

Embriologia dell'apparato genitale femminile

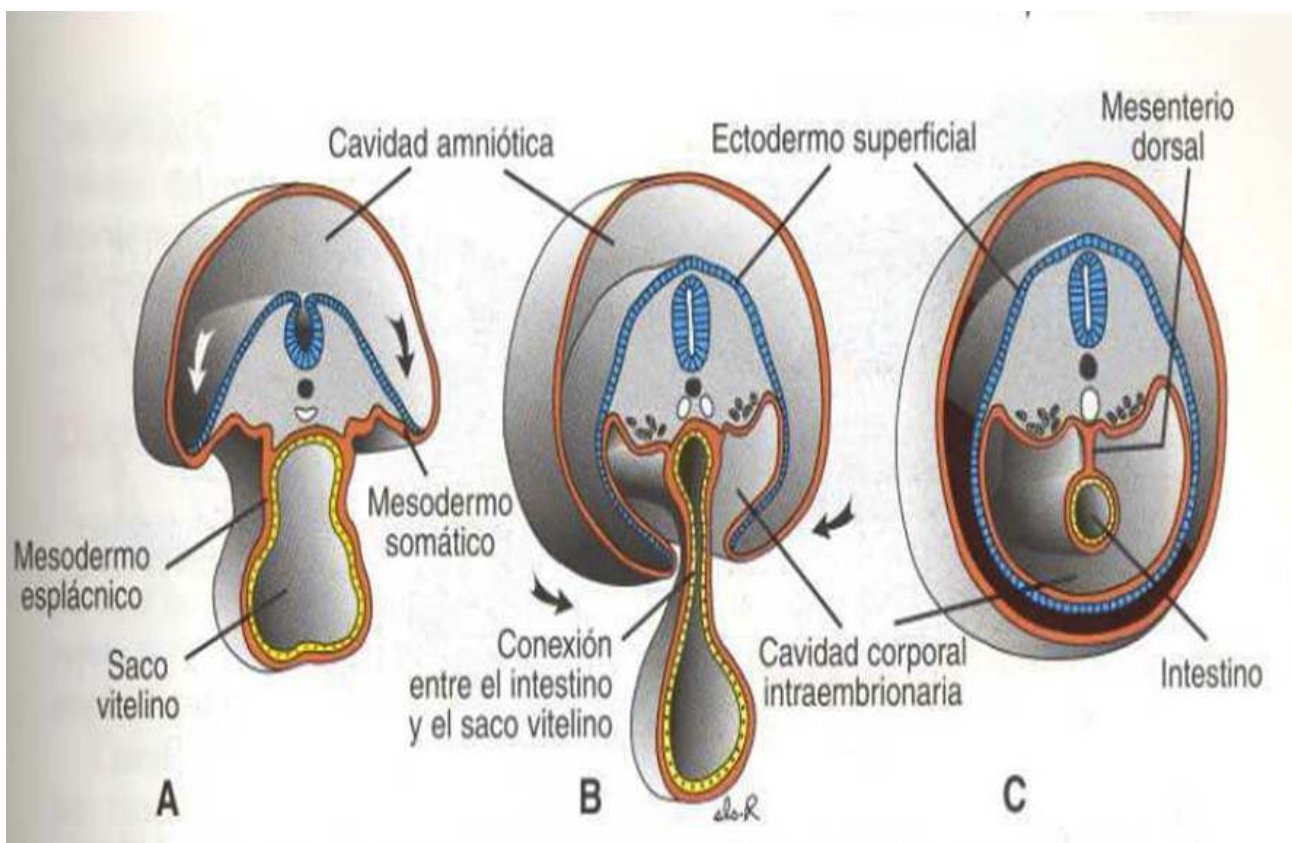
Lo sviluppo embrionale e fetale avviene precocemente, la prima fase, primi 7-10 giorni di vita, è indipendente dai cromosomi sessuali, mentre successivamente avviene sotto il loro controllo.

A circa 5 settimane le gonadi sono strutturalmente organizzate in protuberanze celomatiche che ricoprono il mesonefro, formando la cresta gonadica o genitale subito sotto della quale si trova il dotto mesonefrico.

Celoma: rudimentale e primitivo peritoneo, nell'adulto rimane il cavo pericardico, il cavo pleurico e il peritoneo. Deriva da una escavazione mesodermica e si organizza tra il canale alimentare e la notocorda.

La cresta genitale e il mesonefro costituiscono la cresta urogenitale.

