

# Caleidoscopio

*Italiano*



**C. Bulletti - A. P. Ferretti**  
**G. F. Bolelli - F. Franceschetti**

## **Aspetti morfo-funzionali dell'ovaio**

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

8

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1984

# Caleidoscopio

*Italiano*



**C. Bulletti - A. P. Ferretti**  
**G. F. Bolelli - F. Franceschetti**



## **Aspetti morfo-funzionali dell'ovaio**



**Direttore Responsabile**  
**Sergio Rassu**



8

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1984

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

## **Introduzione**

L'ovaio, o gonade femminile, svolge nella donna due funzioni fondamentali:

- 1) la funzione steroidogenetica, la produzione cioè degli steroidi sessuali (estrogeni, androgeni e progesterone);
- 2) la funzione riproduttiva, il rilascio cioè dei gameti femminili (cellula uovo od ovocita).

Le due funzioni sono sotto lo stretto controllo degli ormoni ipofisari (LH, FSH e Prolattina) e la loro integrazione, secondo i meccanismi che descriveremo in questo lavoro, si esplica ciclicamente attraverso il processo di maturazione follicolare, ovulazione, formazione del corpo luteo e sua regressione, che, nel loro insieme, rappresentano la dinamica funzionale del ciclo mestruale o, meglio, del "ciclo ovarico" della donna in età fertile.

Per una esatta comprensione di questi meccanismi, è importante sottolineare che l'ovaio deve essere inteso come un tessuto eterogeneo, la cui attività, di momento in momento, è l'espressione delle diverse subunità morfofunzionali che lo costituiscono (follicolo, corpo luteo, stroma) nel breve periodo della loro dominanza che, in condizioni fisiologiche, si ripete ciclicamente ogni mese dalla pubertà alla menopausa.



## Capitolo I - Cenni di anatomia

L'ovaio è organo pari e simmetrico, dislocato nel piccolo bacino sulla faccia posteriore del legamento largo e lateralmente al corpo uterino.

Nella donna adulta l'ovaio ha forma ellissoidale (simile a una mandorla), con l'asse maggiore in direzione verticale e leggermente appiattito, così che si possono distinguere una faccia mediale ed una laterale, un margine anteriore ed uno posteriore, un poio superiore (o tubarico) ed uno inferiore (od uterino).

E' di colorito biancastro, con apparenza opaca, e le dimensioni variano da 2,5 a 5 cm nella lunghezza, 1,5 - 3 cm nella larghezza, 0,7 - 1,4 cm nello spessore.

### Mezzi di fissazione

L'ovaio è mantenuto nella sua sede, estremamente mobile e variabile a seconda della posizione e delle condizioni degli organi contigui, da 3 mezzi:

1) il legamento sospensore (o legamento infundibulo-pelvico), rappresentato da un cordone in cui decorrono i vasi ed i nervi ovarici, che dalla parete pelvica laterale si porta al poio superiore dell'ovaio;

2) il legamento proprio dell'ovaio (o legamento utero-ovarico), rappresentato da un cordone fibro-muscolare lungo circa 2-3 cm che connette il poio inferiore della gonade all'angolo tubarico dell'utero, posteriormente al punto di impianto della salpinge;

3) il legamento tubo-ovarico (o mesovaio), rappresentato da una lamina peritoneale che si distacca dalla pagina posteriore del legamento largo e si inserisce sul margine anteriore dell'ovaio (o ilo) lungo una linea festonata (linea di Ferré - Waldeyer) che segna il punto di passaggio tra peritoneo ed epitelio superficiale dell'ovaio.

## Vascolarizzazione

Alla irrorazione arteriosa dell'ovaio partecipa principalmente l'arteria ovarica, che si distacca ad angolo acuto dalla aorta addominale (a sinistra può derivare dall'arteria renale sinistra).

Essa discende nelle pelvi con il legamento sospensore dell'ovaio e dopo aver dato origine all'arteria tubarica esterna, decorre lungo l'ilo, nel mesovaio, dove si dipartono 3-5 rami che penetrano nella gonade, ed infine si anastomizza a pieno calibro con il ramo ovarico dell'arteria uterina.

I rami che penetrano nella gonade, con decorso tortuoso, si suddividono nella midollare in rami più piccoli e, al limite con la zona corticale, formano delle arcate che si uniscono a rete. Da queste arcate originano sottili rami terminali che raggiungono le varie componenti dell'apparato luteo-follicolare.

Il drenaggio venoso si compie nella zona corticale e le vene seguono il decorso delle arterie: i vasi si raccolgono nella midollare, e da qui emergono all'ilo dell'organo formando un ricco plesso, il plesso pampiniforme, da cui il sangue refluo è drenato medialmente nella vena uterina, lateralmente nella vena ovarica, la quale, risalendo attraverso il legamento sospensore, confluisce a sinistra nella vena renale e a destra direttamente nella cava inferiore.

## Linfatici

I linfatici dell'ovaio, distribuiti soprattutto nella midollare, drenano nei linfonodi lombo-aortici.

## Innervazione

L'innervazione è fornita all'ovaio da rami che derivano dal plesso renale e aortico.

## Struttura

L'ovaio è rivestito dall'epitelio superficiale (spesso chiamato, impropriamente, epitelio germinativo), formato da uno strato continuo di cellule epiteliali poliedriche di origine celomatica. Esso non è solitamente apparente nell'ovaio adulto, ma spesso può diventarlo in presenza di flogosi cronica.

In *sezione*, nel tessuto ovarico si distinguono due zone: la midollare e la corticale.

La *zona midollare* è la parte più interna dell'ovaio, in cui il tessuto predominante è rappresentato da connettivo lasso, ricco di fibre elastiche, di vasi arteriosi e venosi e di linfatici.

Questa regione può contenere residui embrionali tubulari di origine mesonefrica (rete ovarii) e, in prossimità dell'ilo, piccoli gruppi di cellule simili a quelle del Leydig nel testicolo, con la struttura tipica degli elementi steroidogenetici; esse sono dette " cellule ilari " e contribuiscono alla produzione degli androgeni ovarici.

La *zona corticale*, situata al di sotto dell'epitelio superficiale, è costituita fondamentalmente dallo stroma e dal parenchima.

Lo stroma corticale, ricco di fibre collagene e reticolari, e di fibrociti fusati, rappresenta, come in ogni organo, l'impalcatura delle strutture parenchimali.

Nella parte più periferica esso si addensa in uno strato di connettivo collagene, che prende il nome di tonaca albuginea, spessa circa 100  $\mu$  e virtualmente priva di vasi. Al di sotto di essa, lo stroma si organizza in una rete tridimensionale di tralci connettivali assai densi. Le cellule di questo tessuto conservano alcune caratteristiche embrionali, per cui esse possono cambiare il loro ruolo morfofunzionale, differenziandosi, sotto particolari stimoli, in cellule endocrine (cellule tecali e ghiandola-interstiziale) od in cellule contrattili (cellule mioidi) che hanno le caratteristiche delle cellule muscolari lisce.

Il parenchima, riccamente rappresentato nella zona corticale della donna fertile, è costituito dai gameti femminili (ovociti) e dal complesso degli elementi connettivali ed epiteliali che si dispongono attorno ad essi per formare i follicoli oofori; fanno inoltre parte del parenchima tutte le



formazioni che derivano dall'evoluzione e dall'involutione di questi follicoli, e, cioè, i corpi lutei ed i follicoli atresici.

Ciascun componente della corticale ovarica varia nelle sue caratteristiche morfologiche e funzionali in relazione alle fasi del ciclo mestruale e all'età della donna.

Le modificazioni cicliche saranno prese dettagliatamente in esame nel capitolo III, in quanto rappresentano la dinamica del ciclo riproduttivo.

## Capitolo II - Funzione steroidogenetica

Questo capitolo lungi dal presentare una trattazione sistematica della biochimica degli ormoni steroidei si propone di presentare una selezione dei più importanti principi relativi alla formazione, al metabolismo ed al meccanismo di azione degli stessi ormoni steroidei.

Un ormone viene classicamente definito come una sostanza che, prodotta da un particolare tessuto, viene rilasciata nel compartimento sanguigno e da qui viene trasportata fino alle cellule sulle quali tale ormone eserciterà un effetto caratteristico.

Tale concetto è stato più recentemente riveduto sulle basi dell'evidenza della sintesi di molti ormoni che pur avendo un effetto riconosciuto su determinati tessuti, venivano ritrovati in distretti tissutali completamente diversi: è il caso degli ormoni gastrointestinali ritrovati in sede cerebrale, degli ormoni della sfera riproduttiva, presenti nella saliva o nel tratto gastrointestinale ecc.

Anche la capacità ormonosecernente di alcuni tumori ha obbligato una revisione critica della definizione di "ormone".

Per offrire un esempio della complessità dei meccanismi suaccennati relativi alla produzione, metabolismo ed effetti degli ormoni steroidei, riportiamo l'esempio di un caratteristico ormone sessuale femminile l'estradiolo.

L'estradiolo viene sintetizzato in cellule specializzate per questo compito; a tal fine è necessaria la presenza di un determinato corredo enzimatico e di appropriati precursori. Nella donna, le cellule specializzate allo svolgimento di tale funzione sono quelle della granulosa del follicolo in crescita e quelle del corpo luteo. Queste cellule possiedono la capacità di virare la propria attività steroidogenetica in rapporto a stimoli diversi, che nel caso specifico sono l'ormone follicolo stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH).

Il passo iniziale del processo che porterà all'aumento dell'estradiolo sierico è la trasmissione del messaggio da parte dei fattori stimolanti i meccanismi di sintesi steroidea endocellulare. Tali messaggi debbono essere necessariamente trasmessi attraverso mediatori poiché la membrana cellulare non si lascia oltrepassare da molecole glicoproteiche così grandi quali sono quelle dell'FSH e dell'LH. I mediatori coinvolti sono recettori specifici siti sulla mem-

brana cellulare che attivano una sequenza di comunicazioni.

La gonadotropina, come primo messaggero, stimola un enzima della membrana cellulare, l'adenilciclasi, che catalizza la produzione endocellulare dell'adenosin 3,5 - monofosfato ciclico (AMP ciclico).

Quest'ultimo, il secondo messaggero, promuove il processo steroidogenico di sintesi e secrezione dell'estradiolo, il quale, una volta formato, viene secreto nel plasma dove circola in equilibrio in due forme:

- legato alle proteine
- libero da legami.

La maggioranza dell'ormone è legato alle albumine e alle globuline per gli ormoni sessuali (SHBG).

Il compito dei legami proteici è quello di modificare il trasporto ed il metabolismo dell'estradiolo modulandone quindi l'effetto biologico. Infatti gli effetti biologici e metabolici di un ormone sessuale sono determinati dalla possibilità delle cellule di assorbire e trattenere l'ormone il quale, quando non è legato alle proteine e circola come ormone libero, entra rapidamente nelle stesse cellule per diffusione, mentre quando è legato alle proteine ha un trasporto differenziato a secondo della proteina legante e del distretto tissutale interessato.

E ancora, solo le cellule che contengono al loro interno recettori specifici per l'estradiolo possono rispondere allo stimolo di quest'ultimo.

Il compito di questo recettore è quello di trasportare l'ormone al nucleo dove può cedere l'informazione alla cromatina nucleare; tale informazione si trasmette per mezzo della produzione di RNA messaggero, sintesi di proteine e risposta cellulare caratteristica dell'ormone.

Le cellule infine, sono capaci di eliminare l'estradiolo dal circolo ematico metabolizzandolo e convertendolo in estrogeni meno attivi quali l'estrone e l'estriolo ( $E_1$ ,  $E_3$ ), oppure coniugandolo con produzione di composti idrosolubili e quindi meglio eliminabili con le urine e la bile (solfo e glucuroconiugazione).

## La nomenclatura degli ormoni steroidei

La struttura di base di tutti gli ormoni steroidei è il ciclopentanoperidrofentantrene che è composto da tre anelli con 6 atomi di Carbonio e un anello

con 5 atomi di Carbonio.

Il primo anello è il benzene, il secondo anello è il naftalene, il terzo il fenantrene e quello a 5 atomi di Carbonio è il ciclopentano.

Gli ormoni steroidei vengono distinti in tre gruppi principali in base al numero di atomi di Carbonio presenti nella struttura: quello con 2 atomi di Carbonio, di cui il nucleo del *pregnano* ne è la struttura di base; quelli con 19 atomi di Carbonio, che includono tutti gli androgeni e dei quali l'*androstano* è il nucleo di base; infine quelli con 18 atomi di Carbonio, che includono gli estrogeni e dei quali l'*estrano* è il nucleo di base.

Gli ormoni steroidei vengono convenzionalmente chiamati con il nome che delinea il nucleo della struttura di base es.: pregnano, androstano, estrano; il nome di base è preceduto dal numero che indica la posizione del doppio legame e viene completato dal termine *ene*, *diene* e *triene* ad indicazione di uno, due o tre doppi legami. A seguito del nome di base i gruppi idrossilici sono indicati attraverso il numero di attacco all'atomo di Carbonio e 1, 2 o 3 gruppi idrossilici sono indicati dai nomi *olo*, *diolo* o *triolo*. I gruppi chetonici vengono indicati dal numero dell'atomo di Carbonio di attacco e con la desinenza *one*, *dione* o *trione* vengono espressi il numero dei gruppi chetonici, uno due o tre rispettivamente.

Altre denominazioni sono: *deidro*; che significa l'eliminazione di 2 atomi di idrogeno; *deossi*, che significa l'eliminazione di un atomo di ossigeno; *nor*, che significa l'eliminazione dell'atomo di Carbonio, ( $\delta$ ) che indica la presenza del doppio legame.

## Steroidogenesi

La gonade femminile è in grado di produrre ormoni sessuali C<sub>21</sub>, C<sub>19</sub> e C<sub>18</sub> e si distingue nella sua attività steroidogenetica dalla ghiandola surrenale per la mancanza degli enzimi 21-idrossilasi e li 3-cx idrossilasi.

Durante la steroidogenesi il numero degli atomi di Carbonio del colesterolo o di ciascuna delle altre molecole steroidee può ridursi ma non può mai essere aumentato.

