

Εμβρυολογία

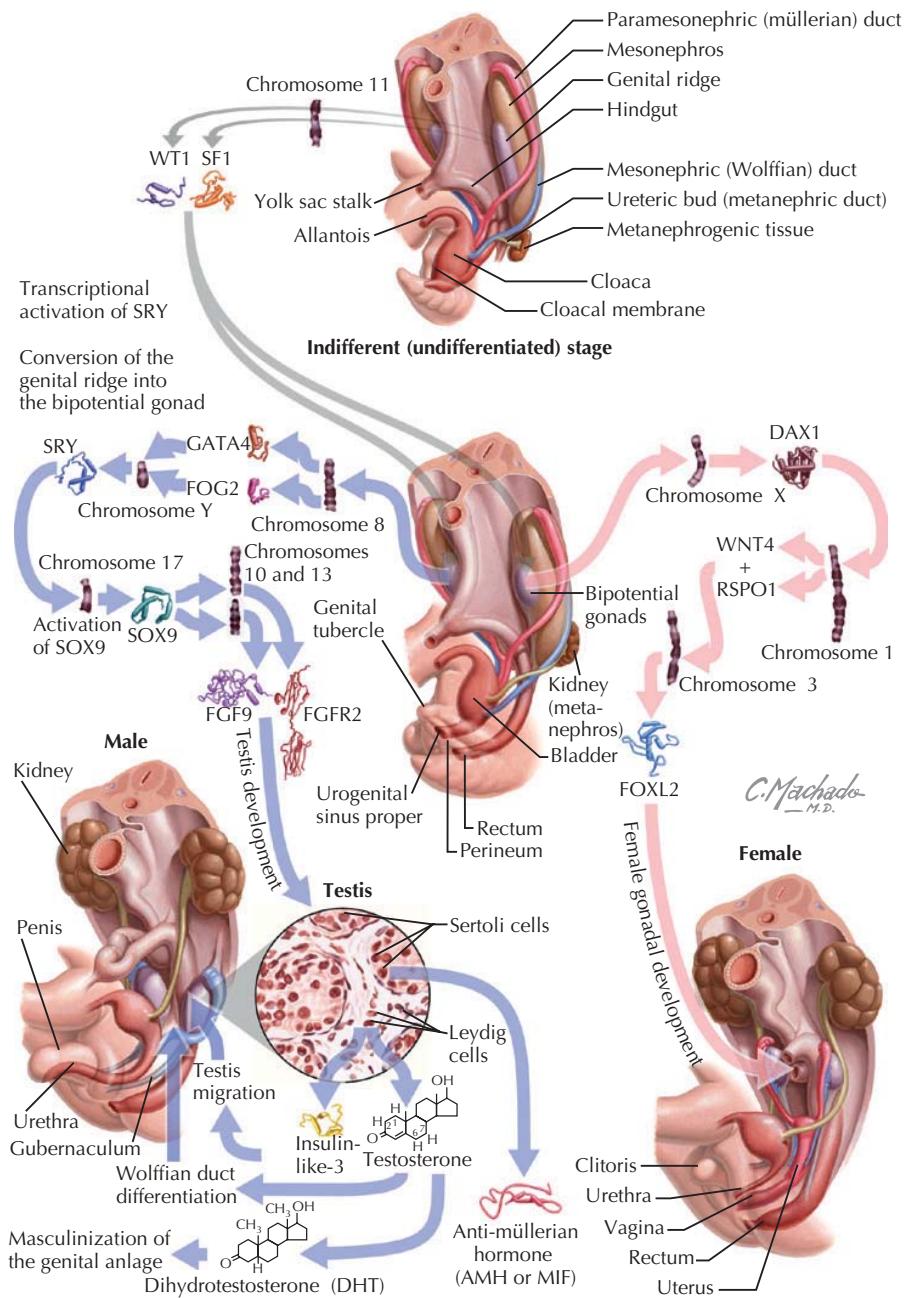
- 1 Διαφοροποίηση του φύλου
- 2 Διάπλαση του ανώτερου γεννητικού συστήματος
- 3 Διάπλαση του κατώτερου γεννητικού συστήματος
- 4 Διάπλαση του μαστού



