

Articolo n. 240

L'ormone Anti-Mülleriano nella diagnosi della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): dalle linee guida alla pratica clinica

Federica Barbagallo¹, Rossella Cannarella¹, Rossella E. Nappi^{2,3}, Aldo E. Calogero¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia

² Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia

³ Centro di Ricerca per la Procreazione Medicalmente Assistita, Endocrinologia Ginecologica e Menopausa,

IRCCS Fondazione San Matteo, Pavia, Italia

Autore Corrispondente: Federica Barbagallo; federica.barbagallo11@gmail.com;

Proposto da: Rossella Cannarella

Introduzione

La corretta identificazione delle donne affette dalla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) riveste un aspetto centrale nella pratica clinica dell'endocrinologo e del ginecologo, non soltanto per l'elevata prevalenza della patologia, ma anche per le rilevanti ripercussioni sulla qualità della vita e per il rischio di complicanze a lungo termine. Sebbene il nome faccia pensare a una patologia esclusivamente ovarica, la PCOS è ormai riconosciuta come una sindrome sistemica che coinvolge diversi aspetti della salute [1].

A più di novant'anni dalla sua prima descrizione, la diagnosi di PCOS rimane oggetto di dibattito. Le più recenti linee guida internazionali basate sull'evidenza del 2023 raccomandano l'uso di un algoritmo diagnostico standardizzato [1] (Figura 1), secondo cui la diagnosi richiede la presenza di almeno due dei seguenti criteri: 1) disfunzione ovulatoria; 2) iperandrogenismo clinico e/o biochimico; 3) morfologia ovarica policistica (PCOM) documentata mediante ecografia o, in alternativa, livelli sierici elevati di ormone anti-Mülleriano (AMH).

Nella pratica clinica, la valutazione ecografica della PCOM presenta ancora diverse criticità, dovute alla variabilità dei protocolli, all'esperienza dell'operatore, alle caratteristiche tecniche dello strumento, e alla limitata accuratezza dell'ecografia transaddominale quando non è possibile eseguire l'approccio transvaginale (Tabella 1). In questo contesto, le linee guida del 2023 introducono per la prima volta il dosaggio dell'AMH come possibile alternativa all'ecografia nella definizione della PCOM [1].

L'AMH nell'algoritmo diagnostico della PCOS

L'AMH è una glicoproteina appartenente alla famiglia del TGF- β , prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli pre-antrali e dei piccoli follicoli antrali. La sua secrezione inizia già in epoca fetale, intorno alla 36^a settimana di gestazione, aumenta progressivamente fino a raggiungere un plateau intorno ai 25 anni e diminuisce gradualmente con l'avanzare dell'età, fino a cessare in menopausa [2].

Le donne con PCOS mostrano livelli sierici di AMH significativamente più elevati, fino a 2–3 volte superiori rispetto ai controlli, in correlazione all'aumentato numero di follicoli pre-antrali e antrali [3]. Questi dati supportano l'uso dell'AMH come indicatore indiretto della PCOM.

È tuttavia importante sottolineare che l'AMH da solo non può costituire un test diagnostico per una sindrome complessa e multicomponente quale la PCOS [1;4]. Tuttavia, per la prima volta, ne viene riconosciuto il potenziale diagnostico come parametro alternativo all'ecografia per la valutazione della PCOM all'interno dell'algoritmo diagnostico della PCOS [1].

Nella pratica clinica, però, l'impiego dell'AMH nella diagnosi della PCOM risulta ancora limitato da diverse criticità. Tra le principali è fondamentale considerare l'assenza di uno standard internazionale per la misurazione dei livelli di AMH. Inoltre, diversi fattori, tra cui età, tipo di kit utilizzato, indice di massa corporea e terapie ormonali, possono influenzarne i livelli, determinando un'ampia variabilità e complicando l'identificazione di un valore soglia diagnostico univoco (Tabella 2).

Di conseguenza, le più recenti linee guida hanno sollevato alcuni interrogativi cruciali: "Quale valore soglia di AMH dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi di PCOM? Qual è il livello di AMH che può essere considerato diagnostico nelle donne con PCOM?". Attualmente, le linee guida non sono in grado di proporre un cut-off universale per l'AMH.

Recentemente, è stato proposto l'utilizzo di normogrammi specifici per età e tipo di kit usato per la misurazione come alternativa al singolo cut-off. In uno studio pubblicato su *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, sono stati sviluppati normogrammi e tabelle con percentili di AMH stratificati per età e tipo di kit in una coorte di 2.725 donne con PCOS accuratamente fenotipizzate. Questo approccio considera due dei principali fattori che influenzano i livelli sierici di AMH: età della donna e kit utilizzato, suggerendo la necessità di superare il concetto di un unico valore diagnostico [10].

