

# L'AMH nella PCOS: come interpretarlo?

FEDERICA BARBAGALLO<sup>1</sup>, ROSSELLA E. NAPPI<sup>2,3</sup>, ALDO E. CALOGERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF CATANIA, CATANIA, ITALY; <sup>2</sup>DEPARTMENT OF CLINICAL, SURGICAL, DIAGNOSTIC AND PEDIATRIC SCIENCES, UNIVERSITY OF PAVIA, PAVIA, ITALY;

<sup>3</sup>RESEARCH CENTER FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND MENOPAUSE, IRCCS SAN MATTEO FOUNDATION, PAVIA, ITALY

## ABSTRACT

{ITA} La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) rappresenta il disordine endocrino più comune nelle donne in età fertile. Un accurato inquadramento diagnostico della sindrome risulta imprescindibile non solo per la sua elevata prevalenza, ma soprattutto per le complicanze a lungo termine e per l'impatto sulla qualità della vita della donna in tutte le fasce di età. Tuttavia, la diagnosi della PCOS continua a presentare criticità significative, inclusa la valutazione ecografica della morfologia ovarica policistica (PCOM), la cui rilevazione è soggetta a variabilità legata a protocolli, esperienza dell'operatore, allo strumento utilizzato e alle caratteristiche della paziente. In questo contesto, l'ormone anti-Mülleriano (AMH) emerge quale potenziale biomarcatore alternativo, offrendo un'opportunità per superare le limitazioni dell'ecografia. Le recenti linee guida internazionali basate sull'evidenza riconoscono, per la prima volta, il dosaggio dell'AMH quale criterio diagnostico sostitutivo per la valutazione della PCOM in alternativa all'esame ecografico. Le pazienti affette da PCOS presentano, infatti, livelli di AMH superiori rispetto ai controlli sani, in diretta correlazione con il numero di follicoli per ovaio. Nonostante il suo potenziale diagnostico, l'impiego clinico dell'AMH è però ancora limitato da diverse criticità, tra cui l'assenza di valori soglia universalmente riconosciuti, il kit utilizzato per la misurazione e la complessità della definizione di PCOS, influenzata da molteplici variabili [età, indice di massa corporea (BMI) e terapie ormonali]. In conclusione, l'AMH rappresenta un biomarcatore promettente per la diagnosi di PCOM nelle pazienti con PCOS, ma ulteriori studi sono necessari per definirne meglio il ruolo.

{ENG} Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. An accurate diagnostic assessment of the syndrome is essential not only due to its high prevalence but also because of its long-term complications and impact on women's quality of life across all age groups. However, the diagnosis of PCOS remains challenging, particularly in the evaluation of polycystic ovarian morphology (PCOM) via ultrasound, which is subject to variability related to protocols, operator experience, equipment used, and patient characteristics. In this context, anti-Müllerian hormone (AMH) has emerged as a potential alternative biomarker, offering an opportunity to overcome the limitations of ultrasound imaging. Recent evidence-based international guidelines have, for the first time, recognized AMH measurement as a diagnostic criterion for PCOM, providing an alternative to ultrasound assessment. Women with PCOS typically exhibit higher AMH levels than healthy controls, with a direct correlation to the number of follicles per ovary. However, despite its diagnostic potential, the clinical use of AMH remains limited by several challenges, including the lack of universally accepted cutoff values, variability in assay methods, and the complexity of PCOS diagnosis, which is influenced by multiple factors such as age, body mass index, and hormonal therapies. In conclusion, AMH represents a promising biomarker for PCOM diagnosis in PCOS patients, but further studies are needed to better define its role.

## INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) è la patologia endocrina più frequente tra le donne in età riproduttiva, con una prevalenza stimata tra l'8% e il 13% [1]. Si tratta di una sindrome complessa, in cui genetica, epigenetica e ambiente interagiscono, dando origine a manifestazioni cliniche estremamente eterogenee. Nonostante il nome possa suggerire una patologia esclusivamente ovarica, è ormai chiaro che la PCOS rappresenta un disordine sistemico che può coinvolgere molteplici aspetti della salute: riproduttivi (irregolarità mestruali, infertilità, complicanze ostetriche), dermatologici (irsutismo, acne, acanthosis nigricans), metabolici (insulino-resistenza,

sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2), cardiovascolari e psicosociali (ansia, depressione, disturbi dell'alimentazione). Le manifestazioni cliniche variano non soltanto tra le pazienti, ma anche nella medesima paziente nelle diverse fasi della vita, dall'adolescenza alla menopausa [2].

