

EL TRANSGÉNERO DESDE LA PERSPECTIVA DE LA ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica

Pros and cons of hormone treatments from a pediatric endocrinology point of view

Julio Guerrero-Fernández, Ana Coral Barreda-Bonis, Isabel González-Casado

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid***Resumen**

El bloqueo puberal precoz en pacientes pediátricos con disforia de género (DG) constituye una terapia reciente y cada vez más aceptada ya que es reversible y ha logrado una reducción significativa del sufrimiento psicológico al mejorar la aceptación social y el resultado estético del aspecto del sexo deseado. Sin embargo, persiste la preocupación derivada de los posibles efectos deletéreos de un bloqueo puberal de larga evolución por lo que no son pocas las críticas de los profesionales que desaprueban este proceder antes de los estadios puberales IV o V de Tanner. En el presente artículo se analizan los pros y los contras de los tratamientos hormonales y se analizan las contra-argumentaciones más recientes dirigidas hacia las críticas de la terapia bloqueadora.

Palabras clave: disforia de género, transexualidad, infancia, adolescencia, supresión puberal, tratamiento hormonal cruzado, pros y contras

Abstract

Early puberty suppression in children and adolescents with gender dysphoria (GD) is a recent and increasingly accepted treatment because is reversible and has achieved a significant reduction in psychological distress by improving the social ac-

ceptance and the aesthetic result of the desired sex appearance. However, concerns arising from the possible deleterious effects of a longstanding pubertal suppression explain the criticisms raised by professionals who disapprove this procedure before Tanner stage IV or V. The aim of this study is to analyze the pros and cons of hormone treatments and the arguments of proponents and opponents of puberty suppression in GD.

Key Words: gender Dysphoria, transexuality, childhood, adolescence, puberty suppression, cross hormonal treatment, pros and cons

El manejo de la Disforia de Género (DG) en la infancia y adolescencia debe ser multidisciplinar, exigiéndose, por un lado, un diagnóstico correcto de DG por el especialista en salud mental (psiquiatra y/o psicólogo) y, por otro, la aplicación de protocolos terapéuticos bien estandarizados donde intervengan un endocrinólogo pediatra y, alcanzada la edad de mayoría legal, un endocrinólogo de adultos y un cirujano especializado (ginecólogo / urólogo, cirujano general o plástico) ⁽¹⁾.

La Asociación Profesional Mundial para la Salud del Transgénero (WPATH, del inglés World Professional for Transgender Health) en su séptima versión (2011) articula las normas de cuidados con recomendaciones concretas para el abordaje psicológico/psiquiátrico, hormonal y quirúrgico de la transexualidad, dedicando su apartado VI a las situaciones especiales de la infancia y la adolescencia. Resume que, por regla general, la terapia hormonal (bloqueo puberal entre el inicio de la pubertad y los 16 años de edad, y la terapia hormonal cruzada a partir los 16) y la cirugía son ne-

Correspondencia:

Julio Guerrero-Fernández
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital infantil La Paz, Madrid
Tel: 917277210

Tabla 1. Evaluación y tratamiento de los niños y adolescentes con DG

	DG MtF	DG FtM
Etapa prepuberal	Asesoramiento familiar y psicoterapia de apoyo	
	No terapia hormonal. Seguimiento endocrinológico cercano a la edad puberal.	
Puberal < 16 años (primera fase)	Asesoramiento familiar y psicoterapia de apoyo.	
	Confirmada la transexualidad y el inicio puberal, proceder al bloqueo puberal con análogos de GnRH, al menos en estadio 2 de Tanner. [acetato de Triptorelina o de Leuprolide IM cada 28 días (depot de 3,75 mg o 80-100 ug/kg)] Alternativas: acetato de Triptorelina IM cada 3 meses (11,25 mg), cada 6 meses (22,5 mg) o acetato de Histrelina (1 implante subcutáneo anual)]	
Puberal 16-18 años (segunda fase)	Asesoramiento familiar y psicoterapia de apoyo	
	Continuar con bloqueo puberal con análogos de GnRH hasta gonadectomía o terapia hormonal cruzada a dosis máximas (mantenimiento).	
	Terapia hormonal cruzada con: 17β estradiol (o valerato) oral a dosis crecientes cada 6 meses: 5 µg/kg/día, 6 meses 10 µg/kg/día, otros 6 meses 15 µg/kg/día, otros 6 meses 20 µg/kg/día (Máx. 2 mg/día) Mantenimiento adulto 2 mg/día	Terapia hormonal cruzada con: Empleo de testosterona IM a dosis crecientes cada 6 meses: 25 mg/m2 cada 2-3 semanas, 6 meses 50 mg/m2 cada 2-3 semanas, 6 meses 75 mg/m2 cada 2-3 semanas, 6 meses 100 mg/m2 cada 2-3 semanas (Máx. 200-250 mg = mantenimiento adulto)