In conclusione, l'AMH rappresenta un biomarcatore promettente per la diagnosi di PCOM nelle pazienti con PCOS, ma il suo utilizzo nella pratica clinica richiede un'attenta valutazione dei fattori confondenti. In futuro, strategie diagnostiche più efficaci potrebbero prevedere l'integrazione di variabili cliniche e biochimiche, tra cui età, indice di massa corporea, profilo endocrino e livelli di AMH, per sviluppare punteggi diagnostici compositi, consentendo una valutazione più accurata e personalizzata della PCOS e migliorando i tempi diagnostici e la gestione terapeutica.

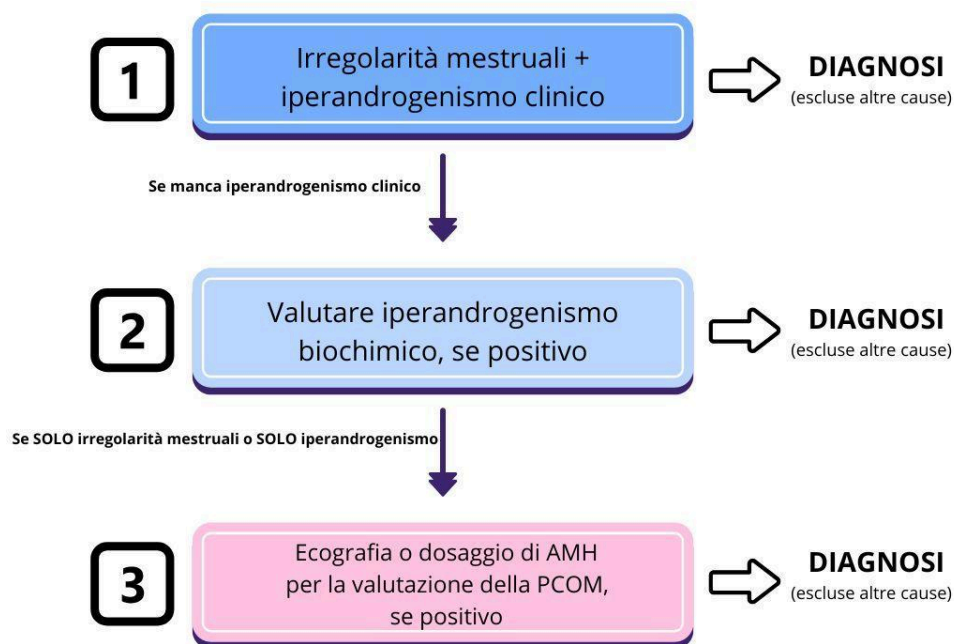


Figura 1. Algoritmo diagnostico della sindrome dell'ovaio policistico nella donna adulta secondo le linee guida internazionali basate sull'evidenza del 2023

Le linee guida del 2023 propongono un approccio diagnostico sequenziale alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). In presenza di irregolarità mestruali associate a iperandrogenismo clinico e/o biochimico, la diagnosi di PCOS può essere posta senza la necessità di valutare la morfologia ovarica policistica (PCOM). Invece, se è presente solo un solo criterio diagnostico, irregolarità mestruali oppure iperandrogenismo, è necessaria la conferma mediante la valutazione della PCOM. Rispetto alle raccomandazioni precedenti, questa valutazione può essere effettuata non soltanto tramite ecografia ovarica, ma anche mediante il dosaggio dei livelli sierici dell'ormone anti-Mülleriano (AMH).

La diagnosi di PCOS richiede inoltre l'esclusione di condizioni cliniche con presentazione simile, quali disfunzioni tiroidee, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing, tumori androgeno-secerntenti, ipogonadismo ipogonadotropo e amfiorrea secondaria a basso peso corporeo o a esercizio fisico intenso.

Questo algoritmo diagnostico si applica esclusivamente alle donne adulte, definite come soggetti con età ginecologica superiore a 8 anni. Una novità significativa introdotta dalle nuove linee guida riguarda la popolazione adolescenziale. Nelle adolescenti e nelle giovani donne entro 8 anni dal menarca, il criterio della PCOM non viene utilizzato, poiché la presenza di ovaie multifollicolari è fisiologica in questa fase della vita. Pertanto, in questa fascia di età non è raccomandato l'utilizzo dell'ecografia ovarica né il dosaggio dell'AMH.

Tabella 1. Limiti e criticità dell'ecografia nella valutazione della morfologia ovarica policistica (PCOM) e ripercussioni per l'interpretazione dei risultati nella pratica clinica.