Διαφοροποίηση του Φύλου

Το γενετικό φύλο καθορίζεται από το συνδυασμό και τη λειτουργία των φυλετικών χρωμοσωμάτων (X και Y), που είναι παρόντα από την ώρα της σύλληψης. Το χρωμόσωμα Y, που φέρει ειδικά γονίδια είναι απα-

ραίτητο για την ανάπτυξη των όρχεων. Οι όρχεις είναι υπεύθυνοι για την οργάνωση του φυλετικού συστήματος στη μορφή του άρρενος και για την καταστολή του παραμεσονεφρικού συστήματος του



Εικόνα 1-1 Γενετική και βιολογία της πρώιμης διάπλασης του γεννητικού συστήματος.

(Müller), που είναι υπεύθυνο για τις ανατομικές δομές του θήλεος. Εάν απουσιάζει το χρωμόσωμα Y ή ειδικά γονίδια ή μία λειτουργική γονάδα, τότε η ανάπτυξη θα είναι αυτή του θήλεος, Η γενική φαινοτυπική ανάπτυξη του θήλεος θεωρείται ως ένα προκαθορισμένο γεγονός, αν και αναδύονται νεότερα δεδομένα που δείχνουν ότι πρόκειται για μία πιο σύνθετη διαδικασία.

Τα γονίδια της φυλετικής διαφοροποίησης εντοπίζονται στο χρωμόσωμα Y, το σημαντικότερο από τα οποία είναι το γονίδιο SRY, το οποίο επίσης λέγεται και καθοριστικός παράγοντας του όρχεος. Το γονίδιο SRY βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος Y και επηρεάζει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli, την ανάπτυξη της μεσονεφρικής ακρολοφίας και την ανάπτυξη της αρχιτεκτονικής της γονάδος του άρρενος, στην οποία συμπεριλαμβάνονται τα αιμοφόρα αγγεία και άλλες δομές των όρχεων. Διάφορα άλλα γονίδια σε άλλα χρωμοσώματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται αυτό που εκφράζει τον στεροειδογενετικό παράγοντα 1, το WT1, και το DAX1, είναι επίσης υπεύθυνα για τη φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πολλαπλές μεταλλάξεις του γονιδίου SRY και όλες σχετίζονται με αναστροφή του φύλου (φαινότυπο θήλεος).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, γονίδια με άλλη εντόπιση είναι επίσης σημαντικά για την πλήρη διαφοροποίηση του άρρενος. Το DAX1, ένας ορμονικός υποδοχέας στον πυρήνα του κυττάρου, μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα του SRY κατά τη διάπλαση, καταστέλλοντας γονίδια που επάγονται από το SRY, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες θα προκαλούσαν τη διαφοροποίηση των όρχεων. Ένα δεύτερο γονίδιο, το WNT4, το οποίο κατά κύριο λόγο βρίσκεται στην ωθήκη των ενηλίκων, μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως «αντι-ορχικό» γονίδιο. Πολύ σπάνια, σε άρρενα άτομα μπορεί να απουσιάζει το χρωμόσωμα Y, αλλά το γονίδιο SRY μπορεί να βρίσκεται σε άλλο χρωμόσωμα, πιο συχνά στο χρωμόσωμα X, με αποτέλεσμα φαινότυπο άρρενος. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι γονίδια όπως το WNT4 και το DAX1, μπορεί να επάγουν προληπτικά τη γοναδική διάπλαση θήλεος, ακόμη και σε παρουσία του SRY, επιπλέοντας έτσι περαιτέρω την εικόνα. Αυτή μπορεί να είναι και η αιτιολογία για άτομα που αποτελούν εξαίρεση στη φυσιολογική διχοτομική διάκριση μεταξύ των δύο φύλων (π.χ. άρρενες με μήτρα ή θήλεις με καρυότυπο XY) ή που παρουσιάζουν βιολογικά ή και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά και των δύο φύλων.

