

ORMONE ANTI MULLERIANO

- Sigla corrente:** *AMH* *Anti-Müllerian Hormone*
- Sinonimi:** *MIS* *Müllerian Inhibiting Substance*
MIH *Müllerian Inhibiting Hormone*
MIF *Müllerian Inhibiting Factor*
MI *Müllerian Inhibitor*
- Struttura e caratteristiche molecolari:** L'AMH è una glicoproteina a struttura dimerica composta da due monomeri di 72 kDa. Appartiene alla superfamiglia dei *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), che comprende il TGF-β e glicoproteine come le Inibine e le Activine (Fig. 1).
- Biosintesi:** Il gene codificante per questo ormone è localizzato, nell'uomo, sul braccio corto del cromosoma 19, banda 19p 13.3. Il gene è formato da 275 bp ed è suddiviso in cinque esoni. L'estremità 3' del quinto esone codifica per la porzione bioattiva della molecola ed è estremamente ricco in GC. L'espressione dell'AMH è ristretta nel maschio alle cellule di Sertoli del testicolo fetale e post-natale, e, nella femmina alle cellule della granulosa dell'ovaio post-natale.

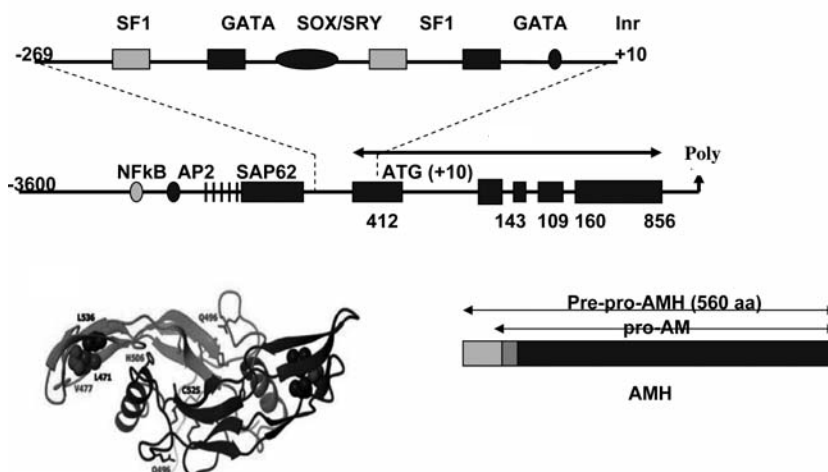


Figura 1
Struttura molecolare di AMH

- Funzione e significato biologico:** La molecola di AMH prende il nome dalla prima funzione descritta nella differenziazione sessuale del feto, la regressione dei dotti di Müller nella fase precoce della differenziazione maschile. Oltre a mediare questo aspetto cruciale dello sviluppo del sistema riproduttivo fetale, l'AMH svolge un ruolo regolatorio importante sia nello sviluppo postnatale delle gonadi che nella vita adulta. Qui di seguito è descritta la funzione fisiologica dell'AMH durante le fasi della vita.

- Stadio fetale:** Il sesso dell'individuo è determinato al momento della fecondazione, mentre la differenziazione sessuale inizia nel feto intorno alla sesta settimana di gestazione. Durante le fasi precoci dello sviluppo dei mammiferi, i feti di entrambi i sessi hanno due coppie di dotti, i dotti di Wolff e i dotti di Müller. Nel feto geneticamente maschile, le cellule di Sertoli del testicolo secernono AMH e androgeni. Gli androgeni stimolano l'evoluzione dei dotti di Wolff verso l'apparato genitale maschile, mentre l'AMH provoca la regressione irreversibile dei dotti di Müller, che viene completata alla fine della nona settimana di gestazione. Il ruolo dell'AMH è essenziale in questo processo, infatti in sua assenza i dotti di Müller si sviluppano, in entrambi i sessi, in: utero, tube di Falloppio e parte superiore della vagina. Nel feto geneticamente femminile, l'assenza di AMH permette l'evoluzione dei dotti di Müller, mentre l'assenza di androgeni provoca la regressione dei dotti di Wolff; ne deriva un corretto sviluppo dell'apparato genitale femminile.