L'identificazione della PCOS durante l'adolescenza rappresenta una sfida diagnostica complessa, in quanto i criteri attualmente utilizzati si sovrappongono a fenomeni fisiologici tipici della pubertà e dell'età di transizione. In questa fascia d'età, le principali motivazioni che portano le pazienti a consultare uno specialista includono irregolarità mestruali, obesità e segni clinici di iperandrogenismo (acne e irsutismo). Nel periodo

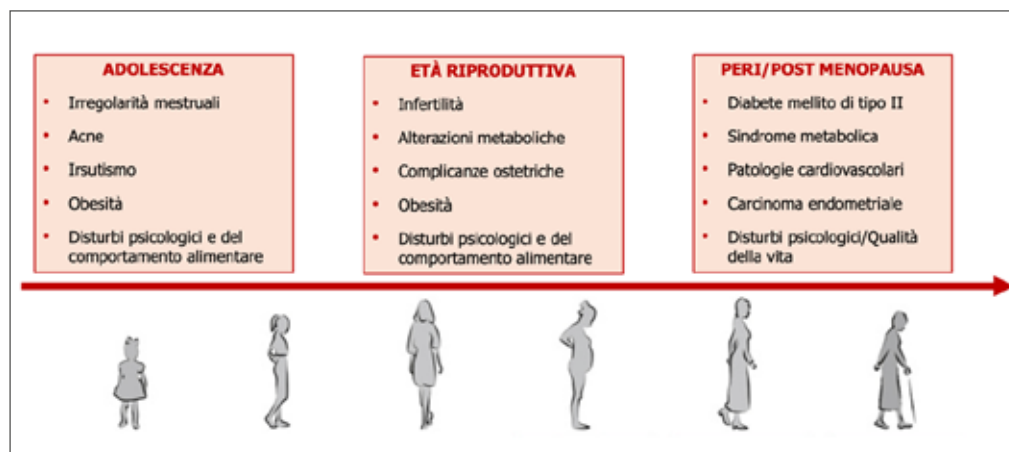


Figura 1. Sintomi della sindrome dell'ovaio micropolicistico nelle diverse età della donna: dall'adolescenza alla menopausa.

dell'età riproduttiva giovane-adulta, il quadro clinico è dominato da alterazioni del ciclo mestruale, anovulazione e difficoltà nel concepimento, frequentemente associate a infertilità. Con il progredire dell'età, si osserva un'evoluzione verso problematiche metaboliche, con un aumento del rischio di diabete mellito, dislipidemia e complicanze cardiovascolari (Figura 1). In questo scenario, una diagnosi precoce e accurata è cruciale per prevenire e gestire le complicanze a lungo termine della PCOS. Tra gli strumenti diagnostici emergenti, l'ormone anti-Mülleriano (AMH) si distingue per il suo potenziale nel migliorare l'identificazione e la stratificazione fenotipica delle pazienti. Questa revisione della letteratura esplora il ruolo dell'AMH nella diagnosi della PCOS, analizzandone l'importanza clinica e le implicazioni future.

### DIAGNOSI DELLA PCOS: UN CENNO ALLA STORIA E ALLE SFIDE ATTUALI

La PCOS fu descritta per la prima volta nel 1935 dai ginecologi americani Irving F. Stein e Michael L. Leventhal. Nel loro studio, riportarono una serie di casi in cui le pazienti presentavano ovaie ingrossate con numerose cisti, crescita eccessiva di peli corporei e cicli mestruali irregolari [3]. A quasi novant'anni dalla prima osservazione di Stein e Leventhal, la diagnosi di PCOS rimane controversa, per la complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e poiché criteri diagnostici ben validati sono ancora limitati. Di conseguenza, le donne di tutto il mondo continuano a sperimentare una scarsa accuratezza ed un ritardo nella diagnosi oltre che una generale insoddisfazione per le cure ricevute.