Η διάπλαση των γονάδων του άρρενος προηγείται αυτής του θήλεος, και η πρώιμη έκκριση τεστοστερόνης και αντιμυλλεριανής ορμόνης (Anti-Müllerian Hormone - AMH) κατευθύνει την περαιτέρω διάπλαση της γεννητικής οδού μακριά από τον προκαθορισμένο φαινότυπο του θήλεος. Σε ένα κρίσιμο σημείο, η AMH, που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli, και η τεστοστερόνη, που εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig, πρέπει να παράγονται σε ικανοποιητικές ποσότητες. Η AMH δρα τοπικά, καταστέλλοντας το σύστημα των πόρων του Müller. Η τεστοστερόνη δρα συστηματικά, επάγοντας τη διαφοροποίηση του συστήματος των μεσονεφρικών πόρων και τη διάπλαση του άρρενος, του ουρογεννητικού φυματίου, του ουρογεννητικού κόλπου και των ουρογεννητικών πτυχών. Ένζυμα που συμβάλλουν στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης και στη μετατροπή της σε διυδροτεστοστερόνη ρυθμίζονται από γονίδια που βρίσκονται σε αυτοσωματικά χρωμοσώματα. Η ικανότητα έκκρισης AMH κωδικοποιείται είτε από ένα αυτοσωματικό είτε από ένα X χρωμόσωμα και γίνεται κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα, και τα γονίδια για τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς των ανδρογόνων φαίνεται ότι βρίσκονται στο X χρωμόσωμα.

Η διάπλαση της ωθήκης συμβαίνει περίπου την 11η ή 12η εβδομάδα της κύησης, παρόλο που τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν αρκετές εβδομάδες νωρίτερα στη γεννητική ακρολοφία. Δύο λειτουργικά X χρωμοσώματα είναι απαραίτητα για την άριστη διάπλαση της ωθήκης. Έτσι, σε θήλεα άτομα 45,X και 46,XY οι ωθήκες σχεδόν πάντα στερούνται ωκυττάρων. Αντίθετα, τα γεννητικά κύτταρα στους όρχεις έχουν καλύτερη εξέλιξη όταν είναι παρόν μόνο ένα χρωμόσωμα X• σπάνια επιβιώνουν σε καρυότυπο XX ή XXY.

Όταν ωκύτταρα που δεν περιέχουν χρωμόσωμα Y εισέλθουν στη διαφοροποιούμενη γονάδα, οι πρωτογενείς φυλετικές χορδές διασπώνται και περικυκλώνουν τα ωκύτταρα στο φλοιό της γονάδας (σε αντίθεση με τη δομή της γονάδας XY). Αυτό συμβαίνει περίπου στις 16 εβδομάδες κύησης και οι μεμονωμένες ομάδες κυττάρων ονομάζονται αρχέγονα ωθυλάκια. Μετά τη γέννηση δεν σχηματίζονται νέα ωγόνια και πολλά από αυτά εκφυλίζονται ήδη πριν από τον τοκετό. Αυτά που παραμένουν αναπτύσσονται και μετατρέπονται σε πρωτογενή ωθυλάκια, τα οποία ενεργοποιούνται μετά την εφηβεία.