Stadio post-natale:

Maschio. Con l'eccezione di una diminuzione transitoria nel periodo perinatale, la secrezione testicolare di AMH si mantiene a livelli elevati fino alla pubertà, periodo in cui la maturazione delle cellule del Sertoli è caratterizzata da una diminuzione dell'attività dell'AMH, legata allo stadio dello sviluppo puberale. La diminuzione più significativa dei livelli sierici si verifica durante gli stadi di Tanner II e III dello sviluppo puberale, simultaneamente all'aumento della concentrazione intratesticolare di testosterone, evento che avviene prima dell'aumento del testosterone circolante. La contemporanea presenza di elevati livelli sia di AMH che di testosterone durante la vita fetale e nel primo mese dopo la nascita, nonostante l'esistenza di un feed-back negativo da parte del testosterone sulla regolazione di AMH, appare spiegabile con il fatto che il testosterone nel feto e nei neonati non sembrerebbe riuscire ad inibire l'AMH per l'assenza di espressione del recettore degli androgeni (AR) nelle cellule di Sertoli; tale espressione aumenta progressivamente dopo la nascita. Negli adulti, i livelli di AMH rimangono bassi

Femmina. La produzione di AMH avviene nelle cellule della granulosa dell'ovaio; inizia nel periodo perinatale, rimane bassa durante la vita riproduttiva (con un piccolo picco dopo la pubertà) e diventa molto bassa dopo la menopausa. La sua espressione si riscontra nei follicoli in stadi diversi della follicologenesi. La produzione è predominante nella fase pre-antrale e antrale precoce dei follicoli (diametro < 4 mm.) e diminuisce durante il processo di maturazione finale e la luteinizzazione. L'AMH contribuisce al reclutamento iniziale ed alla selezione del follicolo dominante. L'AMH è prodotto nell'ovaio dai follicoli in crescita (primari e pre-antrali), secondo due meccanismi di azione descritti nella figura 2:

- inibizione del reclutamento iniziale dei follicoli [1]
- inibizione della crescita (FSH-dipendente) e della selezione dei follicoli pre-antrali e dei piccoli follicoli antrali [2]

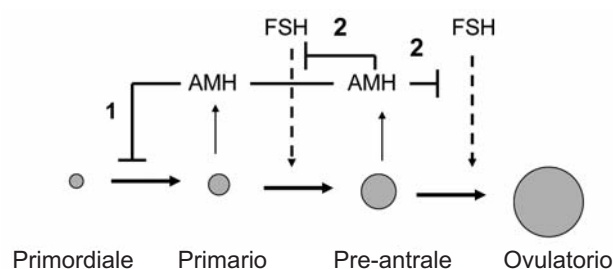


Figura 2

Produzione di AMH nei follicoli ovarici in diversi stadi di maturazione

Il modello riflette i cambiamenti nei livelli di AMH come descritto in precedenza. Dalla nascita alla pubertà, le dimensioni delle ovaie e la presenza dei follicoli antrali aumentano gradualmente, raggiungendo un picco dopo la pubertà, quando sia la riserva ovarica (legata alla capacità riproduttiva) che i livelli di AMH raggiungono il loro livello massimo. La diminuzione della riserva ovarica con l'invecchiamento è dovuta al declino del numero dei follicoli; l'AMH gradualmente si riduce fino a livelli molto bassi dopo la menopausa, quando la riserva ovarica è completamente esaurita.

I recettori dell'AMH. L'AMH agisce legandosi ad un sistema di recettori eterodimerici, costituiti da una singola catena trans-membrana con azione serina-treonina kinasi, rispettivamente di tipo I e II. Il recettore di tipo II è altamente specifico per il suo ligando mentre il recettore di tipo I media il segnale solo quando attivato dal recettore di tipo II.

Utilizzo clinico:

L'ormone AMH è essenziale per valutare la corretta differenziazione sessuale nel maschio e la regolazione della maturazione dei follicoli ovarici nella femmina.

In particolare, la determinazione dell'AMH può essere utile per:

Determinazione dello stato funzionale ovarico nella donna: I livelli di AMH

riflettono la diminuzione nel tempo della riserva follicolare. La determinazione dei livelli di AMH (in genere insieme a quella di FSH e di inibina B) rappresenta un buon marcatore della risposta ovarica nelle pazienti sottoposte a stimolazione per procedure di riproduzione assistita. Livelli ridotti, rispetto a quanto atteso in relazione all'età della paziente, si riscontrano nelle menopause precoci.

Diagnosi e follow-up della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS): I livelli sierici di AMH sono in genere elevati nelle donne infertili con PCOS che presentano cicli anovulatori e livelli normali di gonadotropine.

Diagnosi e gestione dei tumori delle cellule della granulosa: I livelli sierici di AMH sono aumentati nei tumori delle cellule della granulosa; l'AMH è un marcatore nel follow-up di queste pazienti dopo ovariectomia, in cui un aumento è indicativo di ripresa di malattia.

Diagnosi differenziale di pubertà precoce o ritardata nei bambini: in questo contesto la determinazione dell'AMH viene spesso utilizzata insieme alla misura dei livelli di LH e testosterone. Nella pubertà normale e precoce, si trova una correlazione negativa tra i livelli sierici di testosterone e di AMH. La pubertà precoce centrale è caratterizzata da un aumento delle gonadotropine ipofisarie e degli androgeni testicolari e da livelli normali o diminuiti di AMH. Nella pubertà precoce gonadotropino-indipendente (pubertà precoce familiare) si hanno elevati livelli di androgeni, livelli molto diminuiti o non dosabili di gonadotropine ed una produzione elevata di AMH.