Nel corso degli anni sono stati proposti numerosi criteri diagnostici. Nel 1990, il primo tentativo di definire clinicamente la PCOS fu effettuato dal National Institute of Child Health and Human Development (NIH, Bethesda, MD, USA). La PCOS venne definita dalla presenza di segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo e oligo- o anovulazione cronica [4]. Nel 2003, un gruppo di 27 esperti si riunì a Rotterdam, The Netherlands, in una conferenza sponsorizzata dalla European Society of Human Reproduction (ESHRE) e dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), per produrre una dichiarazione congiunta nota come "criteri di Rotterdam" [1]. Secondo tali criteri, la diagnosi di PCOS è definita dalla presenza di almeno due delle seguenti tre condizioni: oligo-anovulazione, iperandrogenismo e ovaie policistiche (definite come  $\geq 12$  follicoli di 2-9 mm di diametro e/o volume ovarico

$> 10$  mL in almeno un ovaio). Questi criteri ampliarono significativamente la prevalenza diagnostica della PCOS rispetto ai criteri del NIH del 1990. Inoltre, i criteri di Rotterdam consentirono la diagnosi di PCOS anche in assenza di iperandrogenismo, che fino ad allora era considerato una caratteristica primaria della sindrome.

Nel 2006, l'Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) perfezionò ulteriormente i criteri, sottolineando che l'iperandrogenismo dovesse essere presente, sotto forma di irsutismo o iperandrogenismo biochimico, e richiese oligo-anovulazione o PCOM per la diagnosi [5]. Nel 2012, il NIH ospitò un workshop metodologico basato sull'evidenza sulla PCOS. Gli esperti riaffermarono i criteri di Rotterdam del 2003, identificando inoltre specifici sottotipi fenotipici all'interno di tali criteri [6]. Tra i criteri sopra citati, i criteri di Rotterdam rimangono i più ampiamente accettati e utilizzati e sono stati riconfermati nelle linee guida internazionali del 2018 per la valutazione e la gestione della PCOS [7]. Attualmente, si consiglia di diagnosticare la PCOS secondo l'algoritmo delle linee guida internazionali del 2023, pubblicate nell'agosto 2023 (Teede et al., 2023). Secondo tale algoritmo, la diagnosi di PCOS richiede la presenza di almeno due dei seguenti criteri:

1. Disfunzione ovulatoria;
2. Iperandrogenismo clinico/biochimico;
3. Morfologia ovarica policistica diagnosticata mediante esame ecografico o livelli elevati di AMH.

Per formulare la diagnosi di PCOS, è sempre necessario escludere altre condizioni con un quadro clinico simile, come patologie tiroidee, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing, tumori androgeno secernenti, ipogonadismo ipogonadotropo, amenorrea legata a basso peso corporeo o intenso esercizio fisico.

Come illustrato nella Figura 2, le linee guida del 2023 propongono un approccio diagnostico progressivo. In presenza di cicli mestruali irregolari associati a iperandrogenismo, non è necessaria una conferma diagnostica tramite valutazione della PCOM [2]. Al contrario, se la paziente presenta solo uno dei due criteri diagnostici - irregolarità mestruali o iperandrogenismo (clinico o biochimico) - la diagnosi dovrà essere confermata attraverso la valutazione della morfologia ovarica policistica. Per la prima volta, rispetto alle precedenti raccomandazioni, questa valutazione potrà avvenire non soltanto mediante esame ecografico, ma anche misurando il livelli sierici di AMH [2].