Le reazioni biochimiche caratteristiche nell'ovaio sono:

- 1) la separazione delle catene laterali (reazione catalizzata dalle desmolasi),
- 2) la interconversione dei gruppi idrossilici con i gruppi chetonici (reazione

catalizzata dalle deidrogenasi);

3) l'aggiunta dei gruppi idrossilici (reazione di idrossilazione);

4) la generazione di doppi legami (mediante rimozione degli atomi di idrogeno);

5) l'aggiunta di atomi di idrogeno per ridurre i doppi legami (processo di saturazione).

I progestinici, gli androgeni e gli estrogeni possono essere sintetizzati nei vari compartimenti tissutali dell'ovaio partendo dall'acetato e/o dal colesterolo.

L'ingresso del colesterolo nelle cellule è mediato dai recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDL) le quali trasportano il colesterolo nel circolo sanguigno.

La conversione del colesterolo a pregnenolone implica la sua idrossilazione nelle posizioni 20 e 22 ad opera degli enzimi 20 e 22 idrossilasi e la successiva separazione delle catene laterali ad opera della 20, 22 desmolasi.

La conversione del colesterolo a pregnenolone avviene nei mitocondri e questa funzione sembra controllata dall'LH.

Quindi dal pregnenolone può avere origine o la via dei  $5$ , con produzione di deidroepiandrosterone, o a quella dei  $4$ , con produzione di progesterone e  $17$  - idrossiprogheterone.

Le due vie sono illustrate nella figura 1.

Per spiegare gli eventi coinvolti nella steroidogenesi ovarica ed integrarli, come vedremo nel cap. III, con la crescita follicolare, è stata recentemente proposta una teoria, la "teoria delle due cellule", supportata da numerose evidenze sperimentali.

Per una sua esatta comprensione è necessario premettere che, nella fase follicolare:

- i recettori per l'FSH sono presenti solo nelle cellule della granulosa;
- i recettori per l'LH sono inizialmente presenti solo sulle cellule della teca, ma con la crescita follicolare, l'FSH ne induce un loro sviluppo anche sulle cellule della granulosa;
- l'FSH induce un'attività aromatasica (processo che promuove la conversione di androgeni in estrogeni) nelle cellule della granulosa;
- l'LH stimola la conversione del colesterolo (proveniente dal circolo o prodotto in situ dall'acetato) in androgeni, attraverso la formazione di pregnenolone ( $P_5$ ) e la sequela di reazioni della via dei  $5$ .

L'attività steroidogenetica del follicolo dipende dall'azione combinata dell'Lu e dell'FSH. In particolare, secondo la teoria sopracitata, le cellule tecali, sotto lo stimolo dell'LH, producono androgeni.

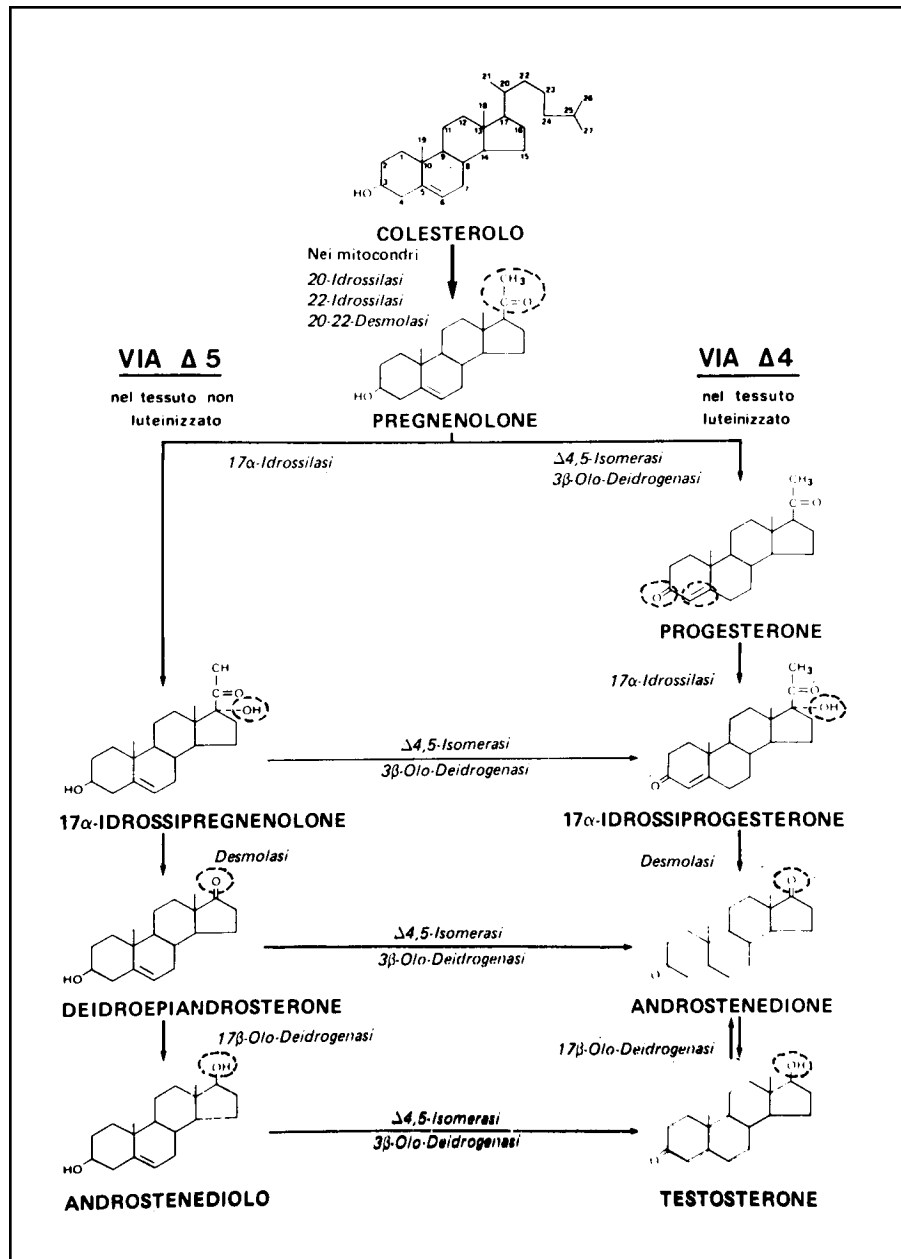


Figura 1. Principali vie metaboliche della biosintesi degli androgeni.

Questi subiscono 3 diversi destini:

- in parte, vengono immessi in circolazione come tali;
- in parte vengono convertiti in estrogeni dalle stesse cellule teali per essere successivamente secreti in circolo;
- in parte, infine (la più cospicua) diffondono nello strato di cellule della granulosa, dove vengono convertiti ad estrogeni ad opera della aromata-

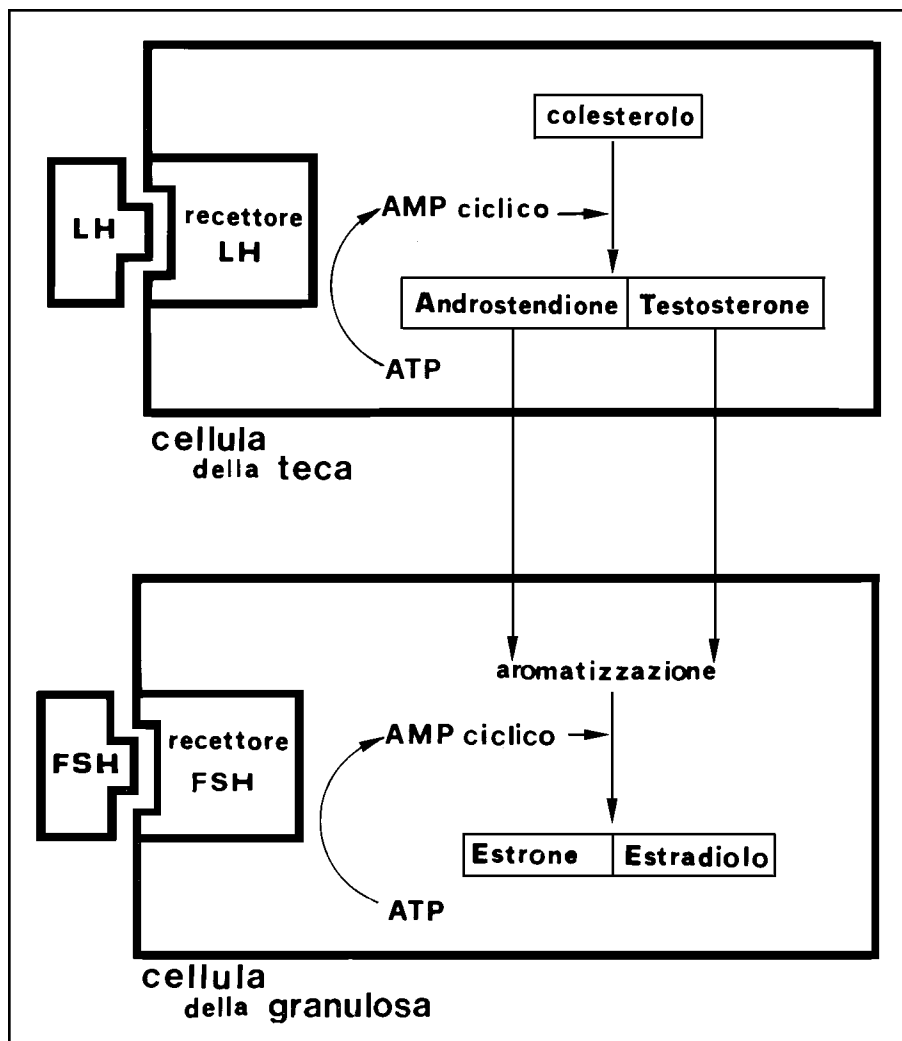


Figura 2. Sistema delle due cellule: degli eventi steroidogenetici e di sviluppo del follicolo.

si (tale attività è controllata dall'FSH), (Fig. 2).

Gli estrogeni a loro volta vengono in parte veicolati nella circolazione generale, diffondendo attraverso lo strato di cellule teicali, ed in parte versati nel liquido follicolare, dove, grazie alla presenza di proteine leganti con alta affinità per gli estrogeni, possono accumularsi mantenendo concentrazioni molto più elevate che nel plasma.

L'estradiolo, nella fase follicolare, è dunque fondamentale un prodotto della cooperazione delle due linee cellulari che costituiscono il follicolo: quelle della teca e quelle della granulosa.

Con l'avvicinarsi dell'ovulazione, un numero sempre maggiore di recettori per l'LH indotti dall'FSH e dall'estradiolo compaiono sulle cellule della granulosa.

Il picco ovulatorio dell'LH (l'immissione massiva, in circolo, di un'alta quota di questo ormone), agendo attraverso i ricettori specifici, dà inizio alla luteinizzazione di queste cellule, che andranno a formare le cellule luteali.

Dal punto di vista steroidogenetico, la luteinizzazione è caratterizzata dal passaggio dalla via biosintetica dei  $5$  alla via dei  $4$ , con produzione di Progesterone ( $P_4$ ); le ulteriori tappe che portano, per questa via, alla formazione dell'estradiolo ( $P_4 \rightarrow A \rightarrow T \rightarrow E_2$ ) sono inibite dall'LH.

Nella fase luteale, quindi, il prodotto principale delle cellule teicali, sotto la spinta dell'LH, è il progesterone.

L'estradiolo, in questa fase, sembra essere prevalentemente prodotto dalle cellule che derivano dalla teca (cellule teicali-luteiniche), le quali mantengono la capacità di sintetizzare i prodotti finali della catena steroidogenetica, gli estrogeni.

## Il trasporto degli steroidi ovarici nel sangue

La quota principale degli steroidi sessuali circola nel sangue legata ad una globulina chiamata SHBG, mentre il 10-40% circola legata alle albumine e solo l'1% circa circola nella forma libera o non legata alle proteine.

La transcortina, che è una glicoproteina, lega il cortisolo, il progesterone, il desossicorticosterone, il corticosterone ed alcuni altri corticoidi.

Alcune condizioni cliniche quali l'ipertiroidismo, la gravidanza o la somministrazione degli estrogeni aumentano le concentrazioni plasmatiche di SHBG, mentre i corticoidi, gli androgeni, i progestinici e l'ormone della crescita le riducono.



Gli effetti biologici degli ormoni steroidei sui vari tessuti sono principalmente legati alla loro quota libera da legami proteici. Tuttavia, sembra che alcune forme di ormoni steroidei legati alle proteine (ad esempio gli estrogeni legati alle albumine) siano disponibili per svolgere effetti biologici sulle cellule tissutali.

Infatti sembra che la barriera capillare, oltre a quella della membrana cellulare, possa modulare selettivamente il trasporto degli ormoni steroidei dalla circolazione al tessuto, diversificando l'effetto biologico di ciascuna forma plasmatica dello stesso ormone.

## Il metabolismo degli estrogeni

Gli androgeni sono i precursori degli estrogeni nell'ovaio e nel compartimento extraovarico.

Le 17 $\alpha$ -idrossi-steroido-deidrogenasi convertono l'androstendione a testosterone, e quest'ultimo viene rapidamente demetilato in posizione C<sub>19</sub> ed aromatizzato ad estradiolo, che è l'estrogeno maggiormente prodotto dall'ovaio. Lo stesso estradiolo viene anche prodotto per conversione dell'androstendione, via estrone (anche quest'ultimo peraltro prodotto quotidianamente in rilevanti quantità).

L'estriolo è il prodotto catabolico periferico dell'estradiolo e dell'estrone: esso è considerato un estrogeno debole o poco attivo. Il motivo della sua debole attività pare essere il rapido turnover tissutale che non gli consente un tempo necessario al pressing informativo per la neosintesi proteica endonucleare. Generalmente gli ormoni subiscono una conversione periferica che porta o alla inattivazione del composto o alla produzione di metaboliti attivi. Gli androgeni, ad esempio, vengono aromatizzati in estrogeni in varie sedi periferiche quali la cute, il grasso, il muscolo e l'endometrio. Tale produzione extraghiandolare diventa la più importante fonte di estrogeni in postmenopausa, allorché si assiste ad una riduzione della produzione steroidea dell'ovaio. In questo periodo l'androstendione viene prodotto principalmente dalla ghiandola surrenale come tale o per conversione del deidroepiandrosterone (Fig. 3).

