



Hormona Antimülleriana: Biomarcador Testicular

 12 min.



La hormona antimülleriana es una glicoproteína homodimérica que pertenece a la familia de los factores de crecimiento transformantes beta (TGFβ). La encontramos en altas concentraciones en el feto masculino, durante la infancia y va disminuyendo cuando el niño llega a la pubertad. Se denominó así porque su función principal es inducir la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación sexual en las semanas 8-10 del desarrollo embrionario. A continuación, el Área de Endocrinología de MANLAB nos presenta un estudio en el que destacan la importancia de esta hormona como biomarcador testicular.



Bioq. Mónica Guinzburg
Área Endocrinología – MANLAB Diagnóstico
Bioquímico y Genómico

E-mail: monica.guinzburg@manlab.com.ar



La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como sustancia inhibitoria Mülleriana (MIS) o factor inhibitor mülleriano (MIF), se denominó así porque su función principal es inducir la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación sexual en las semanas 8-10 del desarrollo embrionario. En ausencia de esta hormona los conductos se desarrollan generando el útero, trompas de Falopio y tercio superior de la vagina (1,2).

Fue descrita, por primera vez, en la década del 40 por Alfred Jost y col (2). Al principio fue utilizada para el estudio de la patología del testículo y luego su aplicación se fue ampliando hacia la evaluación de la función del aparato reproductor femenino. Es considerada un marcador específico de las

gónadas.

La AMH es una glicoproteína homodimérica que pertenece a la familia de los factores de crecimiento transformantes beta (TGFβ) (12). La encontramos en altas concentraciones en el feto masculino, durante la infancia y va disminuyendo cuando el niño llega a la pubertad. En el hombre adulto y en la mujer los niveles de hormona antimülleriana son menores y llegan a ser no detectables en la perimenopausia (3). Esta hormona presenta características por las cuales su determinación en sangre es de gran utilidad para determinar la actividad gonadal: presenta diferentes niveles de concentración en ambos sexos; se evidencian cambios en sus niveles circulantes durante el desarrollo sexual y es una hormona específica de las células de Sertoli del testículo y de la granulosa del ovario (1,3). Existen en la actualidad varios inmuno-

NUEVO

KITS DE PCR EN TIEMPO REAL PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

- Reactivos Liofilizados
- Compatible con la mayoría de las plataformas de extracción y PCR en tiempo real del mercado
- Validación CE-IVD para diagnóstico in vitro (CDC y QCMD)
- Kits Multiplex que detectan simultáneamente virus, bacterias u hongos
- Todos los kits tienen el mismo protocolo de ciclado en PCR
- Presentaciones por 32 ó 64 reacciones
- Precios competitivos por determinación de muestra

fast-track 
DIAGNOSTICS



Estomba 964 | C1427COV CABA
Buenos Aires | Argentina
Tel: 54 11 4859 5300
info@tecnolab.com.ar
tecnolab.com.ar



ensayos que nos permiten medir la concentración de AMH en suero (4,1).

Hormona anitmülleriana en el varón prepúber

La diferenciación del sexo masculino depende de la expresión de los genes del cromosoma Y. El desarrollo testicular está influenciado por los genes SRY y SOX9 que en principio inducen la diferenciación de las células de Sertoli, donde se produce la AMH e inhibina B y posteriormente se diferencian las células de Leydig encargadas de la secreción de testosterona (5,1).

Se producen dos mecanismos muy importantes durante la diferenciación sexual del varón: la regresión de los conductos de Müller mediado por la AMH y el desarrollo y diferenciación de los conductos de Wolff que dan origen al conducto deferente, vesícula seminal y epidídimo, acción ejercida por la testosterona bajo el estímulo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (1,5,3).

El testículo está formado por dos compartimentos: los tubos seminíferos y el tejido intersticial. En el primero se encuentran las células germinales y las células de Sertoli y en el tejido intersticial encontramos las células de Leydig. Fig. 1 (1,5,6).



Figura 1. Control hormonal de la diferenciación sexual masculina. Los conductos de Wolff son mantenidos por la testosterona (T) producida por las células de Leydig. Los conductos müllerianos retroceden bajo la influencia de la AMH producida por las células fetales de Sertoli, actuando a través del receptor AMH. El seno urogenital y los genitales externos son virilizados por la dihidrotestosterona (DHT), que resulta de la reducción de la testosterona por la enzima 5 α -reductasa (no se muestra). T y DHT actúan a través del mismo receptor de andrógenos.