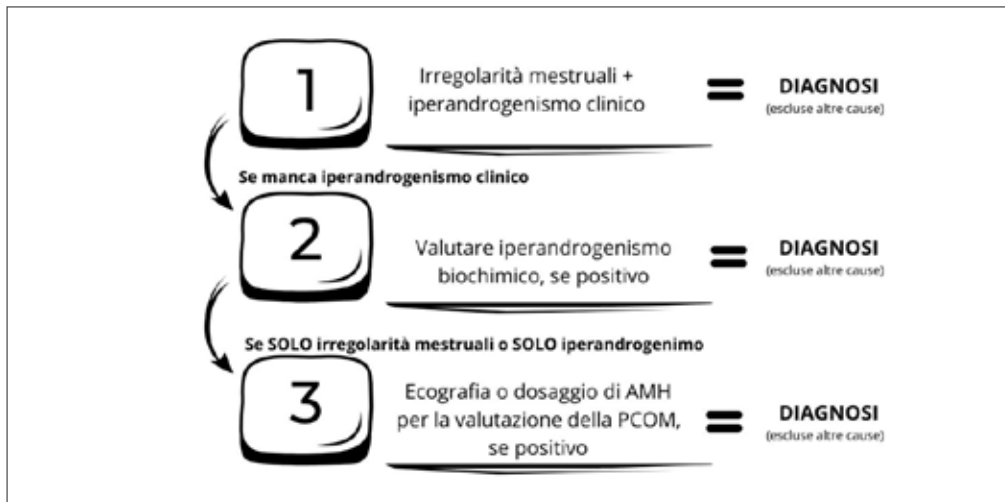


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la definizione di sindrome dell'ovaio micropolicistico nelle pazienti adulte secondo le ultime linee guida internazionali basate sull'evidenza pubblicate nel 2023.

## DIAGNOSI DELLA MORFOLOGIA OVARICA POLICISTICA

I criteri iniziali per definire la PCOM sono stati proposti da Adams et al. nel 1986 [8]. La Consensus di Rotterdam del 2003 ha definito la PCOM come  $\geq 12$  follicoli (2-9 mm) e/o volume ovarico (OV)  $> 10$  mL in almeno un ovaio [1]. Le linee guida internazionali del 2018 [7] hanno aggiornato i valori soglia per la definizione di PCOM in relazione alla tecnologia ecografica impiegata, così come confermato nelle più recenti linee guida del 2023 [2].

In particolare, si considera PCOM la presenza di un numero di follicoli per ovaio (FNPO)  $\geq 20$  in almeno un ovaio quando si utilizza un trasduttore transvaginale con una larghezza di banda  $\geq 8$  MHz, mentre con trasduttori  $< 8$  MHz il valore soglia per FNPO rimane  $\geq 12$ . L'OV, invece, anche nelle più recenti linee guida, conserva il cut-off di 10 mL. Nonostante numerose evidenze scientifiche suggeriscano la necessità di una sua revisione, questo cut-off non è mai stato rivisto [9]. Nella pratica clinica, l'identificazione ecografica della PCOM continua a presentare numerose sfide, incluse la variabilità dei protocolli e la dipendenza dall'operatore e dallo strumento utilizzato, così come riportato nella Tabella 1.

Un'importante innovazione introdotta dalle linee guida del 2023 [2] è l'impiego dell'AMH come marcatore della PCOM, proposto come alternativa all'ecografia utero-ovarica. Tuttavia, è importante sottolineare che secondo le ultime linee guida del 2023, né l'AMH né l'ecografia utero-ovarica possono essere utilizzati per la diagnosi di PCOS nelle pazienti con un'età ginecologica inferiore agli otto anni, poiché in questa fase della vita è elevata l'incidenza di ovaie multifollicolari. Di conseguenza, nelle adolescenti la diagnosi può essere posta soltanto quando irregolarità mestruali e iperandrogenismo (clinico e/o biochimico) sono presenti simultaneamente. Se è presente solo uno di questi criteri, sarà necessario rivalutare la diagnosi in un secondo momento, quando sarà possibile considerare anche il parametro ecografico [2].

Nella restante parte di questa rassegna, ci concentreremo sul ruolo dell'AMH nell'ambito di questa complessa sindrome.

## ORMONE ANTI-MÜLLERIANO

L'AMH è un ormone glicoproteico appartenente alla famiglia del TGF- $\beta$ , secreto dalle cellule della granulosa dei follicoli

pre-antrali e dei piccoli follicoli antrali. Fu identificato per la prima volta negli anni '50 da Alfred Jost, che ne descrisse il ruolo nella regressione dei dotti mülleriani durante lo sviluppo embrionale, processo da cui l'ormone prende il nome. Tuttavia, è ormai noto che le sue funzioni si estendono ben oltre le strutture mülleriane, svolgendo funzioni più complesse [Silva et al., 2021].