Abbiamo pertanto visto come le concentrazioni plasmatiche degli steroidi sessuali siano sostenute dalla secrezione ovarica dello steroide e dalla produzione extraghiandolare dello steroide stesso per una conversione periferica dei suoi precursori.

La somma di questi due contributi costituisce la produzione quotidiana di un ormone:

$$SR + PR_{extrgh} = PR$$

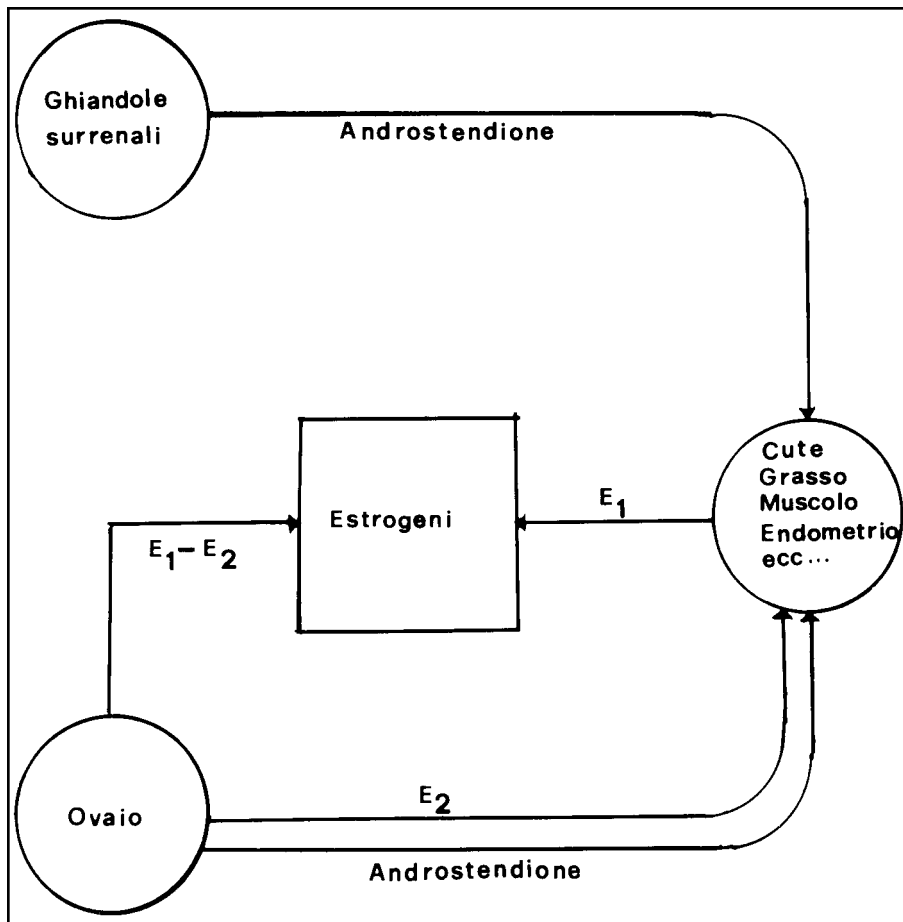


Figura 3. Schema delle principali fonti di produzione ghiandolare ed extra-ghiandolare degli estrogeni.

Dove SR è la "secretion rate" o produzione ghiandolare (qui ovarica) dell'ormone e PRextrgh è la produzione periferica o extraghiandolare dell'ormone.

La quota di eliminazione metabolica (o "metabolic clearance rate", MCR), è il volume di sangue depurato dall'ormone nell'unità di tempo.

Essa è il parametro essenziale per il calcolo della Production Rate (produzione totale quotidiana) di un ormone

MCR= litri/giorno

PR= MCR x concentrazione

PR= Litri/giorno x Quantità/litro = Quantità/giorno

La concentrazione di un ormone steroideo sarà dunque espressa dalla formula che segue:

$$c = \frac{PR}{MCR}$$

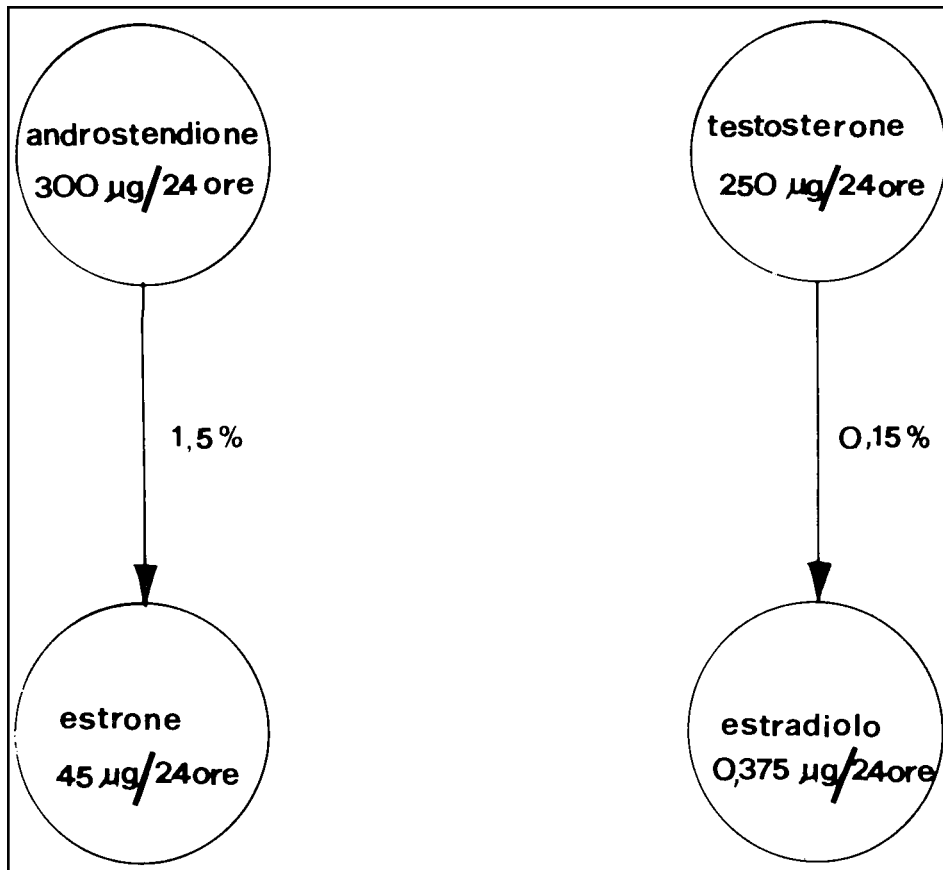
Ora quando si determina la concentrazione plasmatica di un ormone per mezzo di un dosaggio dello stesso, si definisce una unità che è indice di una funzione: quella della produzione ghiandolare e non ghiandolare dell'ormone. Ma questo è vero se si postula che la MCR di quell'ormone è costante nel tempo e tra i soggetti di riferimento.

Poiché si è visto che per qualche ormone sessuale la MCR è un parametro assolutamente non "costante", la concentrazione plasmatica dell'ormone relativo, non sarà più semplice espressione della sua produzione quotidiana (PR) ma anche della variazione nella sua MCR.

Nella donna in età riproduttiva l'estradiolo è prodotto in quantità di 100 -300 µg/giorno e la produzione di androstendione è di circa 300 µg/giorno; la conversione periferica dell'androstendione (1,5%) produce circa il 20-30% dell'estrone circolante (Fig. 4). Anche se le percentuali di conversione di androstendione in estrogeni sono piccole, l'androstendione ha una produzione giornaliera tale che anche piccole percentuali di conversione possono sostenere significativi livelli plasmatici di estrogeni.

Il progesterone viene prodotto in piccolissime quantità dalla ghiandola surrenale ma il maggiore contributo ai suoi livelli plasmatici è senz'altro ovarico. La sua produzione quotidiana è di 2-3 mg/24 ore in fase follicolare e di 20-30 mg/24 ore in fase luteale.

Non ci sono differenze nella MCR dell'ormone tra la fase follicolare e quella luteale ma gli studi a questo riguardo sono in letteratura pochi e non completi.



**Figura 4. Fonti di produzione extraghiandolare di estrone ed estradiolo con indicati i relativi contributi.**

Il 10-20% del progesterone viene escreto come pregnandiolo il qual nella sua forma giucuroconiugata, è presente nelle urine in quantit di 1 mg/24 ore fino alla ovulazione aumentando fino a 3-6 mg/24 ore dopo tale evento e mantenendosi tale fino a due giorni prima dell mestruazione.

La produzione del progesterone plasmatico, in epoca prepuberale, posi menopausale e nel maschio è 1 mg 24 ore. Dopo l'ovulazione, la prodi zione del progesterone permette di raggiungere concentrazioni plasmatiche di 5-20 ng/ml. Nella iperplasia surrenalica congenita infine, progesterone può essere presente in concentrazioni 50 volte quell normali.

## Il metabolismo degli androgeni

Gli androgeni prodotti in maggior quantità dall'ovaio sono il deidroepiandrosterone, l'androstendione e il testosterone.

Non esiste un ritmo circadiano degli ormoni sessuali nella donna, tuttavia si possono avere variazioni delle loro concentrazioni plasmatiche nell'arco di brevi periodi, probabilmente dovute alle modeste variazioni della loro MCR. Abbiamo visto come l'efficacia biologica di un ormone sia principalmente dovuta alla sua frazione non legata alle proteine.

Esistono allo studio tutta una serie di fattori capaci di influenzare i legami proteici degli ormoni sessuali. Ad esempio la capacità di legame degli estrogeni alle globuline viene depressa dagli androgeni, ed ancora, alcune virilizzazioni in donne con concentrazioni plasmatiche di testosterone totale normale, possono trovare una loro causa nelle elevate concentrazioni plasmatiche di testosterone libero e poiché il dosaggio routinario del testosterone è relativo al testosterone totale, queste forme possono rimanere non diagnosticate.

Altre volte il testosterone appare normale in pazienti irsute, sia nella quota libera che in quella legata alle proteine, ma altri androgeni, quali il DHT, metabolita attivo del testosterone, o l'androstendione, possono essere elevati e svolgere a livello tissutale la loro azione mascolinizzante, direttamente come il DHT, o indirettamente per conversione *in situ*, come l'androstendione.

Talvolta infine, in relazione a livelli plasmatici di androgeni normali, nei quadri clinici di irsutismo venivano ipotizzate elevate rappresentazioni recettoriali-androgeniche intracellulari. Questi sono solo alcuni esempi della complessa fenomenologia ormonale.

La produzione quotidiana del testosterone nella donna è di 200-300 µg/24 ore e circa il 50% deriva dalla conversione periferica dell'androstendione mentre il 25% deriva dalla secrezione ovarica ed il 25% da quella surrenalica.

I suoi 5 derivati non hanno rilevante attività androgenica, mentre i 5 derivati, come il diidrotestosterone (DHT), sono molto "androgenici" e vengono spesso formati nelle cellule periferiche sede delle manifestazioni così dette androgeniche (es. cute, follicoli pilo-sebacei ecc.).

Il DHT è un prodotto quasi esclusivo delle 5 $\alpha$ -reduttasi ed anche se presente in concentrazioni plasmatiche di 1/10 rispetto a quelle del testosterone, esso è il vero effettore androgenico intracellulare. Il DHT viene infine ridotto attraverso una 3 $\alpha$ -chetoreduttasi ad androstanediolo, che è un catabolita relativamente inefficace.

## L'escrezione degli steroidi ovarici

L'escrezione avviene previa solfo e glucuroconiugazione epatica e della mucosa intestinale. Tali processi rendono i composti idrosolubili e quindi meglio eliminabili con le urine. Non si tratta comunque di prodotti inefficaci poiché vari e diversi tessuti contengono ad esempio le solfatasi che, idrolizzando il legame solforico, rendono lo steroide disponibile per l'informazione nucleare.

Essi dunque costituirebbero una riserva apparentemente meno attiva, ma capace di svolgere effetti biologici nei tessuti che sono a loro volta capaci di convertire lo steroide solfoconiugato in steroide libero (es. endometrio, ipofisi, ecc.).

## Il meccanismo di azione

Il meccanismo di azione degli ormoni steroidei è in continua revisione critica, comunque c'è chi lo delinea attraverso i punti fondamentali qui sotto riportati e rappresentati nella figura 5:

- 1) diffusione attraverso la membrana cellulare
- 2) legame al recettore proteico citoplasmatico e trasferimento del complesso ormone-recettore attraverso la membrana nucleare al nucleo
- 3) legame del complesso ormone-recettore al DNA nucleare
- 4) sintesi dell'RNA messaggero
- 5) trasporto dell'RNA messaggero ai ribosomi
- 6) sintesi proteica nel citoplasma, la quale esprime l'attività cellulare specifica

In conclusione, il capitolo relativo ai processi di neoformazione, trasporto e metabolismo degli ormoni sessuali è argomento complesso, già studiato, ma ancora per molti aspetti oscuro; infatti, se la steroidogenesi appare oggi ben delineata, i meccanismi di trasporto e di metabolismo degli ormoni sessuali costituiscono invece un argomento di viva attualità.

La mancanza di correlazioni tra stati funzionali e concentrazioni ormonali che spesso si osserva nella clinica quotidiana sembra infatti attribuibile ad una non ancora ben delineata cinetica metabolica di alcuni ormoni sessuali.