Modificado de Coleman et al 2012⁽¹⁾, Hembree et al 2009⁽⁶⁾ y Rosenthal et al 2014⁽⁴⁾.

cesarios para aliviar la DG, si bien, algunos pacientes precisan sólo de una de ellas, o incluso de ninguna. En todos estos casos son muy altos los índices de satisfacción que varían del 87% de los pacientes MtF (Male to Female, o mujer transexual) al 97% de los pacientes FtM (Female to Male, u hombre transexual), mientras que el arrepentimiento, por el contrario, resulta extremadamente raro (1% -1,5% de los pacientes MtF y <1% de los pacientes FtM). Aun alcanzados los objetivos que alivian la disforia, algunas de estas personas reconocen tener una identidad de género distinta a hombre o mujer, lo que resultaría un equivalente a transgénero^(1, 2).

El protocolo consensuado a seguir durante la infancia y la adolescencia, que se resume en la Tabla 1, puede dividirse en 4 períodos (prepuberal, inicio puberal, adolescente en mayoría de edad sanitaria, y adulto), siendo el segundo (bloqueo puberal o primera fase del tratamiento hormonal) y su continuación (terapia hormonal cruzada con bloqueo o segunda fase) los que más controversia han creado entre los distintos profesionales de salud y que es objeto del presente artículo⁽¹⁻⁴⁾.

Primera fase de la terapia hormonal. Bloqueo puberal

El desarrollo puberal suele afianzar el desarrollo de una DG, lo que concuerda con una tasa de DG (transexualidad) que se mantiene muy elevada en la época adulta cuando se llega a los 16 años, si bien, no se disponen de estudios epidemiológicos que definan exactamente esta cifra⁽¹⁾. Mientras tanto, debe plantearse el bloqueo de pubertad (terapia totalmente reversible) con la intención de cumplir con tres objetivos: se alivie la DG, se dé tiempo a que se explore la identidad de género y, por último, se impida el desarrollo de caracteres sexuales secundarios no deseados y que podrían ser irreversibles^(1, 5).

Para esta primera fase se exige el cumplimiento de unos criterios de elegibilidad y debe explicárseles al adolescente y a la familia que la supresión puberal no obliga, más adelante, a que deba llevarse a cabo el tratamiento hormonal cruzado. Estos criterios de inclusión son los siguientes^(1, 6, 7):

- a) Cumplen los criterios para DG de la DSM-5 o CIE-10.

- b) Se encuentra en pubertad, al menos en estadio Tanner 2-3. Esto les permitirá, además, experimentar una reacción emocional que tendrá valor diagnóstico.
- c) Los cambios puberales en fase temprana han provocado un aumento de su disforia de género.
- d) No sufren de comorbilidad psiquiátrica que interfiera con el diagnóstico o tratamiento.
- e) Tener apoyo psicológico y social adecuados durante el tratamiento.
- f) Demostrar conocimientos y comprensión de los resultados esperados del tratamiento con el análogo de GnRH, así como de las posibles terapias futuras (terapia hormonal cruzada y la cirugía de reasignación de sexo), de los riesgos y beneficios sociales de reasignación de sexo y de los efectos sobre la fertilidad.
- g) Los padres, y el adolescente si tiene > 12 años, han dado el consentimiento informado. Los padres deben estar involucrados en su apoyo en todo el proceso de tratamiento.