Il gene AMH è localizzato sul braccio corto del cromosoma 19. L'AMH è prodotto come pro-ormone costituito da due monomeri, uniti mediante ponti disolfuro, che subiscono un clivaggio proteolitico a formare due omodimeri: il primo costituito dalle pro-regioni N-terminali e l'altro dalle regioni mature C-terminali. Questi rimangono legati in maniera non-covalente a formare un complesso circolante di 140 kDa. Il segnale dell'AMH viene trasmesso attraverso due recettori, AMHRI e AMHRII, e coinvolge le proteine della famiglia SMAD (dall'inglese dall'inglese small mother against decapentaplegic). In particolare, l'AMH si lega con elevata affinità al recettore di tipo II (AMHR2) tramite la sua porzione C-terminale, attivando una cascata di segnali intracellulari [10]. Nelle donne, l'AMH svolge un ruolo cruciale nella regolazione della follicologenesi attraverso diversi meccanismi. In primo

Sfida/ Limitazione	Descrizione
Variabilità dei protocolli	Differenze nei protocolli ecografici adottati nei diversi paesi
Dipendenza dall'operatore	L'accuratezza dell'esame ecografico può variare in base all'esperienza e alla competenza dell'operatore
Dipendenza dallo strumento	Con i progressi negli ultrasuoni e nella risoluzione, è stato segnalato un aumento significativo dell'FNPO. Per tale ragione, dal 2018, il cut-off per FNPO è stato adeguato in base alla tecnologia utilizzata
Limitazione dell'ecografia trans-addominale	L'ecografia trans-vaginale non può essere eseguita nelle donne che non hanno esperienze sessuali; l'ecografia trans-addominale presenta però una minore accuratezza diagnostica
Età ginecologica	Le linee guida raccomandano di non utilizzare l'ecografia per la diagnosi di PCOS nelle pazienti con età ginecologica $< 8$ anni, a causa dell'elevata incidenza di ovaie multifollicolari in questa fase della vita

Tabella 1. Sfide e limitazioni nella diagnosi ecografica della morfologia ovarica policistica.

luogo, inibisce il reclutamento iniziale dei follicoli primari dal pool di follicoli primordiali a riposo. Inoltre, riduce la sensibilità dei follicoli antrali all'FSH durante il reclutamento ciclico [11]. Un ulteriore effetto dell'AMH è la sua capacità di inibire l'attività dell'aromatasi, limitando la conversione del testosterone prodotto dalle cellule della teca in  $17\beta$ -estradiolo (E2), il quale a sua volta regola negativamente la produzione di AMH [12]. La secrezione di AMH da parte delle cellule della granulosa inizia intorno alla 36<sup>a</sup> settimana di gestazione. I suoi livelli sierici aumentano progressivamente fino a raggiungere un picco e un plateau intorno ai 25 anni, per poi diminuire gradualmente fino alla menopausa, quando la sua produzione cessa [13]. Negli ultimi decenni, la misurazione dell'AMH ha assunto un ruolo crescente in numerose applicazioni cliniche. In particolare, è ampiamente utilizzato nella procreazione medicalmente assistita (PMA) per predire la risposta ai trattamenti di stimolazione ovarica e il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica. Inoltre, viene studiato come possibile indicatore della riserva ovarica, per monitorare l'impatto della chemio- e radioterapia sulla fertilità e come marcatore della PCOM.

#### **LIVELLI ELEVATI DI ORMONE ANTI-MÜLLERIANO NELLE PAZIENTI CON SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO: QUALE È LA CAUSA?**

Le pazienti con PCOS presentano livelli di AMH significativamente più elevati, fino a 2-3 volte superiori rispetto alle donne sane. Diversi studi hanno evidenziato che questo aumento è direttamente correlato al numero di follicoli antrali e pre-antrali [14]. Inoltre, sia i livelli di AMH che l'FNPO tendono a ridursi con l'avanzare dell'età. Queste osservazioni suggeriscono che l'AMH potrebbe essere un indicatore efficace per valutare il numero di follicoli per ovaio.

