-term health issues of women with XY karyotype” in: *Curr Opin Pediatr.*, Aug 21, 4, pp 541-7
- Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I., Carmichael P.A., Barnicoat A., Honour J.W., Larcher V., Achermann J.C., 2010 “Holistic management of DSD”, in: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Apr 24, 2, pp 325-34.
- Cheon C.K., 2010 “Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency”, in: *Maturitas.* , Feb 65, 2, pp 172-8
- Cohen-Kettenis P.T., 2010 “Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development”, in: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Apr 24, 2, pp 311-24.
- Hughes I.A., 2010, “The quiet revolution: Disorders of sex development”, in: *J Sex Marital Ther.* , May 36, 3, pp 193-215.
- Kousta E., Papathanasiou A., Skordis N., 2010, “Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals”, in: *Urol Clin North Am.*, May 27, 2, pp. 195-205
- Lambert S.M., Vilain E.J., Kolon T.F., 2010, “A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period”, in: *Sex Dev.* Sep 4, 4-5, pp. 259-69.
- Mieszczak J., Houk C.P., Lee P.A., 2008 “Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development”, in: *Bol Asoc Med P R.*, Apr-Jun 100, 2, pp:47-51
- Nieves-Rivera F., González-Pijem L., 2008 “Developmental sex disorders: brief review on current ethical aspects”, in: *Sex Dev.*, 2, 4-5, pp268-77
- Ocal G., Berberoğlu M., Siklar Z., Bilir P., Uslu R., Yağmurlu A., Tükün A., Akar N., Soygür T., Gültan S., Gedik V.T. 2010 “Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University”, in: *Hormones (Athens)*, Jul-Sep 9, 3, pp 218-131

Pleskacova J., Hersmus R., Oosterhuis J.W., Setyawati B.A., Faradz S.M., Cools M., Wolffenbuttel K.P., Lebl J., Drop S.L., Looijenga L.H., 2010, "Tumor risk in disorders of sex development", in: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Apr 24,2, pp 335-54.

Rey R.A. e Grinspon R.P. 2010 "Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development", in: *J Pediatr Endocrinol Metab*, Nov 23, num. 11, pp1123-32

Schonbucher V., Schweizer K., Richter-Appelt H., 2011 „Sexual quality of life of individuals with disorders of sex development and a 46,XY karyotype: a review of international research", in: *Eur J Pediatr.*, Jan 170, 1, pp1-8

Vidal I., Gorduza D.B., Haraux E., Gay C.L., Chatelain P., Nicolino M., Mure P.Y., Mouriquand P., 2010 "Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia" in: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Apr 24, 2, pp 219-42.

Warne G.L., Long-term outcome of disorders of sex development.