Llevado a cabo este tratamiento, se conseguirá un grado de reversión de los caracteres sexuales ya presentes en función del nivel de desarrollo que éstos tengan en el momento de iniciarlo ⁽¹⁾:

- Regresión total o casi total de las mamas en estadio II (variable en III) o del tamaño testicular si éste es < 6-8 cc. Detención con regresión parcial en fases tardías de pubertad (≥III) de mamas y testes (8-10cc), así como de vello facial en MtF.
- Nunca regresan la voz grave, el tamaño del cartilago cricoides ni la configuración ósea (mandíbula, manos y pies) ya instaurados (MtF).
- Siempre regresan las menstruaciones.

Sólo la última versión de la WPATH contempla realizar esta intervención hormonal en personas con disforia de género a edades tan tempranas por lo que no son desdeñables las críticas surgidas desde su publicación, tanto a favor como en contra ^(1,3).

Argumentos a favor del bloqueo puberal

Estudios de seguimiento en adolescentes en los que se ha llevado a cabo un bloqueo de la pubertad han constatado una mejoría sustancial de la disforia y un desarrollo social adecuado que deriva del cambio en la apariencia y en concordancia con el

género deseado. Por el contrario, un retraso en dicha terapia hasta la mayoría de edad legal tiene claras desventajas psicológicas consistentes en un malestar intenso y el desarrollo de comorbilidad mental en forma de depresión, ansiedad, baja autoestima, fobias sociales, trastornos alimentarios e, incluso, intentos de suicidio, automutilaciones o el uso de hormonas sin control médico ^(1,5,8-10).

El bloqueo puberal amplía el tiempo que tiene el adolescente, mientras se detiene el desarrollo de caracteres sexuales secundarios no deseados, para explorar su identidad de género, reduciéndose al mínimo la posibilidad de un diagnóstico erróneo de transexualidad ^(1,3,5,9).

El bloqueo puberal de comienzo precoz evitará cierto tipo de técnicas quirúrgicas invasivas como la mastectomía en el grupo FtM y la cirugía maxilofacial en el grupo MtF ⁽¹⁾; además, en estos últimos se evitará la aparición de la voz masculina y el incremento en el tamaño de la nuez, caracteres sexuales secundarios irreversibles para los que todavía no existen tratamientos del todo efectivos en la actualidad (terapia de voz y comunicación ± cirugías de feminización de la voz) aunque en muchos casos sí resultan satisfactorios ^(1,9,11).

Por último, estudios longitudinales de transexuales adultos muestran una relación directa entre el momento de reasignación sexual y un resultado postoperatorio desfavorable ^(3,12).

Argumentos en contra del bloqueo puberal

Aunque la terapia bloqueadora ha mostrado claras ventajas para los adolescentes desde el punto de vista psicológico y social, persiste la preocupación derivada de los posibles efectos deletéreos de un bloqueo puberal de larga evolución ^(1,13). En este sentido, las críticas de los profesionales que desaprueban este proceder antes de los estadios puberales IV o V de Tanner pueden resumirse en dos tipos:

1. Argumentos sobre la repercusión psicológica:

- La supresión puberal podría alterar el desarrollo natural y espontáneo de su identidad de género. Otros autores, en una línea similar, afirman que el diagnóstico de disforia de género no puede ser hecho en adolescentes debido a que la identidad podría fluctuar durante la adolescencia ^(14,15). Ambos argumentos se pueden rebatir si se tiene en cuenta, como se ha referido, que la disforia de género es altamente persistente desde las primeras fases de la pubertad, hecho corroborado en multitud de estudios