En los niños, la AMH es detectable al nacer en concentraciones circulantes mucho más altas que en las niñas y estas concentraciones aumentan durante la infancia alcanzando un pico a los 2-3 años de vida, antes de disminuir gradualmente en la pubertad en los estadios Tanner 2 y 3 hasta alcanzar los niveles bajos del adulto (7,8).

Utilidad clínica de la AMH

Dada la importancia de la AMH para medir la actividad de las células de Sertoli es de gran utilidad clínica como ayuda diagnóstica en diversas patologías testiculares. Niveles de AMH dentro del rango de referencia en niños indica presencia de tejido testicular.

Testículos no palpables: un valor de AMH dentro del rango normal tiene un alto valor predictivo para la presencia de testículos en varones con gónadas no palpables (criptorquidia), mientras que valores no detectables de dicha hormona predicen la ausencia de tejido testicular (anorquia) (1).

Ambigüedad genital: la diferenciación sexual masculina, en la vida intrauterina, es dependiente de la acción de los andrógenos y de la AMH (1,9).

En pacientes con genitales ambiguos (cariotipo 46, XY), un valor de AMH dentro del rango de referencia indica una función normal de las células de Sertoli. En cambio un nivel bajo o indetectable es indicativo de disgenesia gonadal con persistencia de las estructuras müllerianas (9,1,5).

Pubertad precoz y retardada: los niveles de gonadotropina y testosterona normalmente disminuyen a valores muy bajos hasta el inicio de la pubertad y solo las células de Sertoli permanecen activas durante la infancia. En el hombre, la AMH es secretada exclusivamente por las células de Sertoli por lo tanto sus niveles en suero reflejan de manera confiable la presencia y la función de los testículos en la etapa prepupal en niños, sin la necesidad de ninguna prueba de estimulación. (1,8,9,10). Tabla: 1



Tabla 1: Niveles esperados AMH en el desarrollo masculino normal y en trastornos

que afectan su producción

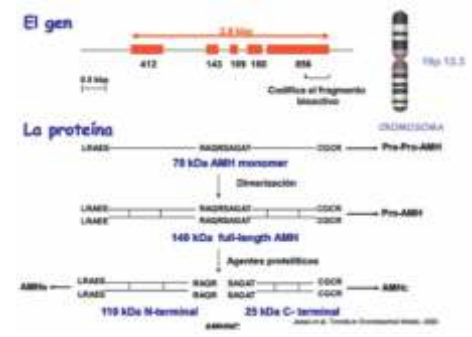
	FSH	LH	AMH	Testosterona
Normal fetus and postnatal 0-3 months	high	high	high	high
Normal childhood	low	low	high	low
Normal puberty	high	high	very low	high
MS (puberty)	high	high	high	high
Central hypogonadism	very low	very low	low	very low
Primary hypogonadism (Klinefelter's syndrome, cryptorchidism, gonadal dysgenesis)	high	high	high	very low
Primary hypogonadism (hypogonadotropic hypogonadism)	high	high	very low	high

Importancia del laboratorio

La AMH se sintetiza como una pre-hormona la cual sufre un proceso de glicosilación y dimerización, constituyendo un homodímero unido por puentes disulfuro. Cuando pasa por el citoplasma cada monómero es clivado generando fragmentos N (región pro) y C terminal (región nativa o madura) que permanecen unidos por uniones no covalentes. El dominio C terminal es el que se une al receptor y necesita de la porción N terminal para desencadenar la respuesta biológica. En circulación podemos encontrar una mezcla de la forma pro-AMH y del complejo C-terminal/N-terminal, unido por 2 puentes disulfuro. Fig. 2 (11,12)