Diagnosi di criptorchidismo e anorchia nei bambini. Nei neonati di sesso maschile si trova un'incidenza del 3-6% di criptorchidismo o di mancata discesa dei testicoli (tali incidenze salgono fino al 30% nei nati prematuri). L'incidenza del criptorchidismo scende all'1-3% verso il terzo mese di vita in seguito a discesa spontanea dei testicoli. I livelli sierici di AMH possono essere utilizzati per distinguere i testicoli ritenuti (valori normali) dalla anorchia (valori molto bassi o indeterminabili).

Diagnosi differenziale di intersessualità nei bambini. I livelli di AMH riflettono la funzionalità delle cellule del Sertoli, mentre i livelli di testosterone sono correlati alla funzionalità delle cellule di Leydig. Condizioni associate con la presenza di normale tessuto parenchimale e assenza dell'azione degli androgeni, come nella sindrome di insensibilità agli androgeni o nei difetti nella biosintesi del testosterone, sono caratterizzate da livelli normali o aumentati di AMH.

La disgenesia testicolare è caratterizzata invece da valori diminuiti sia di AMH che di testosterone.

Livelli elevati di AMH si trovano nei bambini con testicoli disgenici o *ovotestes*. Valori molto elevati si trovano nelle bambine con tumori ovarici delle cellule di Sertoli/Leydig e virilizzazione.

DETERMINAZIONE

Matrice biologica

Siero, Plasma (Litio Eparina).

Variabilità preanalitica del soggetto

i livelli di AMH non mostrano fluttuazioni circadiane e rimangono stabili durante le diverse fasi del ciclo mestruale.

del campione

evitare ripetuti cicli di congelamento e scongelamento dei campioni. Non analizzare campioni lipemici o emolizzati.

Stabilità - conservabilità

Il siero e il plasma possono essere conservati a 2-8 °C per 48 ore. Se la determinazione non viene eseguita entro 24 ore o se i campioni devono essere inviati altrove, congelare a -20 °C.

Metodo di riferimento

Non disponibile.

Standard internazionale di riferimento: Non disponibile

Scheda tecnica

Unità di misura ng/ml
SI: pmoli/L

Metodologie impiegabili Immunoenzimatiche.

Variabilità biologica interindividuo

Le variazioni fisiologiche dei livelli circolanti di AMH sono funzione sia del sesso che dell'età; appare opportuno fornire intervalli differenziati secondo questi parametri (vedi , a titolo esemplificativo, la Figura 3).

Refertazione

Valori di riferimento

Metodo dipendenti.

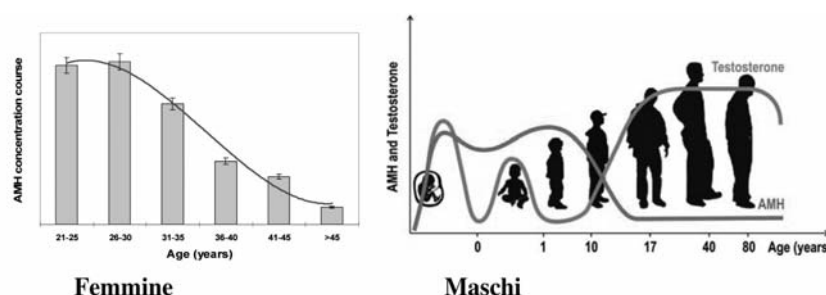


Figura 3

Andamenti indicativi dei livelli di AMH in funzione di sesso ed età

DISPONIBILITA' DI MERCATO (vengono indicati i prodotti dotati di marchio CE)

Produttore	Distributore	Prodotto	Tecnica	Strumentazione necessaria
DSL (Beckman Coulter)	Pantec	AMH ^a	ELISA	Lettore Micropiastre
Immunotech (Beckman Coulter)	Pantec	AMH ^b	ELISA	Lettore Micropiastre
Beckman Coulter	Pantec	AMH II ^a gen	ELISA	Lettore Micropiastre

^adimesso

^bin dismissione nel 2011

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Picard JY, Josso N.** Purification of testicular AMH allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of the yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984;12:17-30
- Lee MM, Misra M, Donahoe PK, et al.** MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol And Cell Biotechnology* 2003;211:91-8
- Matzuk MM, Lamb DJ.** The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nature Medicine* 2006;14:1197-213
- Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, et al.** AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol And Cell Endocrinol* 2003;211:21-31
- 5. Visser JA, deJong FH, Laven JSE, Themmen APN.** AMH: A New Marker for Ovarian Function. *Reproduction* 2006;131:1-9
- Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, et al.** Relationship of serum AMH concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2129-34
- La Marca A, Stabile G, Carducci Artensio A, et al.** Serum AMH throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103-7
- La Marca A, Volpe A.** AMH in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol* 2006;64:603-10