Limitazioni nella diagnostica ecografica della PCOM	
<ul style="list-style-type: none"> Eterogeneità delle metodiche La variabilità dei protocolli ecografici adottati nei diversi Paesi complica il confronto e l'interpretazione dei risultati 	
<ul style="list-style-type: none"> Ruolo dell'esperienza dell'operatore L'affidabilità dell'ecografia dipende in modo significativo dal livello di formazione e dall'esperienza dell'operatore 	
<ul style="list-style-type: none"> Ruolo dello strumento utilizzato I progressi nella qualità e nella risoluzione degli ultrasuoni hanno portato a un aumento significativo del numero di follicoli per ovaio (FNPO). Di conseguenza dal 2018 il valore soglia per FNPO è stato aggiornato in base alla tecnologia del trasduttore: con trasduttori ad alta risoluzione (≥ 8 MHz) il FNPO indicativo di PCOM è ≥ 20, mentre con trasduttori a bassa risoluzione (< 8 MHz) rimane ≥ 12. Il volume ovarico continua a mantenere il valore soglia di 10 mL 	
<ul style="list-style-type: none"> Limiti dell'ecografia transaddominale Nelle pazienti che non hanno avuto rapporti sessuali l'ecografia transvaginale non è indicata; l'approccio transaddominale, sebbene rappresenti una alternativa, presenta una precisione diagnostica inferiore 	
<ul style="list-style-type: none"> Età ginecologica Nelle pazienti con età ginecologica inferiore a 8 anni l'ecografia non è raccomandata per la diagnosi di PCOS, poiché la presenza di ovaie multifollicolari è comune in questa fase della vita 	

Tabella 2. Principali fattori che influenzano i livelli sierici dell'ormone anti-Mülleriano.

Fattore	Influenza su dosaggio di anti-Mülleriano (AMH)	
Età	↓	<ul style="list-style-type: none"> I livelli di AMH raggiungono il picco intorno ai 25 anni di età e diminuiscono progressivamente fino alla cessazione in menopausa [5]
Tipo di kit utilizzato	↓ o ↑	<ul style="list-style-type: none"> Lo stesso campione può fornire risultati diversi se analizzato con kit differenti [6]
Indice di massa corporea	↓ o ↑	<ul style="list-style-type: none"> I dati sono contrastanti: alcuni studi riportano livelli di AMH più bassi nelle pazienti con BMI elevato, mentre altri osservano l'opposto [7]
Terapia ormonale	↓	<ul style="list-style-type: none"> L'uso di terapie ormonali può determinare una riduzione fittizia dei livelli di AMH [8]
Fase del ciclo mestruale	?	<ul style="list-style-type: none"> Sebbene in passato l'AMH fosse considerato stabile durante il ciclo, studi recenti evidenziano una certa variabilità individuale nelle diverse fasi del ciclo mestruale [9]

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato: Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali: Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- 1- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
- 2- Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R, Rivière D, Nicouleau L, Denizot P, Marquet PY. Performance characteristics of the Access AMH assay for the 62 quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems. *Clin Biochem.* 2016 Nov;49(16- 17):1267-1273. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.08.005.
- 3- Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):318-23. doi: 10.1210/jc.2003-030932. PMID: 14715867.
- 4- van der Ham K, Laven JSE, Tay CT, Mousa A, Teede H, Louwers YV. Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2024 Oct;122(4):727-739. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.05.163. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944177.
- 5- Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4650-5. doi: 10.1210/jc.2012-1440. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22993032; PMCID: PMC3683801.
- 6- Moolhuijsen LME, Louwers YV, Laven JSE, Visser JA. Comparison of 3 Different AMH Assays with AMH Levels and Follicle Count in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9): e3714-e3722. doi: 10.1210/clinem/dgac370.
- 7- Kloos J, Perez J, Weinerman R. Increased body mass index is negatively associated with ovarian reserve as measured by anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obes.* 2024 Jun;14(3):e12638. doi: 10.1111/cob.12638. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38156530.
- 8- Nelson SM, Ewing BJ, Gromski PS, Briggs SF. Contraceptive-specific antimüllerian hormone values in reproductive-age women: a population study of 42,684 women. *Fertil Steril.* 2023 Jun;119(6):1069-1077. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.019. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36801456.
- 9- Hadlow N, Brown SJ, Habib A, Wardrop R, Joseph J, Gillett M, Maguire R, Conradie J. Quantifying the intraindividual variation of antimüllerian hormone in the ovarian cycle. *Fertil Steril.* 2016 Oct;106(5):1230-1237. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.009. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27351446.

10- Barbagallo F, van der Ham K, Willemsen SP, Louwers YV, Laven JS. Age-related Curves of AMH Using the Gen II, the picoAMH, and the Elecsys Assays in Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 16;109(10):2561-2570. doi: 10.1210/clinem/dgae153. PMID: 38486510; PMCID: PMC11403310.

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore. È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale del materiale.