Figura 2: AMH y su producto genético, la proteína AMH

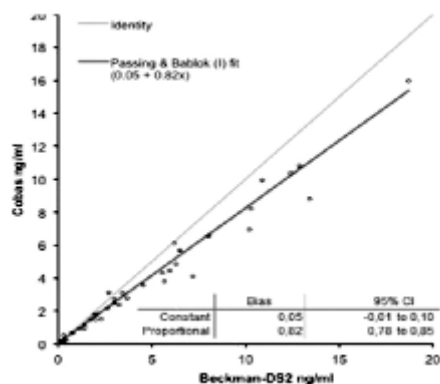


A lo largo del tiempo se diseñaron inmunoensayos con distinta capacidad de detectar las formas moleculares que presenta la AMH en la sangre con lo cual encontramos una gran variabilidad en los resultados obtenidos. Esto se debe, fundamentalmente, a la utilización de anticuerpos dirigidos a distintos epitopes localizados en diferentes regiones de la hormona y a la falta de un estándar internacional (3,11). En MANLAB utilizamos un método electroquimioluminiscente sensible, con buena reproducibilidad, automatizado para plataforma Cobas y con un tiempo de respuesta óptimo. El ensayo ha sido

comparado con el kit AMH Gen II de Beckman Coulter con el cual tiene una muy buena correlación y concordancia. Los resultados obtenidos con Roche son aproximadamente 20 % inferiores a los obtenidos con el método de ELISA y presenta una mejor performance analítica con menores coeficientes de variación (CV) intra e interensayo. Fig: 3 (4,13).



Figura 3: Diagrama de dispersión con Passing-Bablok



Las concentraciones circulantes de AMH deben interpretarse con precaución debido a las diferencias en la forma en que se estandarizan los inmunoensayos y las unidades utilizadas para la medición (6,13,4). Por lo tanto, es muy importante, para el seguimiento del paciente, realizar el análisis con la misma metodología y en el mismo laboratorio.

Dada las fortalezas demostradas por este nuevo método nos planteamos como desafío a futuro poder determinar los valores de referencia en nuestra población infantil.

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Trabajos citados

1. Rey R. Evaluación de la función testicular en el varón prepúber: utilización del dosaje de hormona antimülleriana (AMH) sérica. Arch.

- Argent. Pediatr.2000;98(5): p. 315-324.
 2. Rey R. Anti-Mullerian Hormone: Cinderella Finds New Admirers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(10): p. 3760-3762.
 3. Unger S, Beraja Pizzoglio H. Hormona antimülleriana. Reserva ovárica y reserva testicular. Reproducción. 2010 septiembre; 25(3): p. 137-153.
 4. Van Zanden J, Wagenmaker-Huizinga L, Inia L and Mullero Kobold A. Comparison of the automated Roche Elecsys Cobas Anti Mullerian Hormone (AMH) assay with the Beckman AMH Gen II ELISA. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2016; 41: p. 214-215.
 5. Binet, D. Gorduz, A. Kallas Chemaly, C.-L. Gay, L. Margain, A. Scalabre, P. Mouriquand. Desarrollo genital normal y patológico. EMC - Urología. 2017 junio; 49(2): p. 1-10.
 6. Rey R, Josso N, Racine C. Endotext. [Online]; 2016 [cited 2018 marzo7. Available from: <http://www.endotext.org/chapter/sexual-differentiation/>.
 7. Grinspon R, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarrás P, Ambao V, Gottlieb S et al. Utilidad de la hormona anti-mülleriana (AMH) y la inhibina B en el diagnóstico del hipogonadismo en el niño. Rev Venez Endocrinol Metab. 2014; 12(2): p. 76-88.
 8. Edelsztejn N, Grinspon R, Shteingart H and Rey R. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2016; 2016(20): p. 1-20.
 9. Grinspon R, Rey R. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. Horm Res Paediatr. 2010; 73: p. 81-92.
 10. Rey R, Ciaccio M, Suárez M, Boquete H, Martínez A, Jasper H, et al. Evaluación diagnóstica del niño y del adolescente sin gónadas palpables. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2006; 43(1): p. 40-52.
 11. Capece E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N y col. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. rev argent endocrinol metab. 2016; 5(3): p. 106-113.
 12. Josso N and Di Clementi N. Transduction pathway of anti-Mullerian hormone, a sex-specific member of the TGF- β family. TRENDS in Endocrinology and Metabolism. 2003 marzo; 14(2): p. 91-97.
 13. Roche. AMH Anti-Mullerian hormone. 2016. Inserto AMH cobas.

BD Vacutainer®

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso



Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)
o escribanos a: vacutainer@bd.com