La differenziazione sessuale è un processo complesso che coinvolge diversi geni, inclusi alcuni autosomi. La chiave della differenziazione sessuale sta nel cromosoma Y, che contiene il gene SRY (regione determinante il sesso sull'Y) sul suo corto braccio. La proteina prodotta da questo gene è un fattore di trascrizione che determina la trasformazione nelle rudimentali gonadi. La proteina SRY è il fattore di determinazione testicolare, sotto la sua influenza si verifica lo sviluppo maschile, in sua assenza si verifica lo sviluppo femminile.



Benché il sesso dell'embrione sia determinato geneticamente al momento della fecondazione, le gonadi non acquistano le caratteristiche maschili o femminili prima della settima settimana di sviluppo. Le gonadi inizialmente sono un paio di creste longitudinali, creste genitali o gonadiche e sono formate da una proliferazione dell'epitelio celomatico e da una condensazione del mesenchima sottostante. Le cellule germinali non compaiono nelle creste genitali fino alla sesta settimana di sviluppo.

Le cellule germinali primitive compaiono precocemente tra le cellule endodermiche della parete del sacco vitellino presso l'allantoide.

Allantoide: annesso embrionario, invaginazione di endoderma che si sviluppa all'interno del peduncolo di connessione che parte dal sacco vitellino che produrrà il cordone ombelicale, e una volta reciso l'uraco.

Dall'allantoide migrano con movimenti ameboidi sulla parete dell'intestino posteriore e arrivano all'inizio della quinta settimana alle creste genitali e alla sesta settimana le colonizzano.

Poco prima e durante l'arrivo delle cellule germinali primordiali, l'epitelio celomatico della cresta genitale prolifera, penetrando nel sottostante mesenchima e organizzando un certo numero di cordoni: i primitivi cordoni sessuali. Questi cordoni sono collegati all'epitelio superficiale e non sono differenziati ancora in maschili o femminili per questo sono detti gonade indifferenziate.

Nell'embrione femminile, con cromosomi sessuali XX e l'assenza del cromosoma Y, i cordoni sessuali si separano in una serie irregolare di ammassi cellulari.

La cresta genitale e il mesonefro costituiscono la cresta urogenitale, esiste per questo la stretta associazione tra sistema urinario e riproduttivi.

L'apparato urinario deriva da un abbozzo mesodermale pari, il nefrotomo o corda nefrogena, situata da ciascun lato dell'aorta primitiva, da cui derivano tre successive generazioni di organi che si posizionano rispetto al corpo dell'embrione sempre più in basso.

- pronefro: tratto cervicale dell'embrione
- mesonefro o corpo di Wolff: tratto toraco-lombare
- metanefro o rene definitivo: nel tratto più caudale dell'embrione

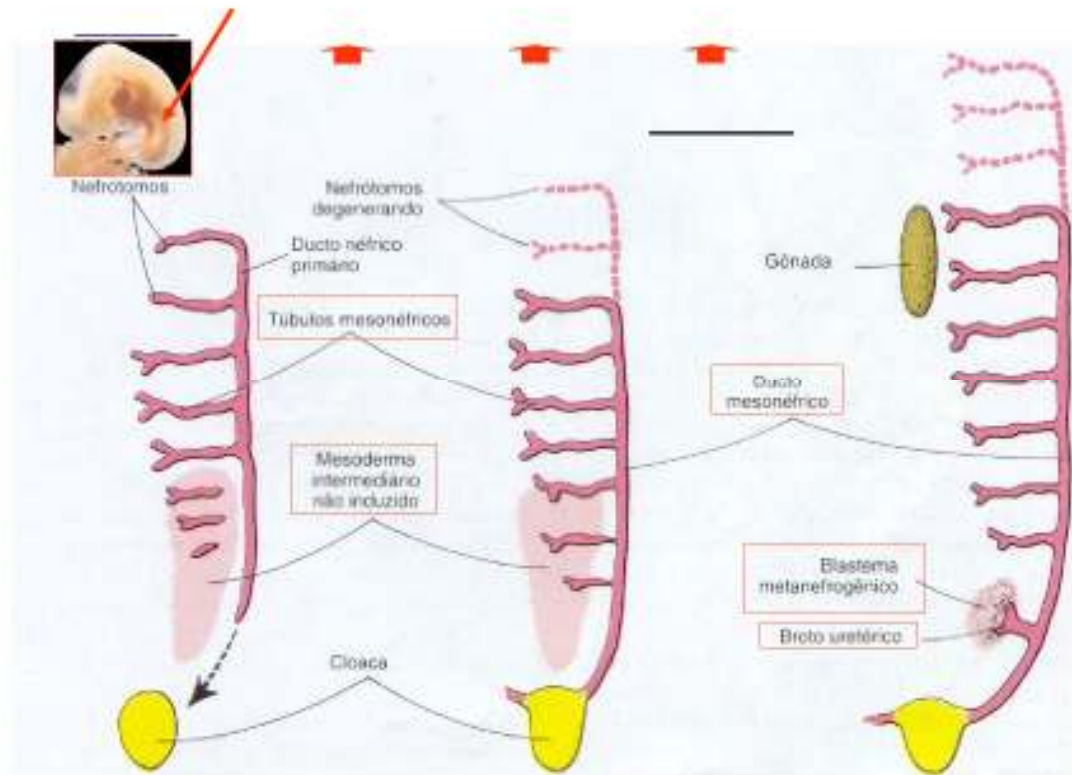
Pronefro, compare durante la 4° settimana, rudimentale e non funzionale è formato da circa 7 paia di canalicoli ricurvi, associati ai somiti dal 7° al 14°. Una delle loro estremità, nefrostoma sbocca nel celoma, l'altra si unisce con quella dei canalicoli successivi e forma un dotto collettore longitudinale. Questo si estende in senso caudale fino a raggiungere la cloaca, dove sbocca dopo averne perforato la parete. In prossimità del nefrostoma si forma il glomerulo primitivo che sporge nel celoma.