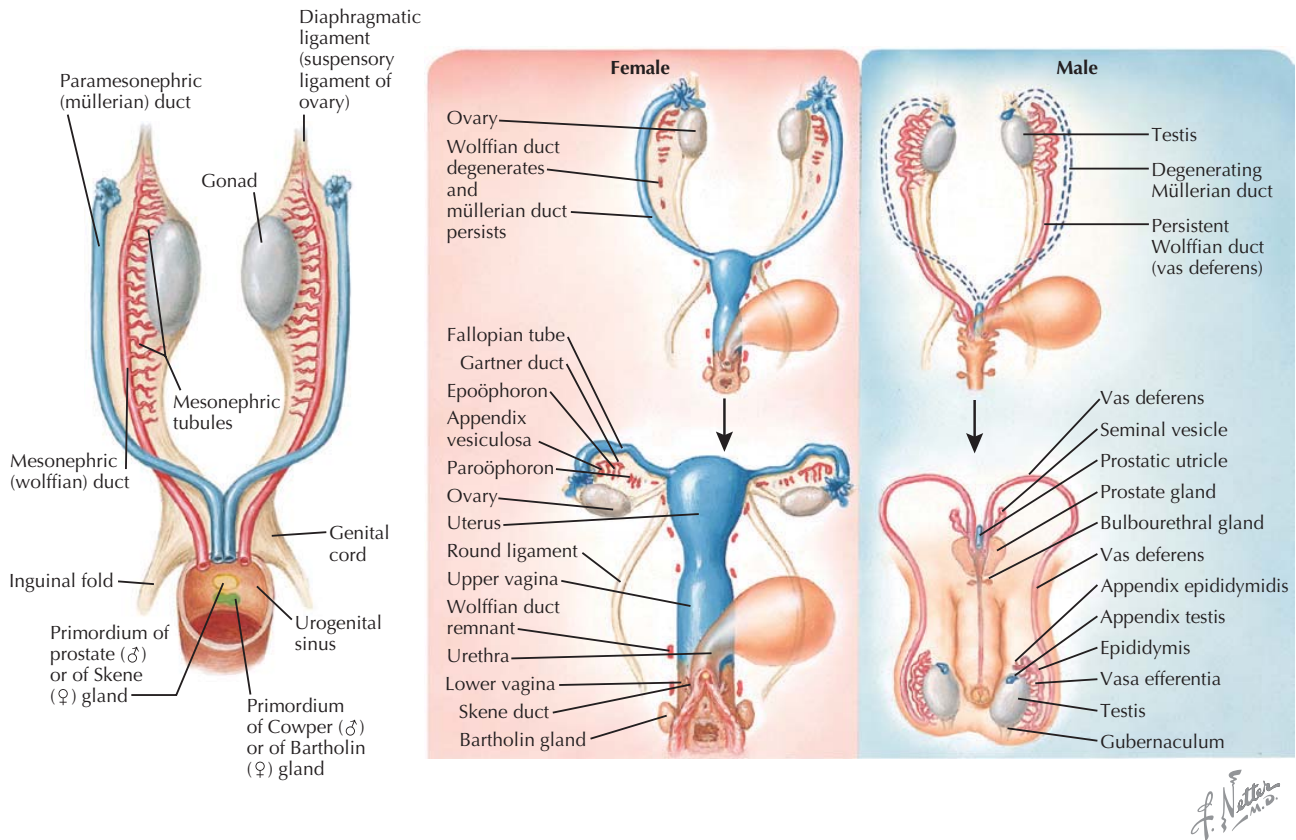
Διάπλαση του Ανώτερου Γεννητικού Συστήματος

Το φαινοτυπικό φύλο καθορίζεται από μία σύνθετη διαδικασία ιστικής διαφοροποίησης, που ξεκινά στις έσω γεννητικές παχύνσεις ή ακρολοφίες στην οπίσθια επιφάνεια της εμβρυϊκής σωματικής κοιλότητας. Από τη στιγμή που ξεκινήσει η φυλετική διαφοροποίηση των γονάδων, πρέπει να συμβούν αρκετά άλλα γεγονότα, ώστε να πραγματοποιηθεί η φαινοτυπική διαφοροποίηση του άρρενος ή του θήλεος. Κατά την πέμπτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη, το κοιλωματικό επιθήλιο, που αργότερα είναι γνωστό ως γεννητικό επιθήλιο, παχύνεται στην περιοχή του έσω τμήματος του μεσόνεφρου. Καθώς τα γεννητικά επιθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, διεισδύουν στο υποκείμενο μεσέγγχυμα σχηματίζοντας τη γοναδική ακρολοφία. Την έκτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, που σχηματίζονται περίπου την τέταρτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, μεταναστεύουν προς τα πάνω, προς το ραχιαίο μεσεντέριο του οπίσθιου εντέρου και εισέρχονται στην αδιαφοροποίητη γονάδα. Αυτά τα κύτταρα θα διαφοροποιηθούν σε όρχεις ή ωθήκες με βάση τις λειτουργίες των γονιδίων που αναφέρονται στο Κεφάλαιο 1, Διαφοροποίηση του φύλου.