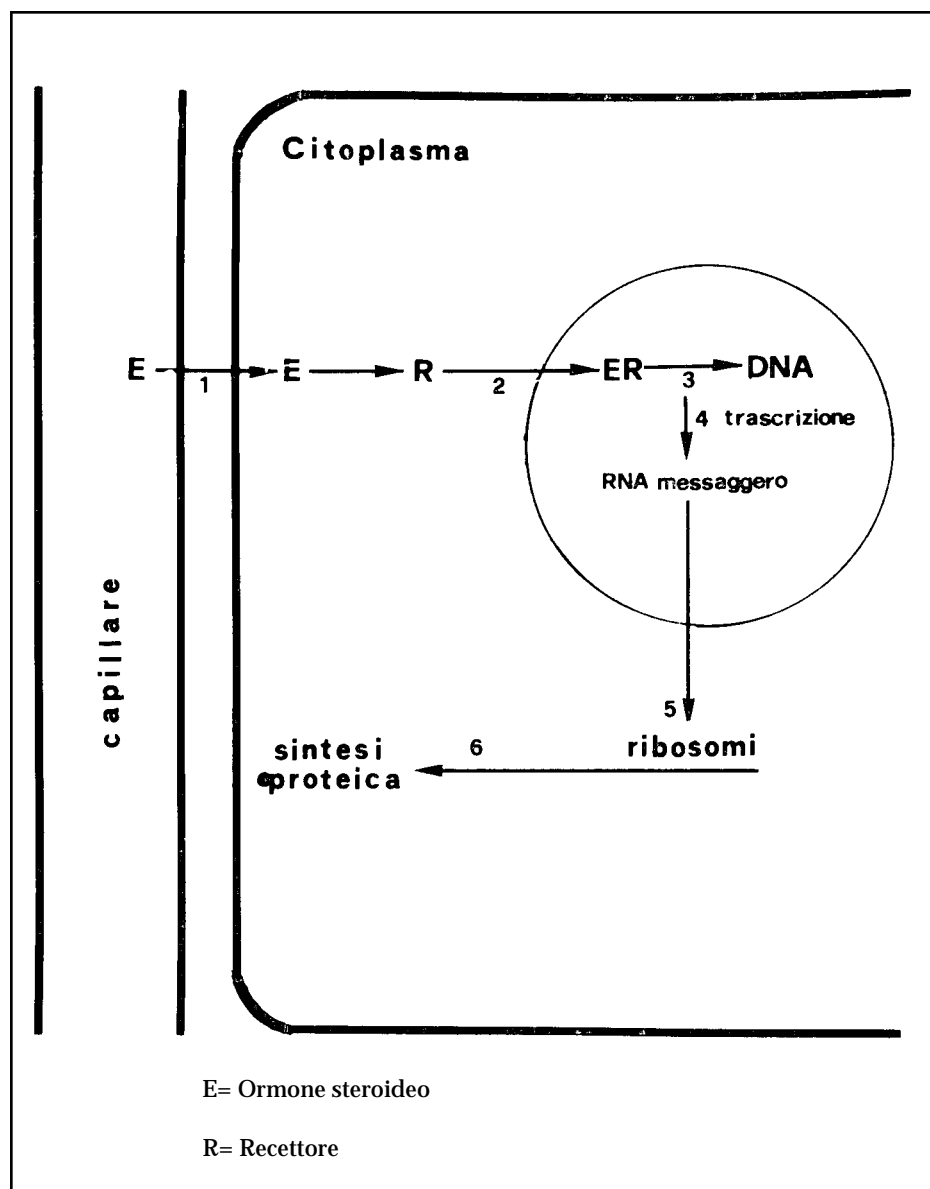


Figura 5. Rappresentazione schematica dei sei punti fondamentali del meccanismo di azione degli ormoni sessuali sul tessuto bersaglio.

## Capitolo III - Funzione riproduttiva

- a) oogenesi
- b) crescita follicolare
- c) il ciclo mestruale.

La figura n. 6 mostra un follicolo ovarico preovulatorio (il follicolo di Graaf), una formazione cistica, a parete sottile, di dimensioni variabili tra i 17 ed i 25 mm di diametro, che protende dalla superficie ovarica.

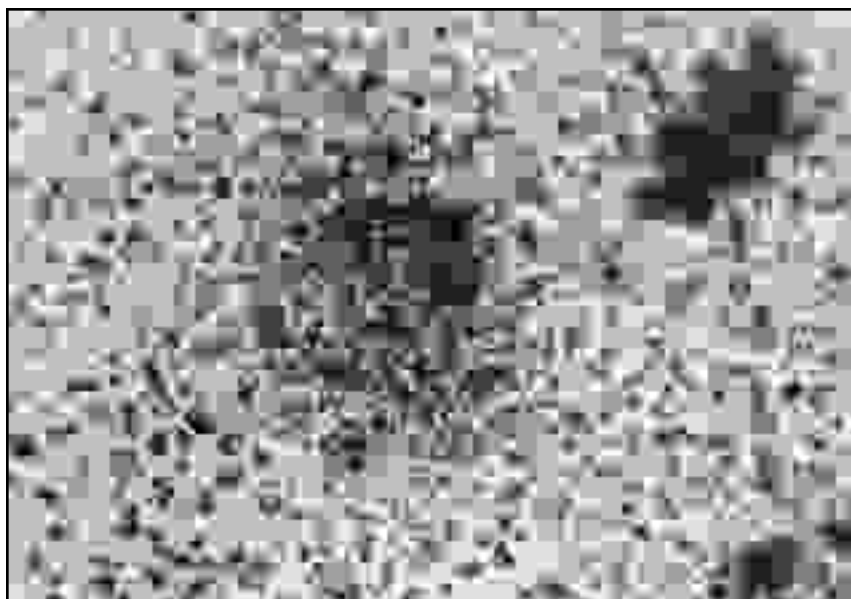


**Figura 6. Follicolo preovulatorio in visione laparoscopica.**

La rottura di questo follicolo (ovulazione) permetterà il rilascio di un ovocita maturo, disponibile per essere fertilizzato dal gamete maschile (lo spermatozoo) e capace così di dare origine al nuovo prodotto di concepimento.



Nella figura n. 7 potete osservare un ovocita umano maturo, così come viene rilasciato dal suo follicolo: ha un diametro di circa 100  $\mu$ m, un citoplasma chiaro e granulare, ed è circondato da un cumulo di cellule di origine follicolare (il cumulo ooforo) che, in prossimità dell'ovocita, si dispongono a raggiera (corona radiata).



**Figura 7. Ovocita umano maturo.**

Durante tutta la vita fertile di una donna l'ovulazione di un ovocita con queste caratteristiche si ripete costantemente ad ogni ciclo, a metà tra una mestruazione e l'altra.

L'evento ovulatorio, momento cruciale del ciclo riproduttivo femminile, è la risultante di un complesso meccanismo di interazione tra strutture nervose ed endocrine, il così detto "asse ipotalamo-ipofisi-ovaio "; solo con la sua completa maturazione avrà inizio la vita fertile della donna, la comparsa cioè di cicli ovulatori ritmici.

Per maturazione del complesso ipotalamo-ipofisi si intende tutta una serie di cambiamenti quantitativi e qualitativi che lo rendono progressivamente più attivo e più sensibile a stimoli di varia natura, complesso processo che si verifica in quella fase evolutiva della vita chiamata pubertà.

Non ci soffermiamo in questa sede nella trattazione del processo puberale, che richiederebbe un capitolo a parte, ma è necessario fare una piccola parentesi sui momenti fondamentali che rendono il sistema ipotalamo-ipofisi la struttura regolatrice del ciclo riproduttivo e della sua ritmicità.

Questi eventi critici sono rappresentati da:

- riduzione della sensibilità ipotalamica al feed-back negativo, alta mente operante nella vita prepuberale, da parte degli steroidi ovarici.

Questo “sblocco” si concretizza in un incremento della secrezione di GnRh, con contemporaneo aumento dei livelli plasmatici di FSH ed LH.

- Aumento della risposta ipofisaria al GnRh (per aumento del numero dei recettori specifici) e comparsa della pulsatilità delle gonadotropine.

Nell'età adulta, l'LH e l'FSH sono rilasciati in maniera intermittente, con una frequenza e un'ampiezza delle pulsazioni variabile durante il ciclo: nella fase follicolare si osserva una pulsazione di ampiezza modesta, ogni 1-2 ore; nella fase preovulatoria esse divengono più ampie e frequenti e infine nella fase luteale, sono più intervallate (ogni 3-4 ore) e presentano un'ampiezza maggiore.

Questo tipo di secrezione è conseguenza della liberazione pulsatile di GnRh, ma gli steroidi ovarici sembrano esercitare un importante ruolo di modulazione.

Il significato della secrezione pulsatile è legato al fatto che concentrazioni alte e prolungate degli ormoni possono desensibilizzare il tessuto bersaglio attraverso una deplezione del numero e della struttura dei recettori specifici; la natura pulsatile permette invece alle cellule bersaglio di rispondere allo stimolo episodico, recuperare la sensibilità durante la fase di latenza ed essere così pronte per il successivo impulso.

- Maturazione del feed-back positivo degli estrogeni, cioè della capacità, dose e durata dipendente, da parte degli steroidi di indurre un rilascio acuto e massivo di gonadotropine.

Questo meccanismo, vedremo, sarà il responsabile dell'insorgenza del picco ovulatorio di LH ed FSH che compare a metà di ogni ciclo nella donna adulta.

### a) Oogenesi

Le cellule germinali (46 XX), precursori dei gameti femminili, si formano molto precocemente (211 giorno dello sviluppo embrionale), per differenziazione dell'entoderma del sacco vitellino, in regione quindi extraembrionale. Da questa sede esse cominciano a migrare verso l'embrione, vi penetrano caudalmente e raggiungono l'abbozzo di gonade (" cresta genitale ") che è, a questo momento, ancora morfologicamente indifferenziata per quanto riguarda il sesso.

Questa migrazione avviene attraverso movimenti attivi, similameboidi, di cui le cellule sono dotate.

Nell'uomo, sembra che siano circa 1700 le cellule germinali coinvolte inizialmente in questa migrazione, ma già durante il loro cammino verso la gonade, vanno incontro a divisioni mitotiche.

Le prime cellule germinali arrivano alle creste genitali tra il 44° ed il 48° giorno di vita embrionale e nuove ondate continuano ad arrivare durante tutti i primi 3 mesi.

Appena esse colonizzano la gonade, questa inizia il suo processo di differenziazione sessuale verso la struttura ovarica, caratterizzata dallo sviluppo predominante della zona corticale rispetto a quella midollare.

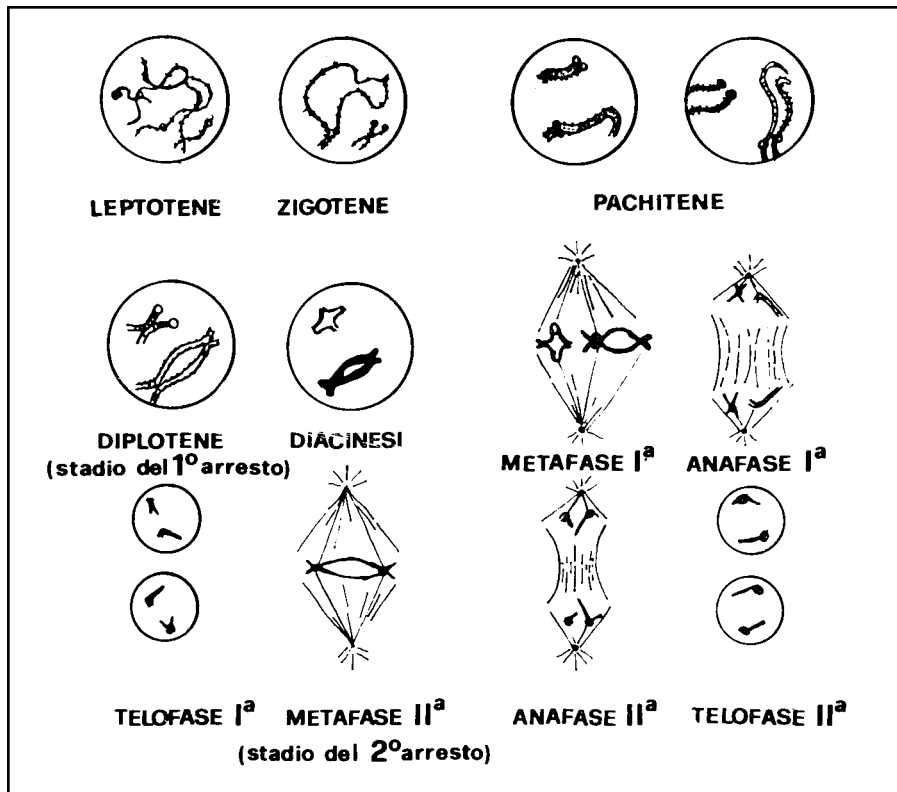
Le cellule germinali, dette a questo punto *oogoni*, presentano una intensa attività mitotica ed al 5° mese esse formano una popolazione di circa 7 milioni di unità.

Questa è la massima punta raggiunta in quanto al 5° mese le mitosi si arrestano ed il numero delle cellule germinali, attraverso i meccanismi che vedremo in seguito, inizia il suo declino, che continuerà per tutta la vita fino al completo esaurimento alcuni anni dopo la menopausa.

Appena un oogone ha completato l'ultima delle sue numerose divisioni mitotiche, entra in una fase interdivisionale (inter-fase) durante la quale si compie per l'ultima volta la sintesi di DNA; la fine di questa fase è segnata dall'inizio della prima divisione meiotica, il fenomeno biologico attraverso cui avviene il dimezzamento del corredo cromosomico, essenziale per la formazione dei gameti aploidi in entrambi i sessi (Fig. 8).

Le prime divisioni meiotiche compaiono già attorno al 3° mese di vita embrionale.