Il pronefro regredisce velocemente, nell'embrione di 5 mm esso è in sostanza scomparso, salvo il canale collettore che prende il nome di dotto di Wolff.

Mesonefro o corpo di Wolff, si estende dal 9° somite (praticamente il sesto segmento cervicale definitivo) fino al 26° somite (corrispondente al 4° segmento lombare). Scompare e regredisce sostanzialmente intorno alla 16ª settimana. Nel suo massimo sviluppo è rappresentato da circa 30 paia di tubuli ricurvi a S, disposti trasversalmente. Uno dei loro estremi si raccorda con nodulo vascolare nervoso, glomerulo e l'altro si apre nel dotto di Wolff, denominato anche dotto del mesonefro. Il mesonefro funziona come rene fetale e produce urina per circa 2-3 settimane.

Man mano che i nuovi tubuli del mesonefro si sviluppano, quelli della porzione più cefalica degenerano e in più lo spazio a loro disposizione nel corpo dell'embrione diventa insufficiente. Si forma così una cresta che sporge nel celoma ai due lati del mesentero dorsale: la cresta urogenitale. Nell'embrione di 5 settimane questa cresta si suddivide in una più laterale, cresta mesonefrica e una mediale cresta genitale. Nella donna il mesonefro o il sistema dei dotti mesonefrici o di Wolff subiscono una involuzione quasi completa.

Metanefro, inizia a svilupparsi all'inizio della 5° settimana di gravidanza e inizia a funzionare verso la fine della 7° inizio 8°. Rappresenta l'abbozzo del rene definitivo. Esso deriva dalla porzione più caudale della corda nefrogena, da cui poi originano il pronefro, il mesonefro e il metanefro stesso. Il sistema uretere, bacinetto renale, calici, dotti papillari e tubuli collettori e retti deriva da un diverticolo della porzione terminale del dotto di Wolff, detto gemma uretrale. L'unità secretoria o nefrone, invece, origina dalla corda nefrogena, più caudalmente, come nel mesonefro. All'origine quindi il rene metanefrico è un organo pelvico, durante la crescita si localizza nella regione lombare.



Il feto produce urine durante tutta la gravidanza, le urine prodotte dal feto contribuiscono a formare il liquido amniotico. Il feto può deglutire liquido amniotico per poi rimetterlo in circolo attraverso il sistema digestivo. Questo processo rappresenta un importante fattore di regolazione della quantità di liquido presente.

La vescica e l'uretra si formano dalla parte più alta del seno urogenitale, che a sua volta rappresenta la parte anteriore uro-genitale della cloaca, mentre la parte posteriore costituisce

il retto. La parte inferiore del seno uro-genitale è conosciuta come parte fallica o seno uro-genitale definitivo.

L'allantoide si estende nell'ombelico ed è in continuazione con la vescica, successivamente il lume dell'allantoide si chiude per cui questa si trasforma in una banda fibrosa nota come uraco o legamento ombelicale mediano.

Diversamente a quanto accade nel maschio, i dotti genitali della femmina derivano da un abbozzo autonomo, il sistema dei dotti di Muller o paramesofrenici, che compaiono verso la 6° settimana di sviluppo. I dotti paramesofrenici decorrono lateralmente ai dotti di Wolff o dotti mesofrenici. I dotti di Muller si formano anche nel maschio ma vanno in regressione intorno alla 12° settimana, nella femmina evolvono dando origine alle salpingi all'utero e a parte della vagina.