Tabla 2. Efectos esperados de la terapia hormonal cruzada

DG MtF	Comienzo esperado	Efecto máximo esperado
Mamas	3-6 meses	2-3 años
Redistribución grasa	3-6 meses	2-5 años
Reducción masa muscular y fuerza	3-6 meses	1-2 años
Suavización de la piel	3-6 meses	Desconocido
Disminución de erecciones espontáneas	1-3 meses	3-6 meses
Disminución del volumen testicular	3-6 meses	2-3 años
Adelgazamiento y entecimiento vello facial y corporal ¹	6-12 meses	> 3 años
Voz y nuez ¹	No disminuyen	No desaparecen
DG FtM	Comienzo esperado	Efecto máximo esperado
Alargamiento clítoris	3-6 meses	1-2 años
Vello facial y corporal	3-6 meses	4-5 años
Acné, piel grasa	1-6 meses	1-2 años
Incremento musculatura y fuerza ²	6-12 meses	2-5 años
Voz grave	3-12 meses	1-2 años
Cese de reglas ³	2-6 meses	-
Atrofia vaginal ¹	3-6 meses	1-2 años

¹ Referido a los casos donde el bloqueo fue tardío y ya hubo desarrollo del carácter sexual en cuestión. ² Desarrollo muscular y de la fuerza en parte dependientes del ejercicio físico realizado. ³ Si previamente ya las había. Modificado de Hembree et al, 2009 (6).

y donde la adherencia al tratamiento es prácticamente del 100% y el arrepentimiento excepcional^(1,3).

- Los efectos del bloqueo puberal sobre el desarrollo cerebral en las parcelas social, emocional y cognitiva son todavía desconocidos aunque estudios recientes no encuentran diferencias entre los adultos que fueron tratados con este protocolo y el resto de la población general⁽¹⁶⁾.

2. Argumentos sobre la repercusión orgánica:

- Retraso en la adquisición de la masa ósea y riesgo de osteoporosis mantenida en la época adulta. Aunque este retraso de adquisición ósea sea frecuente, parece demostrarse que la terapia hormonal cruzada posterior permitiría un catch-up recuperador de la masa ósea que acabaría igualándola a la de la población general^(2, 17-19).
- Retraso del estirón de crecimiento puberal y riesgo de reducción de talla final con desproporción de la segmentación corporal. Este re-

traso de crecimiento inducido por el bloqueo durante la edad puberal junto con una sutil desproporción de segmentos es frecuente, si bien, la terapia hormonal cruzada podría dar una estatura acorde con la del sexo deseado a la par que una normalización segmentaria. No obstante, la altura final conseguida dependería del momento del bloqueo puberal, de modo que ésta sería tanto más acorde al sexo no deseado cuanto más tardío fuera éste. Por otro lado, la estatura en FtM podría requerir la administración de oxandrolona, un esteroide de origen sintético derivado de dihidrotestosterona que podría mejorar el pronóstico final de talla en estos pacientes^(2, 3, 12).

- En los MtF, el bloqueo precoz podría resultar en un insuficiente tejido prepucial para técnicas de vaginoplastia de inversión. Sin embargo, ciertas técnicas alternativas tales como el uso de un injerto de piel o tejido del colon, se encuentran disponibles^(1, 20).
- Por último, la fertilidad estará inhibida durante el bloqueo y será recuperable si en algún momento se estimula la gónada con gonadotropi-

Tabla 3. Riesgos asociados a la terapia hormonal cruzada a dosis de mantenimiento (adultos)

Nivel de riesgo	Hormonas feminizantes MtF	Hormonas masculinizantes FtM
Riesgo aumentado probable	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad venosa tromboembólica¹. • Hipertrigliceridemia. • Litiasis biliar • Ganancia de peso 	<ul style="list-style-type: none"> • Acné (30%) • Policitemia • Ganancia de peso • Alopecia androgénica • Apnea del sueño
Riesgo aumentado probable en presencia de factores de riesgo ²	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemia. • Hipertransaminemia
Riesgo aumentado posible	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión. • Hiperprolactinemia o prolactinoma 	
Riesgo aumentado posible en presencia de factores de riesgo ²	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 2¹. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desestabilización de ciertos problemas psiquiátricos³. • Enfermedad cardiovascular. • Hipertensión. • Diabetes tipo 2.
Riesgo no incrementado (o no demostrado)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de densidad mineral ósea • Cáncer de mama. • Cáncer de cérvix. • Cáncer de ovario. • Cáncer de útero.