Με την άφιξη των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων την πέμπτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη, σχηματίζονται δύο ζεύγη γεννητικών πόρων, οι μεσонеφρικοί ή νεφρικοί πόροι (του Wolff) και οι παραμεσонеφρικοί πόροι (του Müller). Το μεσонеφρικό σύστημα είναι ο πρόδρομος του άρρενος γεννητικού συστήματος και το παραμεσонеφρικό του θήλεος. Ο μεσόνεφρος είναι διακριτή εκκριτική δομή, που αποτελείται από μία σειρά μεσонеφρικών σωληναρίων. Τα σωληνάκια συνδέονται με τους επιμηκνόμενους μεσонеφρικούς πόρους (του Wolff), καθώς οι τελευταίοι εκτείνονται ουραίως, και καταλήγουν στον ουρογεννητικό κόλπο εκατέρωθεν της μέσης γραμμής. Προερχόμενοι από την εγκόλπωση του κοιλωματικού επιθηλίου, οι παραμεσонеφρικοί πόροι σχηματίζονται στα πλάγια των μεσонеφρικών πόρων. Τα κεφαλικά άκρα αυτών των πόρων διανοίγονται απευθείας στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ τα περιφερικά άκρα αναπτύσσονται ουραίως, συνενώνονται στην κατώτερη μέση γραμμή και σχηματί-

ζουν την αρχέγονο μητροκολπική καταβολή. Ενώνονται με τον ουρογεννητικό κόλπο ως μία υπέγερση, που ονομάζεται φυμάτιο του Müller, το οποίο διαχωρίζει την ουρογεννητική περιοχή από το οπίσθιο έντερο. Με την επίδραση του γονιδίου SRY στον πρωτο-όρχι, διατηρούνται οι μεσонеφρικοί πόροι (του Wolff) κατά την ανάπτυξη. Καθώς τα αναπτυσσόμενα άρρενα κύτταρα Sertoli αρχίζουν να διαφοροποιούνται ανταποκρινόμενα στο SRY, εκκρίνουν μία γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη, την ανασταλτική μυλλεριανή ουσία (Müllerian-Inhibiting Substance - MIS) ή αντιμυλλεριανή ορμόνη (Anti-Müllerian Hormone - AMH), η οποία προκαλεί την ταχεία υποστροφή των παραμεσонеφρικών πόρων (του Müller) μεταξύ 8ης και 10ης εμβρυϊκής εβδομάδας. Χωρίς τεστοστερόνη και AMH οι μεσонеφρικοί πόροι εκφυλίζονται και εξαφανίζονται, και οι παραμεσонеφρικοί πόροι σχηματίζουν τη μήτρα, τις σάλπιγγες και το ανώτερο τμήμα του κόλπου. Τα κύτταρα Leydig συνθέτουν τον ινσουλινομορφο παράγοντα 3 (κωδικοποιείται από το γονίδιο INSL3), που προάγει τη διακοιλιακή κάθοδο των όρχεων στο όσχεο. Μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου μπορεί να οδηγήσουν σε κρυπορχία. Στα θήλεα έμβρυα αναπτύσσεται μία δομή παρόμοια με το σπερματικό τόνο μέσα στο βουβωνικό πόρο, από την οποία σχηματίζονται οι στρογγύλοι σύνδεσμοι, που στηρίζουν τη μήτρα στην ενήλικη ζωή.