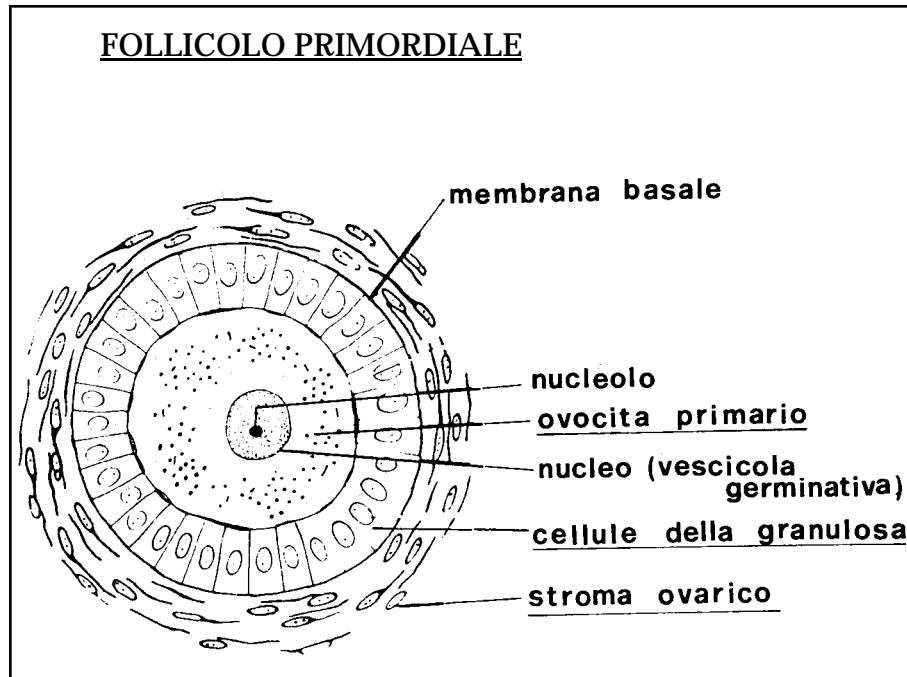
La meiosi procede fino allo stadio di "diplotene", quando si arresta per entrare in un lungo periodo di riposo; essa sarà infatti ripresa solo al momento dell'ovulazione, durante la vita fertile.



**Figura 8. Rappresentazione schematica del processo meiotico, in una situazione idealizzata che mostra solo 2 paia di cromosomi.**

Il meccanismo che provoca l'arresto della meiosi è ancora sconosciuto. Sembra comunque che sia legato alla comparsa, attorno al gamete (che prende, da questo momento, il nome di ovocita) di una lamina di cellule che originano in parte dalla "rete ovarii", in parte dall'epitelio celomatico: le cellule della granulosa. La mancanza di questo rivestimento provoca una precoce degenerazione dell'ovocita.

La nuova struttura che si forma, costituita da un ovocita detto "primario" di circa 70  $\mu$  di diametro, con un voluminoso nucleo (vescicola germinativa), circondato da uno strato di cellule appiattite (le cellule della granulosa) è il follicolo primordiale (fig. 9).



**Figura 9. Rappresentazione schematica di un follicolo primordiale con ovocita primario in cui la meiosi è arrestata allo stadio di diplotene.**

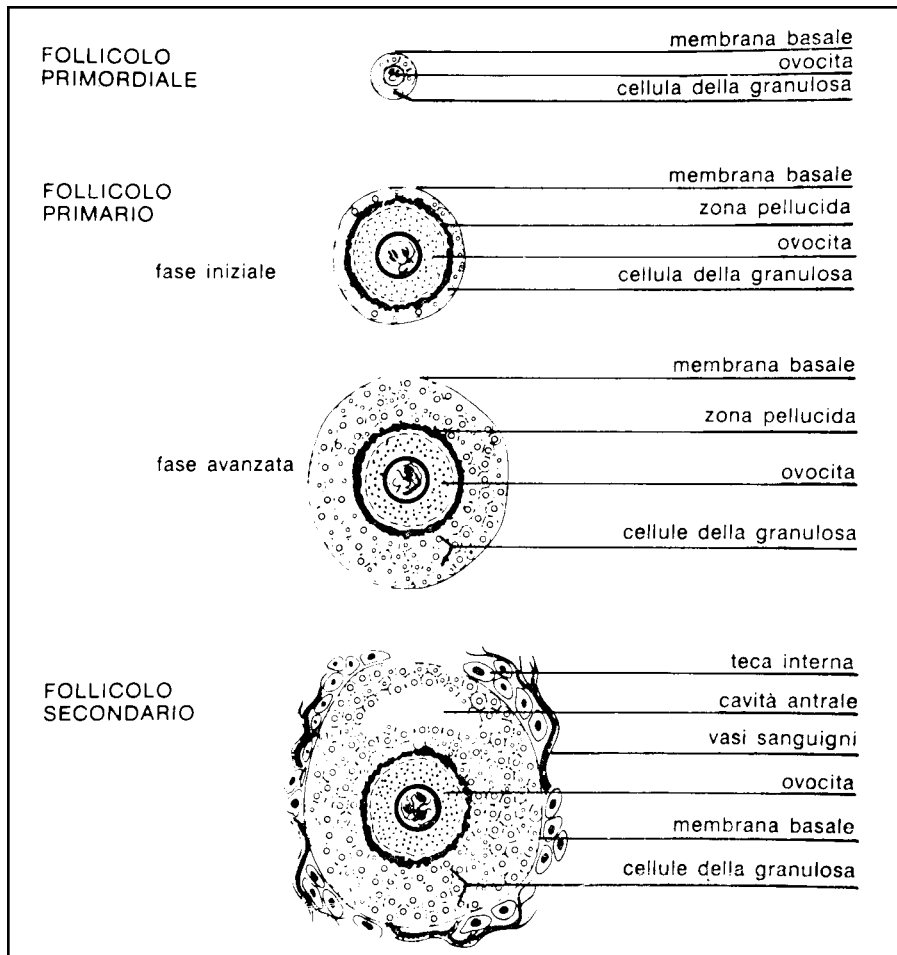
Essi cominciano a formarsi, abbiamo visto, verso il V mese di vita intra-uterina, e la loro formazione si completa prima dello scadere dei 9 mesi di gestazione.

I follicoli primordiali rappresentano il “pool” di follicoli quiescenti che popolano la corticale dell’ovaio; essi rimangono in questa situazione fino al momento in cui uno stimolo segnala la loro crescita.

#### b) Crescita e maturazione follicolare

L’età alla quale i primi follicoli primordiali abbandonano il loro stato di quiescenza ed iniziano la crescita è strettamente dipendente dalla specie.

Nell'uomo ciò avviene già durante la vita intrauterina: la prima ondata di follicoli in via di accrescimento compare attorno alla 25<sup>a</sup> settimana. L'accrescimento follicolare passa attraverso varie fasi, ciascuna delle quali è caratterizzata da particolari modificazioni morfologiche (fig. 10).



**Figura 10. Modificazioni morfologiche del follicolo nelle sue varie fasi di accrescimento.**

Le prime tappe sono rappresentate da:

- aumento del citoplasma dell'ovocita, che raggiunge un diametro di circa 100  $\mu$ ;
- proliferazione delle cellule della granulosa, che assumono contemporaneamente una forma cuboidale e o cilindrica, e si aggregano strettamente l'un l'altra attraverso la formazione di "gap-junctions", zone di contatto caratteristiche delle membrane cellulari che facilitano lo scambio intercellulare di ioni e di sostanze a basso peso molecolare (tipo AMPc);
- formazione della *zona pellucida*, uno strato ricco di glicoproteine, altamente permeabile, che circonda l'ovocita disponendosi in uno strato continuo tra esso e le cellule della granulosa. Alla sua formazione sembrano partecipare sia l'ovocita che la granulosa. Durante la deposizione di questa sostanza, si assiste ad una intensa attività di superficie sia nell'ovocita, che sviluppa numerosi microvilli atti ad aumentare l'area di esposizione all'ambiente esterno, sia nelle cellule della granulosa adiacenti, che sviluppano numerosi processi citoplasmatici che giungono a diretto contatto con la membrana dell'ovocita e sembrano penetrare entro di essa fino in prossimità del nucleo. Attraverso di essi, varie sostanze (lipidi, albumina, altre proteine...) vengono trasferite dalla granulosa all'ovocita, espressione di una alta cooperazione metabolica tra le due strutture;
- iniziale differenziazione, attorno al follicolo, delle cellule della teca, voluminosi elementi fusiformi o poliedrici, accolti in una trama connettivale ricca di capillari, con caratteristiche ultrastrutturali tipiche delle cellule steroidogenetiche. La teca rimane separata dalla granulosa da parte della membrana basale di Slaviansky, al cui livello la vascolarizzazione si interrompe, lasciando la granulosa priva di vasi. Attorno a questa zona (detta *teca interna*) lo stroma si organizza in strati concentrici di tessuto fibroso e muscolare, scarsamente vascolarizzato (la *teca esterna*);
- progressivo spostamento del follicolo dalla zona corticale verso gli strati profondi, più ricchi di vasi; esso può così disporre con maggior facilità di sostanze nutritive e di gas respiratori, ed è più facilmente aggredibile dagli stimoli extraovarici (LH - FSH).

Durante queste fasi di sviluppo, il follicolo è detto "primario" o preantrale.

La successiva fase di accrescimento comprende fondamentalmente la formazione dell'antra. Esso risulta dalla produzione, da parte della granulosa, di un liquido ricco di mucopolisaccaridi, il *liquido follicolare* —che inizialmente

si accumula negli spazi intercellulari, per poi fondersi in una unica cavità che diviene via via più grande con il procedere della maturazione. L'ovocita assume una posizione eccentrica nel follicolo, e rimane circondato da una massa di cellule della granulosa, il cumulo ooforo.

Le altre cellule della granulosa formano la parete del follicolo antrale, e sono dette nel loro insieme "granulosa parietale". Nel liquido follicolare si raccolgono, per diffusione, sostanze provenienti dal plasma e sostanze secrete localmente dal follicolo.

Essendo la granulosa un organo avascolare, direttamente esposto al liquido follicolare, è evidente l'importanza che la situazione ormonale intrafollicolare ha sul destino del follicolo stesso.

La teca prolifera, e diviene sempre più vascolarizzata. Questo è il follicolo "secondario", o "antrale", che raggiunge la sua massima espressione nel follicolo preovulatorio, le cui dimensioni variano da 17 a 25 mm di diametro.

Lo stimolo primario, responsabile dell'uscita di un follicolo dal pool di follicoli primordiali quiescenti e della prima spinta di accrescimento, non è conosciuto; non è neppure noto se sia un impulso spontaneo o mediato da fattori intrinseci ed estrinseci all'ovocita.

Numerosi studi hanno dimostrato che questo primo impulso di crescita è indipendente dalle gonadotropine e dagli estrogeni, ma ancora molto deve essere indagato a questo livello.

Una volta cominciata, la crescita follicolare si automantiene, assumendo un andamento a *poussée* in ogni momento, cioè un certo numero di follicoli primordiali (un numero che sembra essere funzione costante del numero di follicoli residui) abbandona lo stato di quiescenza ed inizia la sua crescita, e ciò si verifica in tutte le fasi della vita, indipendentemente dallo stato fisiologico del soggetto: durante la vita intrauterina, l'infanzia, la pubertà, durante la gravidanza e in tutti i giorni del ciclo mestruale di una donna fertile, in caso di ipofisectomia, fino al completo esaurimento del patrimonio follicolare delle ovaie.

Un'altra importante caratteristica dell'accrescimento follicolare è la sua irreversibilità: una volta che una unità follicolare inizia la crescita, questa non si arresta più, ed il suo destino è inevitabilmente o l'ovulazione o l'atresia.

Durante le varie fasi di differenziazione morfologica prima descritte, le varie



strutture del follicolo subiscono modificazioni biochimiche e funzionali che le rendono sensibili agli stimoli intra ed extraovarici: gonadotropine, steroidi; il milieu ormonale a cui un follicolo è esposto di momento in momento è quindi responsabile delle sue successive possibilità evolutive.

Perché un follicolo vada incontro ad ovulazione è necessario che porti a completamento la sua maturazione attraverso tutte le fasi descritte, e ciò si verifica solo quando i centri superiori deputati alla regolazione del ciclo riproduttivo (SNC-ipotalamo-ipofisi) hanno raggiunto la maturità.

Tutti i follicoli che iniziano a crescere prima di questo momento sono destinati ad andare incontro a processi degenerativi, che possono insorgere a vari stadi di maturazione più o meno avanzati.

Ciò spiega la grande perdita di follicoli dalla vita intrauterina (momento in cui inizia la crescita) al menarca (fig. 11).

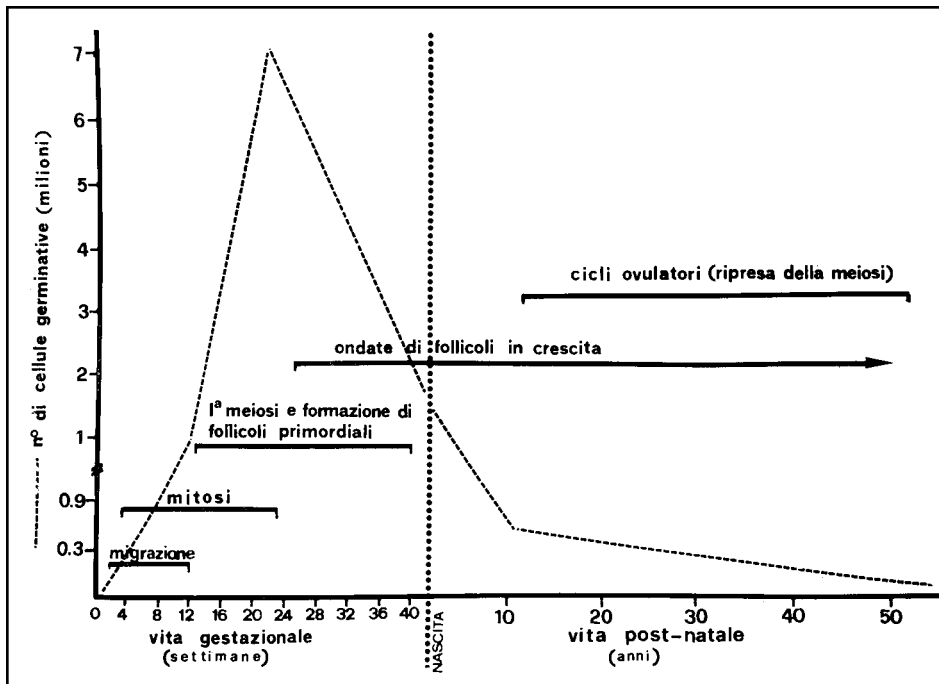


Figura 11. Numero di follicoli presenti nelle ovaie in relazione alle varie fasi della vita (vedi testo).