1 El riesgo es mayor si la administración es oral versus transcutánea. 2 Los factores de riesgo incluyen la edad. 3 Incluye los trastornos bipolares, esquizoafectivos y otros trastornos como síntomas maníacos o psicóticos. Parecen estar asociados a niveles suprafisiológicos de testosterona. Modificado de Coleman et al, 2012⁽¹⁾.

nas; durante este tiempo no es factible criopreservación de gametos. Se desconoce, sin embargo, los efectos exactos a largo plazo sobre la fertilidad cuando se decide un estímulo con gonadotropinas^(21, 22).

Segunda fase de la terapia hormonal. Tratamiento hormonal cruzado

Aquellos adolescentes que tienen 16 años de edad o más (mayoría de edad sanitaria) pueden decidir por sí mismos, sin necesidad de consentimiento paterno, si desean la terapia hormonal cruzada (terapia parcialmente reversible). Para esta segunda fase también se exige el cumplimiento de unos criterios de elegibilidad, y resulta necesario explicar al adolescente y a la familia los efectos esperados, el tiempo necesario para la adquisición de los mismos (Tabla 2) y los eventuales efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. Estos criterios de inclusión son los siguientes^(1, 6, 7):

- Cuando se cumplan con los criterios para el tratamiento con GnRH.
- Mayoría de edad sanitaria, esto es, 16 años o mayor. En situaciones muy concretas puede decidirse iniciarla antes (15 años).

- Ha habido una mayor consolidación de la identidad de género elegida durante el periodo de "experiencias en la vida real" (al menos 12 meses). Esto no es necesario si ha habido terapia supresora de la pubertad previamente.
- Ha progresado en el dominio de los problemas previamente identificados que podrían haber alterado su estabilidad emocional.
- Se considera responsable para el cumplimiento de la terapia hormonal y ha dado el consentimiento informado (el paciente mayor de 16 años).

Cumplidos estos criterios, se recomienda continuar con el bloqueo de la pubertad para mantener la inhibición en la secreción de esteroides sexuales endógenos; esto es así porque en fases iniciales las dosis de la terapia hormonal cruzada son insuficientes para inhibir la secreción endógena.

Los argumentos en contra del protocolo mencionado en esta segunda etapa tienen que ver con la impredecibilidad de los efectos secundarios de la terapia hormonal cruzada tras un bloqueo eficaz y prolongado. Tales efectos difieren de lo referido en adultos no bloqueados; el adolescente sometido a la terapia bloqueadora es hipogonadal y esto lo

hace muy sensible a los efectos de la terapia hormonal cruzada, no habiendo correlación entre el grado de masculinización/feminización, las dosis empleadas y los niveles de esteroides sexuales en sangre, causando mayor probabilidad de efectos adversos como estrías y una forma anormal de mama en MtF, y el acné quístico en FtM. Para otros efectos adversos asociados a dosis más altas al final de este período y que sigue tras los 18 años de edad (mantenimiento) diríjase a la Tabla 2^(6, 21, 23).

Por último, la fertilidad será posible sólo en caso de estímulo propio (o inducido) con gonadotropinas sobre la gónada (en este período o, preferiblemente a partir de los 18 años) por lo que la opción de la criopreservación de gametos debe ser valorada tras derivación y consenso con una unidad de fertilidad antes del tratamiento con esteroides sexuales. Debe tenerse en cuenta que la terapia hormonal, si se decide estimular la gónada, debe cambiar para evitar el influjo de los esteroides sexuales endógenos. El impacto del tratamiento prolongado sobre la fertilidad en estos pacientes no se ha estudiado aunque ésta puede estar reducida^(1, 22).