Le cause alla base dell'aumento dell'AMH nella PCOS sono complesse e ancora non del tutto chiare. Diversi meccanismi sono stati proposti, tra cui 1) alterazioni della folliculogenesi, 2) disregolazione neuro-endocrina e 3) possibili influenze androgeniche già in epoca prenatale.

L'aumento dei livelli di AMH nelle pazienti con PCOS è in parte attribuibile all'elevato numero di follicoli pre-antrali e follicoli antrali piccoli, principali siti di secrezione dell'ormone. Tuttavia, non si tratta unicamente di una questione quantitativa; studi recenti suggeriscono che nella PCOS si verifichi anche un'alterazione funzionale delle cellule della granulosa, che porta a una sovrapproduzione di AMH [15].

Un aspetto emergente nella patogenesi della PCOS riguarda il ruolo dell'AMH nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Studi recenti hanno dimostrato che il recettore AMHR2 è espresso nei neuroni secernenti GnRH, suggerendo un'interazione diretta tra AMH e il controllo neuroendocrino della riproduzione. Durante la vita fetale, l'AMH sembra svolgere un ruolo chiave nella migrazione dei neuroni GnRH secernenti dal placode olfattorio all'area preottica dell'ipotalamo. La presenza dei recettori AMHR2 nei neuroni GnRH supporta l'ipotesi di un'azione diretta dell'ormone su queste cellule. Studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione intracerebroventricolare di AMH induce un aumento dell'attività (firing) dei neuroni GnRH, con un conseguente aumento della secrezione pulsatile di LH. Nell'adulto, questo

meccanismo potrebbe contribuire alla disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi tipica della PCOS, caratterizzata da un'elevata frequenza dei picchi di GnRH e da un rapporto alterato tra FSH e LH [10].

Un ulteriore aspetto di grande rilevanza riguarda il possibile ruolo dell'AMH nella programmazione fetale della PCOS. Evidenze cliniche indicano che le madri affette da PCOS mantengono livelli elevati di AMH durante la gravidanza [10]. L'eccesso di AMH in epoca gestazionale può influenzare lo sviluppo fetale attraverso diversi meccanismi:

- » Inibizione dell'aromatasi placentare, con conseguente riduzione della conversione degli androgeni in estrogeni e aumento della biodisponibilità del testosterone.
- » Ambiente iperandrogenico in utero, che altera lo sviluppo neuronale del feto, in particolare modulando la maturazione dei neuroni GnRH secernenti e favorendo un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in età adulta.

Questi processi potrebbero spiegare la trasmissione intergenerazionale della PCOS e il precoce sviluppo delle anomalie neuroendocrine e metaboliche associate alla sindrome.

Queste evidenze suggeriscono che l'AMH non è solo un biomarcatore utile nella diagnosi di PCOS, ma potrebbe svolgere un ruolo attivo nella patogenesi della sindrome. La comprensione approfondita dei suoi meccanismi d'azione potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche per migliorare la gestione clinica della PCOS.

#### **RUOLO DELL'ORMONE ANTI-MÜLLERIANO NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO**

Negli ultimi anni, l'AMH è stato ampiamente studiato come possibile marcatore diagnostico per la PCOS e la PCOM. Una recente revisione sistematica e meta-analisi condotta da van der Ham et al. [16] ha messo in evidenza che i livelli di AMH non sono sufficientemente affidabili per una diagnosi definitiva della PCOS, una condizione eterogenea e multifattoriale. Questo studio ha inoltre sottolineato che l'AMH non dovrebbe essere utilizzato come test diagnostico nelle adolescenti, poiché la specificità e l'accuratezza sono limitate in questa fascia di età. Infatti, durante la transizione puberale, la PCOM è una condizione piuttosto comune e l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è ancora in fase di maturazione [16].