Alla nascita il numero di follicoli primordiali è già ridotto a circa 1 o 2 milioni, alla pubertà a circa 500.000.

Tra quelli presenti alla pubertà, quando si instaurano i cicli ovulatori, ci sono quelli destinati ad ovulare, ma solo 500 raggiungono lo stadio finale di maturazione ed ovulano (1 per ciclo); gli altri continuano ad andare incontro ad atresia.

All'insorgere della menopausa, i follicoli residui sono circa 5000; più del 99,9% dei follicoli degenera senza permettere la liberazione del gamete.

Questo processo di atresia, che sembra essere dominante durante tutta la vita, ha significati ben precisi: innanzitutto determina l'eliminazione della maggior parte delle cellule germinali, regolando così la capacità riproduttiva delle varie specie; inoltre, prima di diventare atresici, i follicoli partecipano alla steroidogenesi ovarica, favorendo quindi anche la maturazione iniziale del follicolo che poi ovulerà; infine, le cellule tecali vanno a formare il tessuto interstiziale, aumentando il substrato disponibile per la steroidogenesi.

### c) Il ciclo mestruale

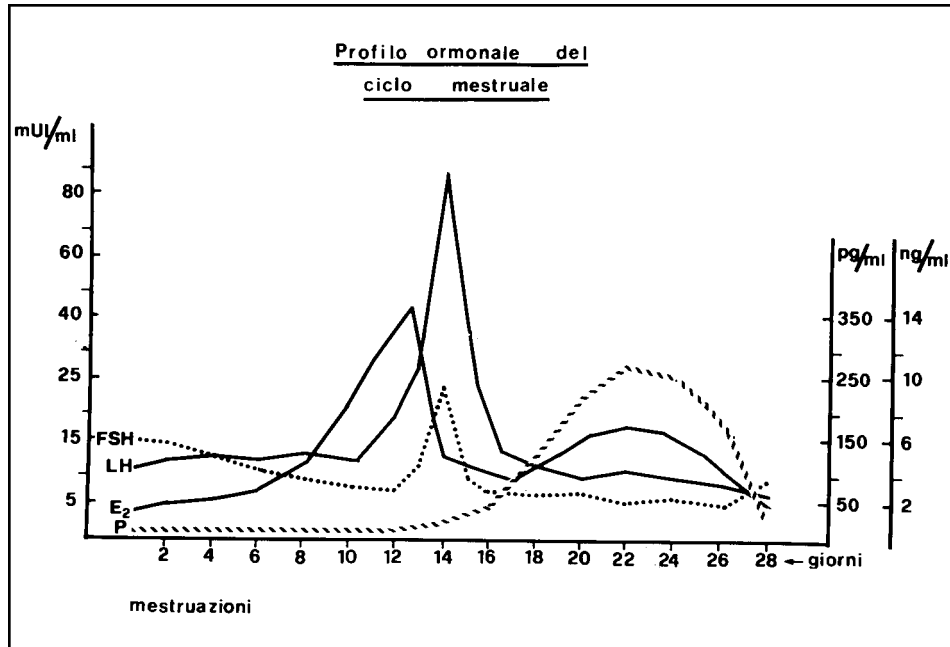
Il ciclo mestruale di una donna in età fertile può essere diviso in 3 parti:

- fase follicolare, (dal 1° giorno della mestruazione all'ovulazione)
- ovulazione
- fase luteale, (dall'ovulazione alla mestruazione successiva)  
che, nel loro insieme, coprono un periodo di circa 28 giorni.

Nella fig. 12 è rappresentato il profilo ormonale di un ciclo normovulatorio relativo alle gonadotropine ipofisarie (LH ed FSH) e agli steroidi ovarici più rappresentativi (estradiolo e progesterone).

L'evento biologico culminante di questa dinamica incretoria è, come già sottolineato, l'ovulazione di un ovocita fertilizzabile.

Nella specie umana, in genere, ad ogni ciclo un unico follicolo giunge a completa maturazione ed ovula.



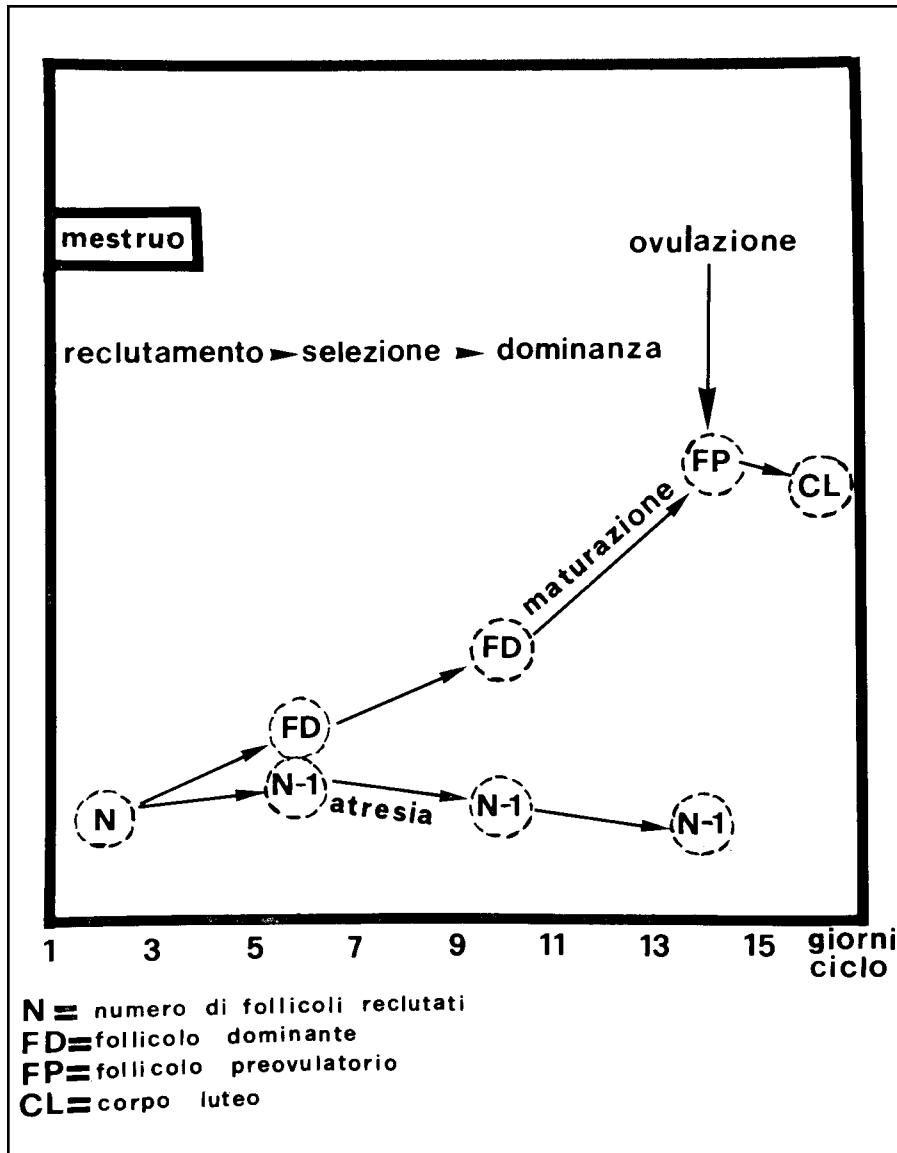
**Figura 12. Concentrazioni plasmatiche delle gonadotropine (LH ed FSH), dell'estradiolo (E<sub>2</sub>) e del progesterone (P) nelle varie fasi del ciclo mestruale.**

L'ovulazione è il risultato di una serie di processi che si susseguono nella fase follicolare, e comprendono: (fig. 13)

- il reclutamento
- la selezione
- la dominanza.

All'inizio di ogni ciclo, o meglio dopo il fallimento riproduttivo del ciclo precedente (di cui le mestruazioni sono l'epifenomeno), circa 20 follicoli vengono reclutati, tra quelli non atresici in via di accrescimento, per iniziare un nuovo ciclo.

L'evento ormonale più importante di questo periodo è un aumento dell'FSH, come conseguenza della regressione funzionale del corpo luteo e, quindi della rimozione del feed-back negativo esercitato dagli steroidi luteali a livello ipotalamo-ipofisario.



**Figura 13.** Rappresentazione schematica degli eventi che si susseguono a livello ovarico durante la fase follicolare.

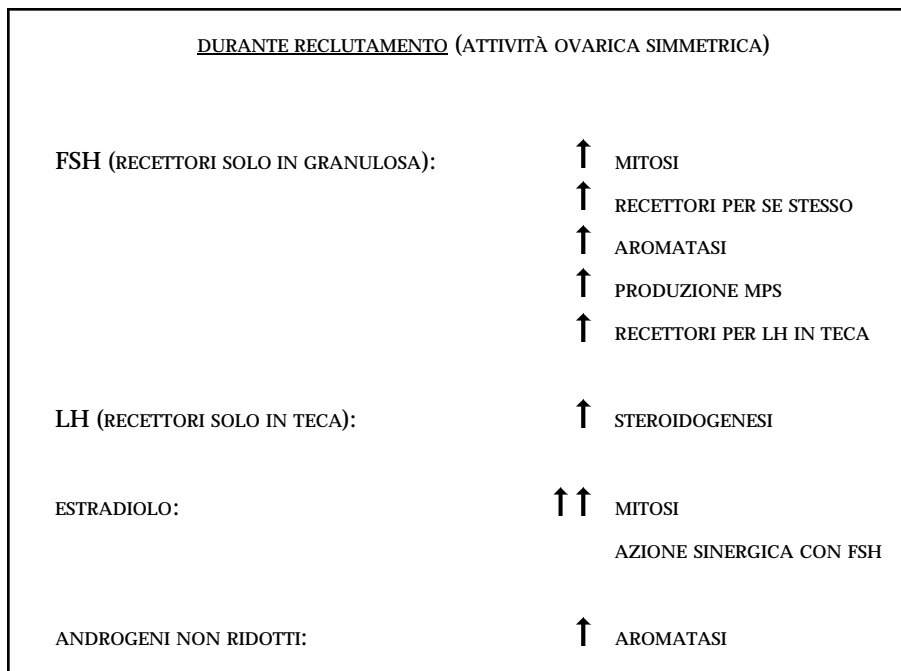
Questo incremento interciclico dell'FSH è comunemente considerato essere l'impulso necessario per il reclutamento della nuova ondata di follicoli, anche se esistono ancora alcuni dubbi in proposito.

Durante questo periodo, che copre i primi 5-6 giorni del ciclo, l'attività ovarica è simmetrica: i follicoli vengono reclutati in entrambe le ovaie e subiscono le stesse modificazioni biologiche e morfologiche. Se preleviamo sangue refluo dalle ovaie in questa fase, vedremo che ciascun ovaio partecipa in ugual misura alla steroidogenesi.

#### Azione delle gonadotropine su questi follicoli - (Tab. I)

L'FSH, i cui recettori sono presenti nelle cellule della granulosa, induce:

- la sintesi dell'aromatasi, l'enzima che catalizza la conversione degli androgeni in estrogeni;
- l'aumento dei suoi stessi recettori;



**Tabella 1. Schema del meccanismo di azione delle gonadotropine e degli steroidi a livello follicolare durante il «reclutamento».**

- la sintesi di mucopolisaccaridi (MPS) costituenti fondamentali del liquido follicolare;
- l'aumento dei recettori per l'LH nella teca;
- la sintesi dell'*inibina*, una sostanza proteica ad alto peso molecolare, che esercita un'azione inibente, a livello ipofisario, sull'increzione dell'FSH;
- la sintesi della HAEBP (high affinity estrogens binding protein), una proteina con alta affinità di legame per gli estrogeni capace di mantenere, a livello intrafollicolare, alte concentrazioni di estrogeni.

L'LH, i cui recettori sono presenti in questa fase solo nelle cellule tecali, ha fondamentalmente una funzione di stimolo alla steroidogenesi da parte delle cellule tecali.

Queste cellule sintetizzano, a partire dall'acetato o dal colesterolo circolante, *androgeni* che, diffondendo nella granulosa, vengono aromatizzati ad *estrogeni*, ed, in minor misura, estrogeni che entrano direttamente in circolo.

Il risultato della cooperazione teca-granulosa, secondo la teoria delle due cellule prima descritta, è un aumento, sia a livello intrafollicolare che periferico, degli estrogeni, che rappresentano il vero fattore di crescita del follicolo in quanto stimolano attivamente la duplicazione del DNA e la moltiplicazione delle cellule.

Gli estrogeni esercitano inoltre un'azione sinergica con l'FSH, soprattutto per quanto riguarda l'induzione dei recettori per l'LH e l'FSH.

L'azione sequenziale e coordinata dell'LH, FSH ed estrogeni, produce quindi sul follicolo modificazioni morfofunzionali rappresentate dall'aumento delle dimensioni (sia per la proliferazione della granulosa che per accumulo di liquido) e dall'aumento della steroidogenesi.

A sua volta, l'attività ovarica è responsabile delle modificazioni del profilo ormonale periferico che si verificano in questa fase: aumento lento ma progressivo dell'estradiolo e diminuzione dell'FSH (con inversione del rapporto FSH/LH) per un meccanismo di feed-back negativo mediato dai crescenti livelli di steroidi e, probabilmente, di *inibina*.

Verso il 5°-7° giorno del ciclo, tra questi follicoli in crescita, uno solo viene scelto per andare incontro a completa maturazione: questo è detto processo di selezione, il cui meccanismo responsabile non è assolutamente noto. Sicuramente non è fenomeno lasciato al caso in quanto è caratteristico della specie e molto esatto.

Una volta avvenuta la selezione, il follicolo mantiene la sua dominanza sugli altri, fino alla ovulazione; durante questo periodo assume il nome di follicolo dominante e, nella imminente fase ovulatoria, di follicolo preovulatorio.