Οι πρωτογενείς φυλετικές χορδές συμπυκνώνονται και εκτείνονται ως τη μυελώδη μοίρα των αναπτυσσόμενων όρχεων. Διακλαδίζονται και σχηματίζουν το ορχικό δίκτυο. Συνεπώς, ο όρχις είναι πρωταρχικά ένα μυελοειδές όργανο. Τελικά, το ορχικό δίκτυο συνδέεται με τα σωληνάκια του μεσонеφρικού συστήματος και ενώνεται με τον αναπτυσσόμενο πόρο της επιδιδυμίδας. Υπολείμματα των πόρων του Müller στον άρρενα είναι η απόφυση του όρχεως (υδατίδα του Morgagni) και το προστατικό θυλάκιο. Στα θήλεα έμβρυα δεν υπάρχει ο MIS και έτσι οι πόροι του Müller παραμένουν, και τα μεσонеφρικά σωληνάκια και οι μεσонеφρικοί πόροι εκφυλίζονται με την απουσία των ανδρογόνων. Αυτό οδηγεί στα υπολείμματα επωφόριο και παραωφόριο, που είναι κυστικές δομές μέσα στο «μεσεντέριο» της ω-



Εικόνα 2-1 Ομολογία των έσω γεννητικών οργάνων.

θήκης και στις κύστες του πόρου του Gartner μέσα στο προσθιοπλάγιο τοίχωμα του κόλπου. Αυτές οι δομές είναι κλινικά σημαντικές, επειδή μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία ευμεγεθών και συμπτωματικών κύστεων (βλ. Κεφάλαιο 105, Κύστες του κόλπου).

Η διαδικασία της ανάπτυξης και της υποστροφής των συστημάτων του Müller και του Wolff ξεκινά περίπου την έκτη εβδομάδα μετά τη σύλληψη και προχωρά κεφαλικά και ουραία. Τα πιο κεφαλικά τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων, που διανοίγονται απ' ευθείας στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σχηματίζουν τις σάλπιγγες. Από τα συνενωμένα τμήματα ή αρχέγονο μητροκολπική καταβολή σχηματίζονται το επιθήλιο και οι αδένες της μήτρας και του τραχήλου. Το στρώμα του ενδομητρίου και το μυομήτριο προέρχονται από το παρακείμενο μεσέγχυμα. Αποτυχία ανάπτυξης των παραμεσονεφρικών πόρων οδηγεί σε αγενεσία του τραχήλου και της μήτρας. Αποτυχία συνένωσης του ουραίου τμήματος αυτών των πόρων μπορεί να οδηγήσει σε μία ποικιλία ανωμαλιών της μήτρας, στις οποίες περιλαμβάνονται ο πλήρης

διπλασιασμός της μήτρας και του τραχήλου ή ο μερικό διπλασιασμός διαφόρων τύπων (βλ. Ενότητα VI, Κεφάλαιο 136, Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας: δίκερος, με διάφραγμα, και μονόκερος μήτρα). Ανακάμψεις του περιτοναίου στην περιοχή που συμφύεται με τη συνένωση των δύο παραμεσονεφρικών πόρων σχηματίζουν τους πλατείς συνδέσμους. Από τον μεσεγχυματικό ιστό εδώ σχηματίζονται τα παραμήτρια.

Τα υπολείμματα του μεσονεφρικού πόρου στα θήλεα άτομα περιλαμβάνουν μία μικρή δομή που ονομάζεται κυστεοειδής απόφυση, λίγα τυφλά σωληνάκια στους πλατείς συνδέσμους (το επωφόριο), και λίγα τυφλά σωληνάκια δίπλα στη μήτρα (συνολικά ονομάζονται παραωφόριο). Υπολείμματα του συστήματος των μεσονεφρικών πόρων βρίσκονται συχνά στους πλατείς συνδέσμους ή προσκολλημένα στη μήτρα ή και στον κόλπο ως κύστες του πόρου του Gartner. Το επωφόριο ή το παραωφόριο μπορεί να μετατραπούν σε κύστες. Οι κύστες στο επωφόριο είναι γνωστές ως παραωθηκικές κύστες.