Conclusiones

Con más argumentos a favor que en contra de aplicar los protocolos derivados del consenso de la última versión de la WPATH, un bloqueo puberal precoz ha permitido a muchos adolescentes vivir con el aspecto y el rol de género deseados, eliminándose los problemas psicológicos de la estigmatización y, fundamentalmente, de aquellos derivados de la presencia de caracteres sexuales secundarios no deseados. Faltan, sin embargo, más estudios que afiancen la seguridad de estos tratamientos a medio y largo plazo que, muy posiblemente en pocos años, despejen todas las dudas que existen sobre los protocolos que aconsejan el bloqueo puberal precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *Int J Transgenderism*. 2012;13(4):165-232. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15532739.2011.700873>.
- Delemarre-van de Waal H a, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(suppl_1):S131-S137. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02231>.
- Hurtado Murillo F. Disforia de género en infancia y adolescencia. *Disforia género en Infanc y Adolesc Guía práctica clínica*. 2015;6:45-52. [PubMed]
- Rosenthal SM. Approach to the Patient: Transgender Youth: Endocrine Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;(September):jc20141919. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1919>.
- Cohen-Kettenis PT, Steensma TD, de Vries ALC. Treatment of adolescents with gender dysphoria in the Netherlands. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2011;20(4):689-700. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2011.08.001>.
- Hembree WC. Management of juvenile gender dysphoria. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):559-564. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/O1.med.0000436193.33470.1f>.
- Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(8):466-472. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.78>.
- de Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers T a H, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics*. 2014;134(4):696-704. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2958>.
- Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJG. The Treatment of Adolescent Transsexuals: Changing Insights. *J Sex Med*. 2008;5(8):1892-1897. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00870.x>.
- Nuttbrock L, Hwahng S, Bockting W, et al. Psychiatric impact of gender-related abuse across the life course of male-to-female transgender persons. *J Sex Res*. 2010;47(1):12-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00224490903062258>.
- McNeill EJM. Management of the transgender voice. *J Laryngol Otol*. 2006;120(7):521-523. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215106001174>.
- Cohen-Kettenis PT, Schagen SEE, Steensma TD, de Vries ALC, Delemarre-van de Waal H a. Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: a 22-year follow-up. *Arch Sex Be-*

- hav. 2011;40(4):843-847. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-011-9758-9>.
13. De Antonio Esteva I, Asenjo Aranje N, Hurtado Murillo F, et al. Documento de posicionamiento : Disforia de Género en la infancia y la adolescencia . Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN). Rev Española Endocrinol Pediatr. 2015;6(1):45-49. doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Mar.275>
 14. Smith YLS, Van Goozen SHM, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Sex reassignment: outcomes and predictors of treatment for adolescent and adult transsexuals. Psychol Med. 2005;35(1):89-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842032>. Accessed October 31, 2015.
 15. Smith YL, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT. Adolescents with gender identity disorder who were accepted or rejected for sex reassignment surgery: a prospective follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(4):472-481. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200104000-00017>.
 16. Fuss J, Auer MK, Briken P. Gender dysphoria in children and adolescents: a review of recent research. Curr Opin Psychiatry. 2015;28(6):430-434. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000203>.
 17. Turner A, Chen TC, Barber TW, Malabanan AO, Holick MF, Tangpricha V. Testosterone increases bone mineral density in female-to-male transsexuals: a case series of 15 subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(5):560-566. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02125.x>.
 18. Mueller A, Dittrich R, Binder H, et al. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. Eur J Endocrinol. 2005;153(1):107-113. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.01943>.
 19. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):E270-E275. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2439>.
 20. Milrod C. How young is too young: ethical concerns in genital surgery of the transgender MTF adolescent. J Sex Med. 2014;11(2):338-346. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12387>.
 21. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal H a, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3132-3154. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0345>.
 22. Feliciani E, Ferraretti AP, Magli MC, Terracina I, Gianaroli L. Answers to Fertility Request. In: Trombetta C, Liguori G, Bertolotto M, eds. Management of Gender Dysphoria. Verlag: Springer; 2015:345-349.
 23. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman H a, et al. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. Pediatrics. 2012;129(3):418-425. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0907>.