Il destino degli altri follicoli è l'atresia.

Varie ipotesi sono state avanzate per spiegare il mantenimento della dominanza, ma nessuna è supportata da chiare prove sperimentali. Accenniamone alcune:

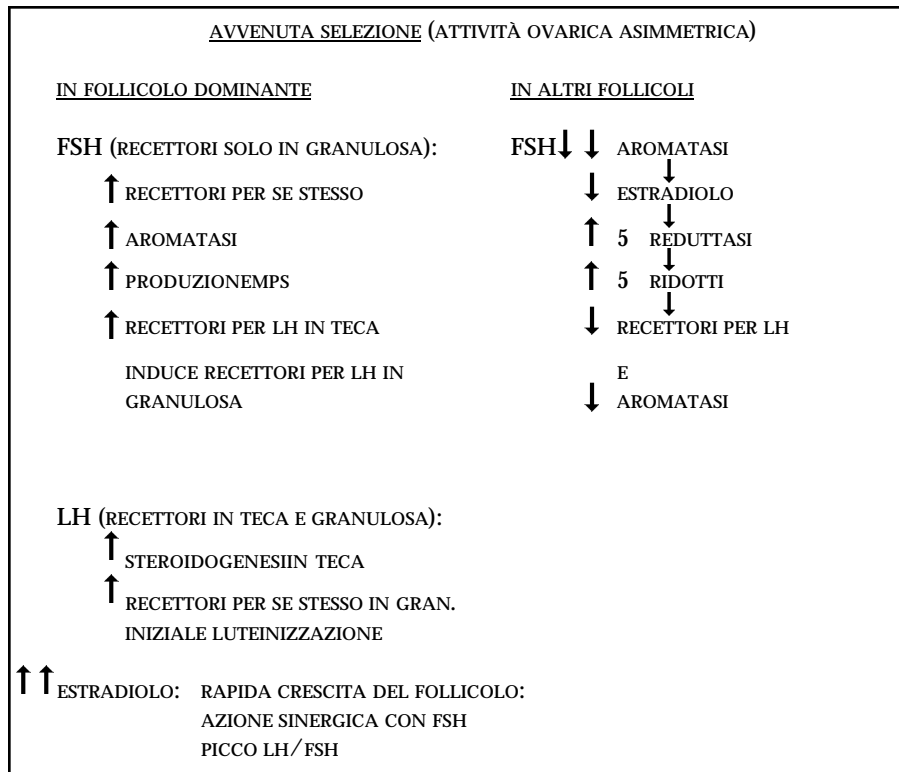
- una maggiore vascolarizzazione del follicolo selezionato, che ne permette una maggiore esposizione alle gonadotropine ed alle sostanze energetiche in genere;
- un'azione attiva da parte del follicolo dominante sugli altri follicoli tramite la produzione di sostanze inibenti la attività aromatasica;
- la diminuzione dell'FSH nella fase follicolare media che, se da un lato non disturba il follicolo dominante il quale, progredendo nella sua maturazione, sembra divenire sempre meno dipendente dall'FSH, dall'altra è cruciale per i follicoli meno maturi che necessitano ancora di alti livelli di FSH.

#### **Eventi nel follicolo dominante - (Tab. II)**

L'FSH mantiene la stessa attività urecedentemente descritta, ma in più, esso induce la sintesi di recettori per l'LH nelle cellule della granulosa. Questi recettori compaiono in maggior quantità nella granulosa parietale rispetto alle cellule del cumulo, differenziazione topografica con un significato ben preciso, che descriveremo in seguito.

L'LE continua a svolgere un'azione steroidogenetica a livello tecale ed aumenta i suoi stessi recettori nella granulosa. I recettori per l'LII nella granulosa aumentano così progressivamente in relazione alla maturazione del follicolo e ciò rappresenta l'evento fondamentale per la successiva luteinizzazione del follicolo con formazione di un corpo luteo normofunzionante.

Il follicolo dominante cresce rapidamente in dimensioni, soprattutto nei suoi ultimi 4-5 giorni di vita e produce quantità sempre maggiori di estrogeni: la curva dell'estradiolo plasmatico subisce infatti un netto incremento, strettamente proporzionale alla progressiva maturazione del follicolo.



**Tabella 2. Schema del meccanismo di azione delle gonadotropine e degli steroidi nel follicolo selezionato (destinato a ovulare) e negli altri follicoli destinati alla atresia.**

Se in questo periodo preleviamo sangue dalle vene ovariche, troveremo una netta asimmetria: per oltre il 900/o l'estradiolo plasmatico deriva dall'ovaio che contiene il follicolo dominante.

Negli altri follicoli, il decremento dei livelli dell'FSH che si osserva nella fase follicolare media produce una riduzione dell'attività aromatasica e quindi una diminuzione del contenuto intrafollicolare di estrogeni. Aumenta invece la attività 5 - reduttasica, con produzione di composti 5 - ridotti (DHT) che a loro volta esercitano un'azione inibente sull'aromatasi.

Il risultato è l'atresia del follicolo che morfologicamente si esprime con iniziale picnosi delle cellule della granulosa, loro graduale scomparsa, ipertrofia della teca, collasso della cavità antrale, dissoluzione dell'ovocita.



### Follicolo preovulatorio ed ovulazione

Il follicolo preovulatorio è la massima espressione della maturazione follicolare, pronta a subire le ultime modificazioni che porteranno alla sua deiscenza (fig. 14).

Le crescenti concentrazioni di estrogeni circolanti (picco dell'estradiolo) prodotti dal follicolo preovulatorio, inducono, attraverso un meccanismo di feed-back positivo sul sistema ipotalamo-ipofisario, il picco delle gonadotro-

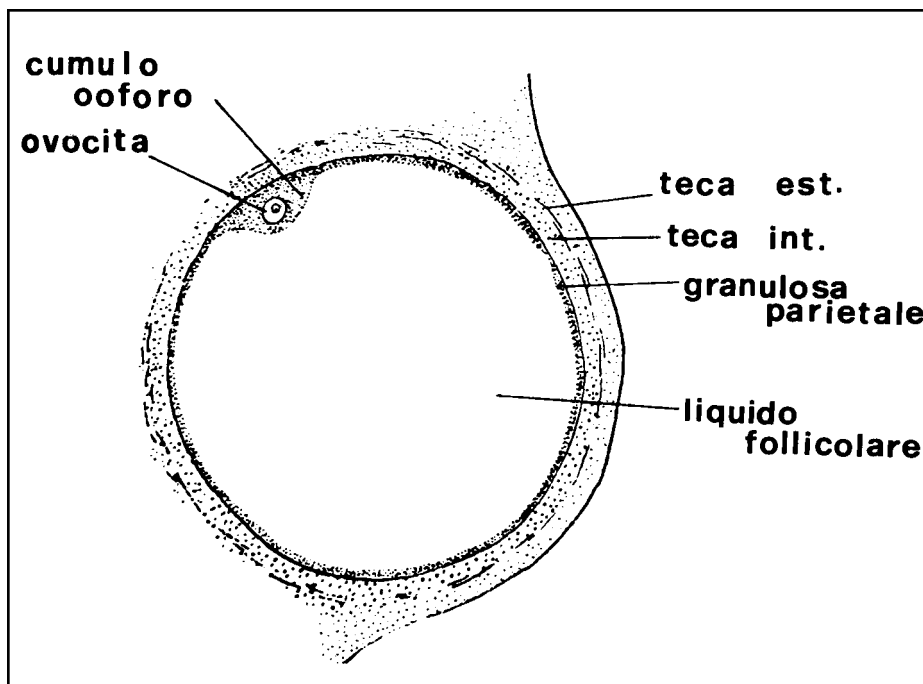


Figura 14. Follicolo ovarico maturo prima della deiscenza.

pine, l'evento ormonale che provoca cambiamenti drammatici nella organizzazione del follicolo ed in ultima istanza, dopo circa 30 ore, l'ovulazione (fig. 15).

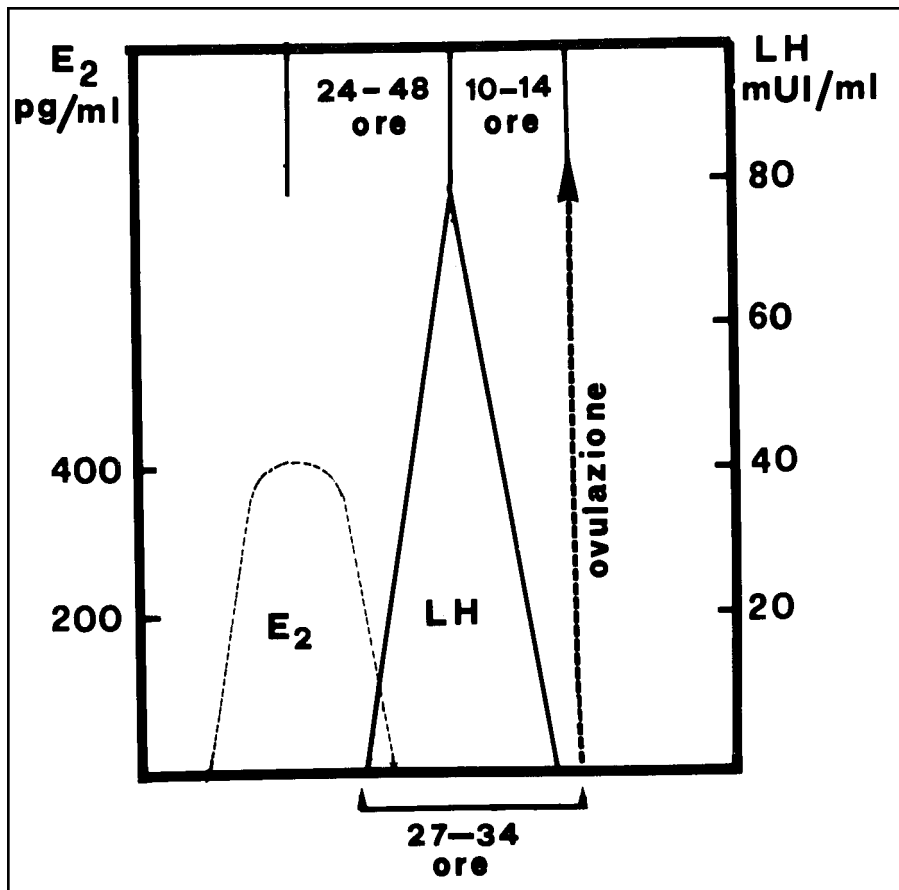
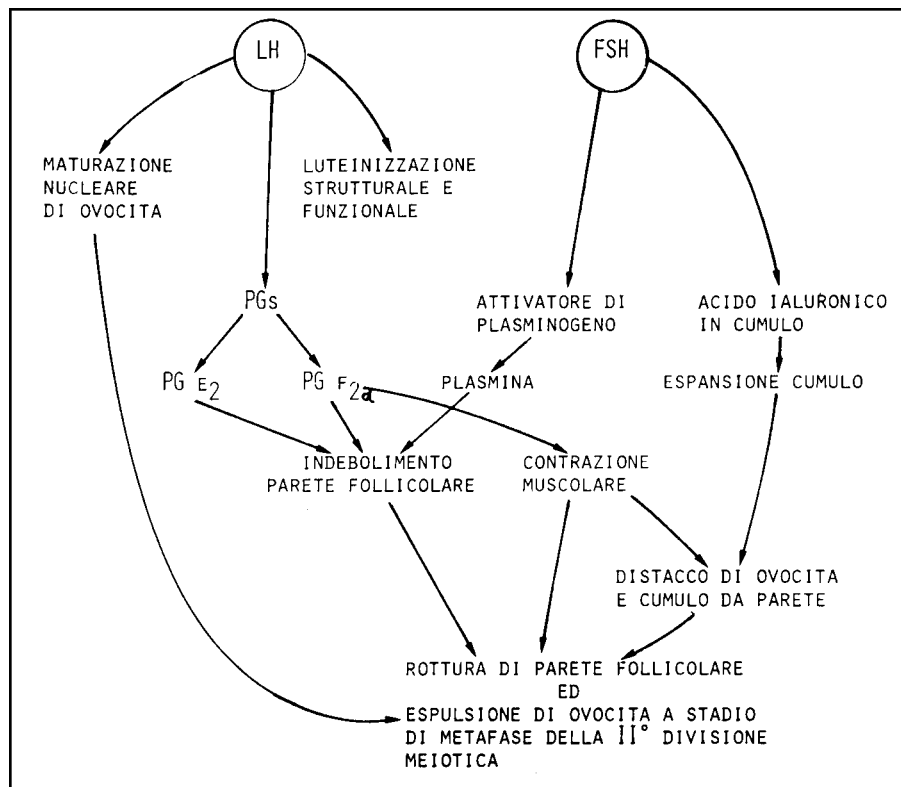


Figura 15. Relazione temporale tra picco dell'estradiolo (E<sub>2</sub>), picco dell'LH ed ovulazione.

In particolare: (fig. 16) l'LH, i cui recettori sono presenti in massima parte nella granulosa parietale, provoca:

- la iniziale luteinizzazione strutturale e funzionale della granulosa: arresto delle mitosi, aumento delle dimensioni cellulari con riduzione del rapporto nucleo/citoplasma, aumento di granuli e vacuoli lipidici nel citoplasma, aumento cospicuo del reticolo endoplasmatico liscio. Tutto ciò è indice della trasformazione da cellule fondamentalmente proteina-produttrici con intensa attività mitotica, in cellule steroidogenetiche, con una durata di vita ben definita. La via steroidogenetica scelta da queste cellule è la via  $\Delta^4$ , con prevalente produzione di progesterone utilizzando preferenzialmente colesterolo come substrato;
- la ripresa della meiosi da parte dell'ovocita che si manifesta con la dissoluzione della vescicola germinativa e con la espulsione del 1° globulo po-



**Figura 16. Meccanismi attraverso cui le gonadotropine (LH ed FSH) portano all'ovulazione.**

lare. La meiosi si arresta, ancora una volta allo stadio di "metafase", e sarà completata solo in caso di fecondazione da parte del gamete maschile;

- sintesi di prostaglandine (PGF<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>) che inducono la contrazione delle fibre muscolari lisce della teca esterna e l'indebolimento della parete follicolare attraverso la produzione di collagenasi ed altri enzimi litici che digeriscono la parete del follicolo.