I dotti di Muller derivano da una solcatura che compare nell'embrione di 6 settimane, sulla faccia laterale di entrambe le creste urogenitali. Il condotto si forma subito dopo perché i bordi della solcatura si chiudono in direzione caudale, trasformando il solco in un canale. Tale canale si prolunga in senso caudale decorrendo lateralmente al dotto di Wolff.

In prossimità della cloaca le creste uro-genitali dei due lati ruotano in senso latero-mediale fino alla fusione della loro estremità, sulla linea mediana, formando il cosiddetto cordone genitale. Di conseguenza i due dotti di Muller, nella femmina, sono trascinati verso la linea mediana, e si posizionano dopo aver incrociato i due dotti di Wolff a fianco del cordone genitale o linea mediana.

Anche se il sesso è determinato geneticamente fino alla 12° settimana di vita embriologica non lo si può determinare clinicamente. Infatti è considerato stadio indifferenziato dello sviluppo genitale, in quanto sia il maschio che la femmina presentano entrambi gonadi con regioni midollari e corticali, doppio set di dotti genitali: dotti di Wolff e di Muller e genitali esterni simili.

Per lo sviluppo in senso femminile non è necessaria la presenza degli estrogeni ma solo l'assenza del testosterone, fino alla 12° settimana siamo tutti femmina clinicamente.

L'organogenesi vera e propria inizia sul finire della 6° settimana di sviluppo embrionale, 8° settimana contando il primo giorno dell'ultima mestruazione.

Durante la 5° settimana di gestazione l'epitelio del celoma si inspessisce e forma l'epitelio germinativo. Sviluppandosi le cellule dell'epitelio germinativo invadono il sottostante mesenchima, formando una prominenza chiamata cresta genitale. Le cellule germinative migrano dal sacco vitellino attraverso il mesentero dell'intestino e raggiungono nella 6° settimana, la cresta genitale a livello della 10° vertebra toracica, e la colonizzano.

Alla fine della 7° settimana la gonade primitiva può essere ancora in evoluzione maschile o femminile. In assenza di TDF (Tests Determining Factor) la gonade evolve in senso femminile. Nel corso dell'8° settimana di sviluppo le cellule germinali primitive producono per mitosi gli ovogoni. Gli ovogoni sono cellule diploidi, quindi con 46 cromosomi, che si moltiplicano dividendosi mitoticamente. Verso l'11° settimana alcuni ovogoni si trasformano in ovociti, perché in essi comincia il processo di meiosi, a questo punto di sviluppo il processo si arresta per ricominciare alla pubertà.

L'ovaio nel corso della vita intrauterina si sposta dalla sua posizione originaria a lato dell'abbozzo renale. Questo movimento lo porterà a posizionarsi e a scendere nelle pelvi. Lo spostamento si sviluppa grazie al cosiddetto gubernaculum, formazione cordoni forme fibrosa

che deriva dalla porzione più caudale della cresta genitale, che darà origine al legamento utero ovarico e al legamento rotondo. Il tratto più craniale di questo cordone darà origine al legamento sospensore dell'ovaio. In effetti non si tratta di una vera e propria migrazione della gonade ma di un rapido allungamento del tronco in senso craniale, mentre la gonade rimane ancorata al gubernaculum nella porzione caudale del tronco, cioè tra la cavità addominale e la cavità pelvica.

I due sistemi duttali si sviluppano precocemente nella vita embrionale. Lo sviluppo dei dotti mesonefrici o di Wolff precede quello dei dotti paramesonefrici di Muller che originano da una invaginazione dell'epitelio celomatico. I dotti di Muller si sviluppano da ciascun lato dei dotti di Wolff, le estremità cefaliche dei dotti paramesonefrici si aprono direttamente nella cavità peritoneale, mentre quelle distali crescono in senso caudale andandosi a fondere sulla linea mediana per formare l'abbozzo utero-vaginale primitivo. Questa struttura raggiunge la parete dorsale del seno uro-genitale e forma una prominenza il tubercolo genitale. In presenza delle ovaie i dotti di Wolff regrediscono mentre quelli di Muller si sviluppano dando origine all'apparato genitale femminile. Questo processo inizia circa intorno alla 6° settimana di vita prenatale e procede in senso cranio-caudale.

La porzione più craniale ha decorso longitudinale e dà origine alle salpingi, il punto dove questa si apre nella cavità peritoneale corrisponde alla zona dove si formerà il padiglione tubarico.

La porzione intermedia ha percorso trasversale si fonde con la porzione intermedia del dotto del lato opposto sulla linea mediana. La parte craniale di tale porzione attraverso un'espansione successiva forma il fondo, i tratti cornuali e il corpo dell'utero.

La porzione caudale ha di nuovo decorso longitudinale, si fonde con l'omologa opposta e dà origine al collo dell'utero, che fino alla pubertà ha dimensione maggiore del corpo uterino. Inoltre dà origine ai due terzi superiori della vagina.

La riflessione peritoneale adiacente alla zona di fusione dei due dotti paramesonefrici dà origine alla formazione dei due legamenti larghi.

La vagina nel tratto più caudale inizialmente è rappresentato da un cordone solido, piastra vaginale. Questa parte solida dell'endoderma del seno urogenitale, detta bulbo seno vaginale, cresce caudalmente, mantenendo la caratteristica di zona solida, portandosi verso la fine dell'abbozzo primitivo utero vaginale. Questa parte solida costituisce la porzione fibro muscolare della vagina. Successivamente si verifica una fessurazione del seno uro genitale e subito dopo l'epitelio di tale seno invade il primitivo abbozzo della vagina canalizzandola e tappezzandola di epitelio squamoso stratificato.

La vagina origina in massima parte dai dotti paramesonefrici di Muller, mentre all'origine del terzo inferiore concorre il seno urogenitale.

Nel punto in cui i due dotti di Muller fusi insieme raggiungono il seno urogenitale, si forma una sporgenza nel lume di questo detta tubercolo di Muller. A tale livello nello sviluppo si posizionerà l'imene sottoforma di una plica anulare che separa l'abbozzo della vagina dal seno urogenitale.

Per quanto riguarda i genitali esterni il loro sviluppo inizia durante la 5°-8° settimana gestionale. Nella 5° settimana pieghe di tessuto formatesi da ciascun lato della cloaca e riunitesi anteriormente sulla linea mediana formano il tubercolo genitale.

Nello stesso periodo si forma il setto cloacale, setto divisorio trasversale che divide lo sbocco cloacale in una parte anteriore urogenitale e una parte posteriore per lo sbocco dell'intestino retto.

Sul pavimento del seno urogenitale è situato il tubercolo di Muller e ai suoi lati si trovano gli sbocchi dei dotti di Wolff. Gli sbocchi ureterali, invece, sono spostati cranialmente verso l'abbozzo della vescica, che deriva da un'espansione della porzione anteriore del seno urogenitale, in continuità con il canale allantoideo.

La cavità cloacale è separata dall'esterno da una membrana costituita da uno strato ectodermico e uno endodermico, membrana cloacale. Nel corso dell'8° settimana la membrana cloacale si fessura creando anteriormente l'apertura urogenitale e posteriormente l'apertura anale, tra le due è situata l'estremità caudale della setto cloacale che darà origine al corpo perineale.

Il versante caudale del tubercolo genitale presenta un solco, solco o fessura urogenitale, il cui pavimento è formato dalla porzione più anteriore della membrana cloacale o membrana urogenitale e le cui pareti, lievemente sopraelevate, formano le creste urogenitali o pieghe uretrali.

Nel corso della 7° settimana il tubercolo genitale si allunga formando il fallo primitivo, sia nell'uomo sia nella donna, alla sua estremità si sviluppa il glande. Lateralmente alle basi del fallo si formano due pliche ectodermiche arrotondate, i toruli genitali o eminenze labio-scrotali.

Differenze fra l'embrione maschile da quello femminile possono rilevarsi fin dall'inizio della 9° settimana di sviluppo, ma è alla 12° che la differenza si evidenzia.

Nella donna il fallo primitivo, nel corso del 3° 4° mese, darà origine al clitoride; le creste urogenitali alle piccole labbra; i toruli genitali alle grandi labbra.

L'uretra, che si apre alla base del fallo, deriva dal tratto del seno urogenitale compreso tra l'abbozzo della vescica e il tubercolo di Muller.

Riassunto:

- L'ovaio deriva dalla gonade indifferenziata ed i follicoli ovarici si sviluppano nella corticale della gonade stessa.
- Le salpingi e l'utero si sviluppano dai due dotti di Muller che restano separati per formare le salpingi, mentre si riuniscono centralmente per formare l'utero e i due terzi superiori della vagina.
- La vagina nel suo terzo inferiore, insieme alla vescica e all'uretra deriva dal seno urogenitale. L'imene si sviluppa dal tubercolo del seno urogenitale o di Muller. Per quanto riguarda la vulva, il clitoride e i suoi corpi cavernosi e le piccole labbra derivano dal fallo primitivo, le grandi labbra dalle pliche urogenitali.