Per quanto riguarda gli adulti, la metanalisi ha incluso sette studi che hanno indagato l'accuratezza diagnostica dei livelli di AMH come marcatore per rilevare la PCOM. La pooled analysis ha mostrato una sensibilità del 79% e una specificità dell'87%, suggerendo che i livelli di AMH possano essere utilizzati come marcatore diagnostico per la PCOM. L'evidenza GRADE, che valuta la qualità dei dati, ha confermato una certezza moderata, in quanto non sono emersi rischi davvero rilevanti di bias, incoerenze o imprecisioni [16]. Sebbene i livelli di AMH non siano considerati un indicatore affidabile per predire la PCOS, questi risultati incoraggiano l'uso dell'AMH come un potenziale marcatore diagnostico per la PCOM, in alternativa all'ecografia utero-ovarica, così come riportato nelle ultime linee guida [2].

Nonostante questi sviluppi, l'impiego dell'AMH nella pratica clinica per la diagnosi della PCOM rimane complesso e pre-



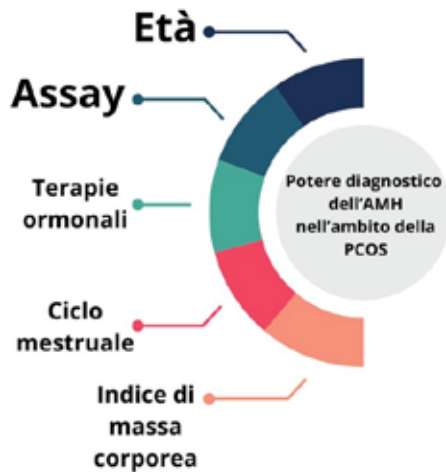


Figura 3. Ormone anti-Mülleriano e sindrome dell'ovaio micropolicistico: fattori che ne influenzano il potere diagnostico.

senta numerose sfide. Una delle principali difficoltà è la mancanza di uno standard internazionale per la misurazione dei suoi livelli sierici. Inoltre, diversi fattori, come età, BMI, terapie ormonali ed etnia, possono influenzare i livelli di AMH, creando una importante variabilità nei risultati e rendendo molto difficile l'identificazione di un singolo cut-off (Figura 3).

L'età è uno dei fattori che maggiormente influenzano i livelli di AMH. È infatti ben noto che i livelli di AMH si riducono con l'aumentare dell'età [17]. Inoltre, l'ampia gamma di kit utilizzati per la misurazione dell'AMH e la presenza di differenti isoforme di questo ormone complicano ulteriormente l'interpretazione dei risultati. Un recente studio condotto da Moolhuijsen e colleghi ha analizzato i livelli di AMH in 1.660 pazienti con PCOS, utilizzando tre diversi metodi di dosaggio: il Gen II AMH (Beckman), il PicoAMH (Ansh) e l'Elecsys AMH plus (Roche). I risultati hanno mostrato che i livelli di AMH misurati con l'assay Elecsys AMH plus erano significativamente più bassi rispetto a quelli ottenuti con i kit PicoAMH e Gen II. La causa di questa discrepanza non è ancora chiara, ma si ipotizzano differenze nei metodi di calibrazione e di diluizione dei vari kit. Poiché esiste una scarsa correlazione tra i risultati ottenuti con i diversi assay, i valori di AMH non possono essere convertiti accuratamente da un metodo all'altro, evidenziando la necessità di una standardizzazione delle tecniche di misurazione [18].

Pertanto, tante domande emergono dopo la pubblicazione delle ultime linee guida: "Quale cut-off di AMH dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi di PCOM? È noto che l'AMH è elevato in caso di PCOM, ma quanto alto deve essere per essere considerato diagnostico per PCOM?". Le linee guida attuali non propongono un cut-off universale per i livelli di AMH, sebbene ne suggeriscano l'utilizzo nella diagnostica della PCOM in sostituzione all'ecografia utero-ovarica.

Recentemente, uno studio ha proposto l'uso di normogrammi età ed assay-specifici per i valori di AMH, basati su una coorte di 2.725 donne con PCOS di età compresa tra i 20 e

i 40 anni. Lo studio ha utilizzato tre diversi assay per la misurazione dell'AMH [Gen II AMH (Beckman), PicoAMH assay (Ansh) ed Elecsys AMH plus (Roche)]. Gli autori hanno sviluppato normogrammi e tabelle che mostrano i percentili di AMH dal 5° al 95° stratificati per età e kit utilizzato in un'ampia coorte di pazienti con PCOS ben fenotipizzate [19]. Inoltre, gli autori hanno mostrato che i valori soglia di AMH proposti in precedenza in letteratura per la diagnosi di PCOS/PCOM per ogni specifico kit esaminato non identificavano correttamente un numero significativo delle pazienti studiate. Tenendo conto di un singolo valore di AMH per tutte le fasce di età, pur considerando un cut-off assay-specifico, circa un terzo delle pazienti non veniva correttamente identificato utilizzando l'AMH per la diagnosi. Questi risultati mostrano la difficoltà ad identificare un unico valore soglia di AMH per tutte le fasce di età e propongono per la prima volta una soluzione alternativa che tenga conto di due tra i fattori che maggiormente influenzano i valori di AMH, l'età e il kit utilizzato [19]. Alla luce di queste evidenze, gli autori suggeriscono che le ricerche future dovrebbero andare oltre il concetto di un singolo cut-off universale per l'AMH.

## CONCLUSIONI

L'identificazione appropriata delle donne con PCOS è fondamentale nella pratica clinica, non soltanto per l'alta prevalenza di questa patologia, ma soprattutto per l'impatto significativo sulla qualità di vita e per le complicanze a lungo termine. Tuttavia, le linee guida recenti evidenziano come la diagnosi di PCOS avvenga spesso in ritardo. Rimangono diverse criticità nella rilevazione della PCOM tramite ecografia la cui rilevazione è soggetta a variabilità legata a protocolli, esperienza dell'operatore, allo strumento utilizzato e alle caratteristiche della paziente.

In questo contesto, l'AMH emerge quale potenziale biomarcatore alternativo, offrendo un'opportunità per superare le limitazioni dell'ecografia. Le recenti linee guida internazionali basate sull'evidenza riconoscono, per la prima volta, il dosaggio dell'AMH quale criterio diagnostico sostitutivo per la valutazione della PCOM in alternativa all'ecografia. Sottolineano invece che l'AMH non può essere considerato come un unico test diagnostico per una diagnosi così complessa e multifattoriale come la PCOS. Tuttavia, nonostante il suo potenziale diagnostico, l'impiego clinico dell'AMH è ancora limitato da diverse criticità, tra cui l'assenza di un valore soglia universalmente riconosciuto e la complessità della sua definizione, influenzata da molteplici variabili (età, kit utilizzato, BMI e terapie ormonali).

Le ricerche future dovrebbero probabilmente superare il concetto del singolo cut-off. Un approccio più promettente potrebbe essere quello di sviluppare un punteggio composito per la diagnosi, che prenda in considerazione molteplici fattori, come età, BMI, profilo endocrino, livelli di AMH e altri parametri. Utilizzando algoritmi diagnostici avanzati, sarebbe possibile ottenere una valutazione più accurata e personalizzata della PCOS, riducendo la scarsa accuratezza diagnostica e migliorando il trattamento delle pazienti.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098
2. 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.
3. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29-2 (181-191), 1935, doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6.
4. Joham AE, Piltonen T, Lujan ME, Kiconco S, Tay CT. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Aug;97(2):165-173. doi: 10.1111/cen.14757.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178. Epub 2006 Aug 29
6. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [Internet] [(accessed on 22 September 2022)]; Off. Dis. Prev. Available online: <https://prevention.nih.gov/research-priorities/research-needs-and-gaps/pathwaysprevention/evidence-based-methodology-workshop-polycystic-ovary-syndromepcos>
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod.* 2019 Feb 1;34(2):388.
8. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:355-9.
9. van der Ham K, Moolhuijsen LME, Brewer K, Sisk R, Dunaif A, Laven JSE et al. Clustering Identifies Subtypes With Diferent Phenotypic Characteristics in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2024. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:632-3.
10. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Jan;78(1):1-16. doi: 10.1007/s00018-020-03576-x. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32564094; PMCID: PMC7867527
11. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2016 Jul;33(1):15-28. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007.
12. P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3): 941-945.
13. Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R, Rivière D, Nicouveau 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.
14. 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.
15. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):240-5. doi: 10.1210/jc.2006-1582. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17062765
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.