L'FSH, i cui recettori sono rimasti soprattutto nelle cellule del cumulo, produce, a questo livello, la sintesi di acido ialuronico che, depositandosi negli spazi intercellulari, espande il cumulo facendogli assumere una consistenza mucinosa.

L'espansione del cumulo, in cooperazione con le contrazioni muscolari, sembra facilitare il suo distacco dalla parete follicolare, così che può galleggiare libero nel liquido follicolare ed essere più facilmente espulso attraverso la breccia ovulatoria (stigma). La consistenza mucinosa, oltre ad un'azione protettiva nei confronti dell'ovocita, ne rende più facile il pick-up da parte delle fimbrie tubariche.

L'FSH induce inoltre la sintesi di un attivatore del plasminogeno, che si trasforma così in plasmina, una proteasi che contribuisce ulteriormente all'indebolimento della parete follicolare.

Questi meccanismi (e probabilmente altri non ancora conosciuti) portano alla rottura del follicolo e all'espulsione dell'ovocita, circondato dal suo cumulo, che diviene così disponibile per la fecondazione.

### Fase luteale

Dopo la rottura del follicolo, le cellule della granulosa che hanno già iniziato la loro luteinizzazione in coincidenza del picco dell'LH, assumono un aspetto vacuolizzato, associato con l'accumulo di un pigmento giallo, la luteina, da cui prende nome la nuova unità anatomica: il corpo luteo.

Durante i primi 3 giorni dopo l'ovulazione, le cellule luteiniche della granulosa si ipertrofizzano, la teca si fa via via più sottile e si dispone in cordoni di cellule alla periferia del corpo luteo o nei setti interposti alle cellule della granulosa. Contemporaneamente i capillari tecali oltrepassano la membrana di Sloviansky e penetrano nella lamina granulosa, raggiungendo la cavità antrale e riempiendola di sangue. La vascolarizzazione diviene via via più organizzata e raggiunge il suo massimo sviluppo verso l'8°-9° giorno dopo l'ovulazione, in concomitanza col picco del progesterone e dell'estradiolo.

La principale attività funzionale del corpo luteo è la sintesi di steroidi, in particolare il *progesterone*, prodotto essenzialmente dalle cellule luteiniche

della granulosa, e l'estradiolo, prodotto a livello delle cellule tecali che si raccolgono in grappolo alla periferia (ghiandola interstiziale). E' l'azione combinata di questi steroidi che produce, a livello endometriale, le trasformazioni indispensabili per un eventuale impianto dell'embrione.

Durante la fase luteale, le gonadotropine sono mantenute a bassi livelli per un effetto di feed-back negativo da parte degli steroidi ovarici sui centri superiori.

Una normale funzione luteale è il risultato di un buon sviluppo follicolare: l'accumulo dei recettori per l'LH (indotto essenzialmente dall'FSH durante la fase follicolare) è il fattore fondamentale che predetermina l'estensione della luteinizzazione e la conseguente capacità funzionale del corpo luteo. La soppressione dell'FSH durante la fase follicolare è associata infatti con bassi livelli di progesterone ed estradiolo nella fase luteale.

Anche la vascolarizzazione è un fattore importante in quanto è essenziale per il trasporto, alle cellule luteali, dell'LDL - colesterolo, substrato per la steroidogenesi.

Il mantenimento del corpo luteo dipende dalla secrezione dell'LH. Studi su donne ipofisectomizzate hanno chiaramente dimostrato che la normale funzione luteale richiede la continua presenza, se pur minima, di LH.

Anche la prolattina sembra ricoprire, nella specie umana, un ruolo importante nella steroidogenesi del corpo luteo.

Il meccanismo di questo suo effetto luteotropico è ancora argomento molto controverso; essa sembra agire nella catena della steroidogenesi favorendo la formazione di pregnenolone (P5) e di essere capace di indurre la formazione ed il mantenimento dei recettori per l'LH.

Durante la fase luteale la crescita dei follicoli oltre un certo stadio è inibita, probabilmente attraverso un'azione di inattivazione, mediata dal progesterone, di recettori per gli estrogeni.

Alla fine della fase luteale solo i follicoli di diametro inferiore a 4 mm non presentano segni di degenerazione, e solo tra questi saranno reclutati i follicoli per dare inizio al nuovo ciclo. I follicoli di dimensioni maggiori, e quindi ad un più avanzato grado di maturazione, sono tutti atresici.

In un ciclo normale, la durata della fase luteale è di circa 14 — 2 giorni; il progesterone e l'estradiolo plasmatici crescono gradualmente dopo l'ovulazione e raggiungono i massimi livelli attorno all'8' - 9' giorno della fase luteale, dopo di che, se non si instaura una gravidanza, inizia il loro declino.

Circa 9-11 giorni dopo l'ovulazione, il corpo luteo inizia infatti un processo di degenerazione, — "la luteolisi" — il cui meccanismo di base non è ancora

stato delineato con precisione. Da studi recenti, sembra che l'estradiolo giochi un ruolo fondamentale attraverso la induzione della sintesi di  $PGF_2$ ; la concentrazione di questi composti aumenta infatti in maniera significativa nel corpo luteo in via di degenerazione.

L'effetto luteolitico delle  $PGF_2$  sarebbe esercitato a due livelli: (fig. 17)

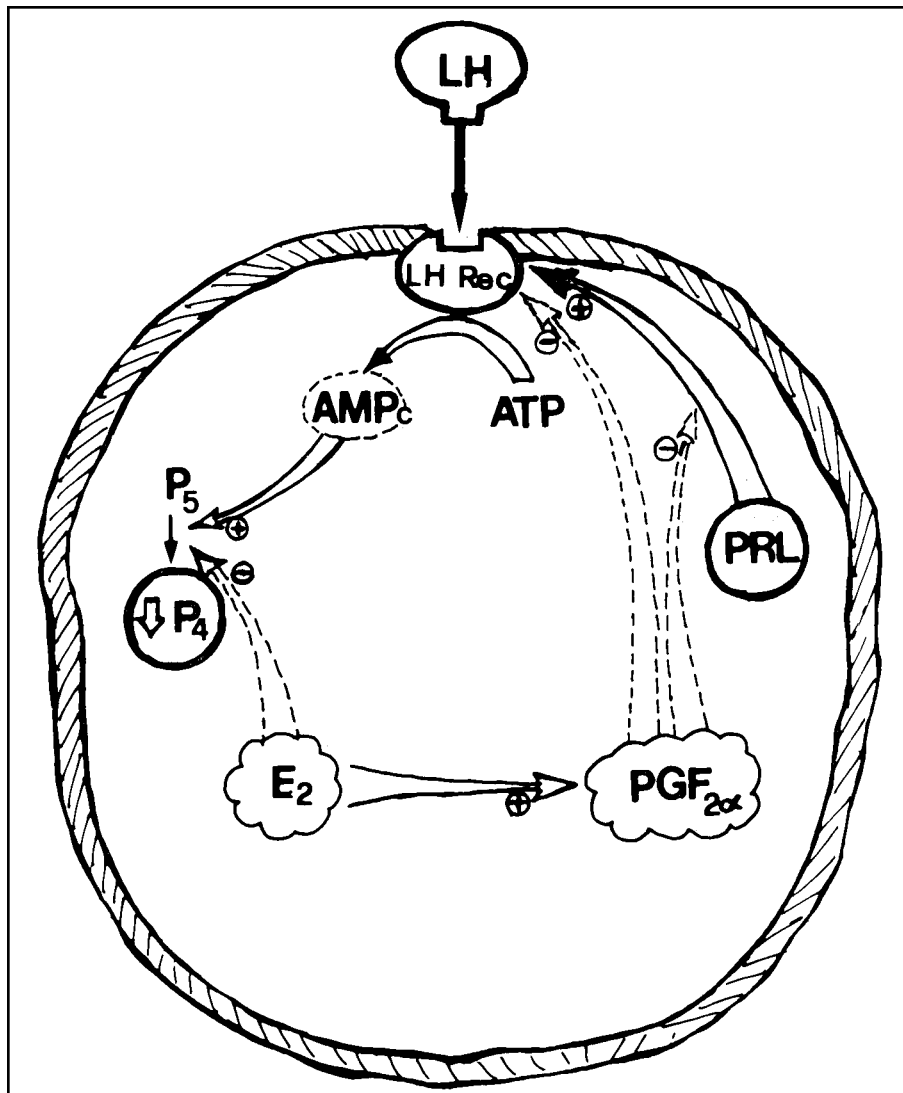


Figura 17. Meccanismo della luteolisi (linee continue: azione stimolante - linee tratteggiate: azione inibente).

- inibizione dell'accumulo di AMP<sub>C</sub> LH - dipendente;
- blocco della captazione di LH da parte delle cellule luteiniche e successiva perdita dei recettori stessi.

Il risultato è il declino della steroidogenesi luteale.

L'aumento interciclico dell'FSH, dovuto alla rimozione del feed-back negativo per diminuzione dei livelli circolanti di progesterone ed estradiolo, è l'impulso che determina la crescita di una nuova ondata di follicoli e la ripresa quindi di un nuovo ciclo.

La degenerazione del corpo luteo è un processo inevitabile se la gravidanza non interviene; se questa si instaura, la sopravvivenza del corpo luteo è prolungata dall'emergenza di un nuovo stimolo, l'HCG prodotto dall'embrione che ne previene la regressione, mantenendo vitale la steroidogenesi fino alla 9<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> settimana di gestazione, quando si instaura la steroidogenesi placentare.

## Bibliografia

1. R.S. Scott, H.G. Burger "Mechanism of Action of Inhibin" - Biol. Reprod. 24: 541, 1981.
2. J.J. Peluso, R.W. Steiger: "Role of FSH in regulating granulosa cell division and follicular atresia in rats" - J. Reprod. Fert. 54: 275, 1978.
3. J. Eppig: "FSH stimulates hyaluronate acid synthesis by oocyte cumulus cell complex from mouse preovulatory follicles" Nature, 281: 483, 1979.
4. M.C. Rao, J.S. Richards et al.: "Regulation of gonadotropin receptors by LH in granulosa cells" - Endocrinology, 101: 512, 1977.
5. M. Koering, A. Goodman et al.: "Granulosa cell pyknosis in the dominant follicle of monkeys" - Fert. Steril, 37: 837, 1982.
6. K.Mc. Natty, A. Makris et al.: "Effects of LH on steroidogenesis by theca tissue from human ovarian follicles in vitro" - Steroids, 36: 53, 1980.
7. J. Tesarik, M. Dvorak: "Human cumulus oophorus preovulatory development" - J. Ultrastructure Research, 78: 60, 1982.
8. H.R. Lindner, A. Amsterdam et al.: "Intraovarian factors in ovulation: determinants of follicular response to gonadotropins" - J. Reprod. Fert. 51: 215, 1977.
9. G. Ross, M. Lipsett et al.: "Hormonal correlates of normal and abnormal follicle growth after puberty in humans and other primates" - Clin. Endocrinol. Metab., 7: 561, 1978.
10. T.G. Baker, W. Sumo: "Development of the ovary and oogenesis" - Clin. Obstet. Gynaecol., 3: 3, 1976.
11. M. Fritz, L. Speroff: "The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanism" - Fert. Steril, 38: 509, 1982.



12. J. Richards: "Maturation of ovarian follicles: action and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differentiation" - *Physiological Reviews*, 60: 51, 1980.
13. AR. Aedo, P.H. Pederson: "Ovarian steroid secretion in normally menstruating women" - *Acta Endocrinol.*, 95: 212, 1980.
14. M. Vernon, D.T. Dierschke et al.: "Ovarian aromatase activity in granulosa and theca cells of Rhesus Monkeys" - *Biol. Reprod.*, 28: 342, 1983.
15. G. Hodgen: "The dominant ovarian follicle" - *Fert. Steril.* 38: 281, 1982.
16. K. Me. Natty, A. Makris et al.: "The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, thecal tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*: 49: 687, 1979.
17. G. Di Zerega, W.E. Nixon et al.: "Intercycle serum FSH elevation significance in recruitment and selection of the dominant follicle and assessment of corpus luteum function" - *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 1046, 1980.
18. C.P. Channing, F.W. Schaerfetal: "Ovarian follicular and luteal physiology" - *Reproductive Physiology.*, 22: 117, 1980.

## **Libri**

“Endocrine physiopathology of the ovary” - Torzini, Reeves, Pineda.  
Elsevier/North - Holland Biomedical Press, 1980.

“Conception in the human” - R.G. Edwards, Academic Press, 1980.

“Dynamics of ovarian function” N. Schwartz, M. Dunn. Raven Press. 1981.

“Fisiologia della riproduzione femminile” - R. Forleo, c. Sbiroli, V. Di Tondo.  
Ed. Gelmini, 1982.

“Gynecologic Endocrinology” - J. Givens - Year Book Medical Publishers  
Inc. 1977.

“Ovarian follicular development and function” - A.R. Midgley, W. Sadler.  
Raven Press, 1979.

“Asse ipotalamo-ipofisi-ovaio” - M. Massobrio, M. Ardizzoja, C. Benedetto.  
Monduzzi Editore, 1983.

W.M. Pardrige: “Transport of protein-bound hormones into tissue in vivo” -  
Endocrine Reviews, 2: 103, 1981.

## **Indice**

Editoriale .....	pag. 3
Introduzione.....	pag. 5
Cenni di anatomia .....	» 6
Funzione steroidogenetica .....	» 10
Funzione riproduttiva.....	» 24
Bibliografia .....	» 48
Libri .....	» 50
Indice .....	» 51

# Caleidoscopio

*Italiano*

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.**

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 2, numero 8

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Commerciale**

Alessandra Pater

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Giovanna Nieddu

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite<sup>®</sup>, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Terza ristampa: Novembre 1984  
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e  
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento  
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano