

# VÝVOJ POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ

MUDr. Václav Báča, Ph.D.

Anatomický ústav, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

## 1 Úvod

Vývoj pohlavního ústrojí probíhá v těsné součinnosti s vývojem močového ústrojí, především s diferenciací vývodných cest. Ačkoliv je pohlaví dáno genetickou informací, pohlavní orgány se začínají diferencovat až na začátku 7. týdne těhotenství – v prvních týdnech hovoříme o indiferentním stádiu pohlavního vývoje.

## 2 Vývoj pohlavních žláz (gonád)

Pohlavní žlázy (*gonades*) se vyvíjejí ze tří základů – z mezotelu (*epithelium coelomicum*), vystýlajícího zadní stěnu břišní dutiny, z mezenchymu (*mesenchyma*), druhé vrstvy břišní stěny pod mezotelem, a z primordiálních zárodečných buněk (*cellulae germinales primordiales*), endodermových elementů stěny žloutkového váčku.

V indiferentním stádiu nacházíme močopohlavní lištu (*crista urogenitalis*) rozdělenou na laterální ledvinnou, nefrogenní lištu (*crista mesonephrica*) a mediálně uloženou pohlavní, genitální či gonadální lištu (*crista gonadalis, crista genitalis*). Ta vzniká proliferací mezotelu s mezenchymem a postupně vytváří val, do kterého prstovitě vrůstají primární zárodečné provazce (*chordae sexuales*). Tyto provazce obsahují od 6. týdne primordiální zárodečné buňky, které sem docestovaly ze stěny žloutkového váčku podél zadního závěsu zadního střeva (*mesenterium dorsale primitivum metenteri*). Pohlavní žláza se v tomto stádiu skládá z kůry (*cortex*) a dřene (*medulla*). U zárodků s normální ženskou chromozomální výbavou (XX) se kůra diferencuje ve vaječník a dřeň zaniká, u zárodků s mužským genotypem (XY) se naopak dřeň diferencuje ve varle a kůra zaniká. Pro diferenciaci pohlaví je důležitá přítomnost chromozomu Y, a to hlavně jeho krátké raménko, na němž je lokalizován gen pro TDF (testis determinující faktor). Tento faktor přímo ovlivňuje dřeň indiferentní pohlavní žlázy a mění ji ve varle. Přeměna primárních zárodečných provazců v semenotvorné kanálky, tzv. testikulární diferenciaci, je pod přímým vlivem TDF řízeným přímo chromozomem Y. Určující pro přeměnu kůry indiferentní gonády ve vaječník jsou nutné dva chromozomy X.

U zárodku mužského pohlaví pod vlivem TDF dochází ve dřeni varlete k rozvětvení kondenzovaných primárních zárodečných provazců a ke vzniku semenotvorných kanálků (*tubuli seminiferi recti et contorti*) a varlečí sítě (*rete testis*). Na povrchu varlete se diferencuje

silný vazivový bělavý obal (*tunica albuginea*), který oddělí varleci provazce od povrchového epitelu. Stočené semenotvorné kanálky zůstávají dlouhou dobu bez lumina, které v nich začne vznikat až v období puberty. Jejich stěna je tvořena Sertoliho buňkami a spermatogoniemi, primordiálními buňkami, které vznikají z prvopohlavních buněk. Semenotvorné kanálky jsou postupně oddělovány množícím se mezenchymem, ve kterém se diferencují intersticiální Leydigovy buňky, které postupně začínají secernovat mužské pohlavní hormony – testosteron a androstendion. Produkce testosteronu je stimulována lidským choriovým gonadotropinem, jehož sekrece nabývá vrcholu mezi 8. až 12. týdnem, tedy v období diferenciaci pohlavních žláz. Testosteronu a androstendionu říkáme také maskulinizační hormony, neboť stimulují indukci přeměny Wolffových vývodů a vnějších pohlavních orgánů. Varlata až do puberty produkují také antimülleriánský hormon (AMH), který naopak zastavuje vývoj Müllerových vývodů.

Varleci síť (*rete testis*) se v pozdějším vývoji napojuje na prvoledvinné kanálky (*tubuli mesonephrici*), ze kterých se tak stávají vývodné varleci kanálky (*ductuli efferentes testis*). Ty se spojují s kaudálním koncem Wolfova vývodu, který je transformován v nadvarleci vývod (*ductus epididymidis*). Rostoucí varle se odděluje od zadní břišní stěny a získává vlastní závěs – mesorchium. Do své definitivní pozice se varle dostává procesem zvaným sestup varlete (*descensus testis*).

Varle se do 26. týdne za pobřišnicí (retroperitoneálně) dostává z pozice vysoko na zadní břišní stěně do úrovně hlubokého tříselního prstence (*anulus inguinalis profundus*). Tento posun je ale především relativní, daný hlavně růstem těla zárodka. Sestup varlete tříselným kanálem trvá zpravidla tři dny, je řízen testosteronem a cestu mu ukazuje varleci kormidelní vaz (*gubernaculum testis*), které spojuje jeho dolní konec se šourkem. Zároveň nezávisle vzniká výběžek pobřišnice ventrálně od *gubernaculum testis*, zvaný pochvový výběžek (*processus vaginalis peritonei*), a ten za svého posunu tříselným kanálem před sebou vytlačuje jednotlivé části břišní stěny, které posléze vytvoří obaly varlete. Tříselným kanálem se po průchodu varlete okolo semenného provazce kontrahuje. Přítomnost obou varlat v šourku patří ke známkám zralosti plodu; obě jsou přítomna asi u 97 % novorozenců mužského pohlaví.

U zárodka ženského pohlaví pod vlivem X chromozomů primární zárodečné provazce vrůstají do dřene indifferenční gonády a dávají vznik vaječnickové síti (*rete ovarii*), avšak záhy beze zbytku zanikají. Sekundární (kortikální, druhotné, korové) zárodečné provazce vrůstají z povrchového epitelu do přilehlého mezenchymu a současně do sebe zabírají primordiální zárodečné buňky. Sekundární zárodečné provazce také nemají dlouhého trvání. Okolo 16.

týdne se rozpadají v izolované buněčné shluky s oogoniemi, zvané prvotní vaječnickové váčky (primordiální folikuly). Ke zvětšení počtu oogonií dochází pouze během fetálního období, po narození již žádné další nevznikají – vaječník jich v té době obsahuje asi okolo 2 milionů – moderní názory však připouštějí jejich další dělení i po porodu. Od těchto folikulů je povrchový epitel separován tenkým vazivovým bělavým obalem (*tunica albuginea*). Vaječník, stejně jako varle, se odděluje od zadní břišní stěny a vytváří si vlastní pobřišnicový závěs – vaječnickový závěs (*mesovarium*), který je součástí širokého děložního vaz (*ligamentum latum uteri*), vzniklého přiblížením pobřišnicových listů v době splývání Millerových vývodů. Do své konečné pozice se vaječnický, podobně jako varlata, dostávají sestupem (*descensus ovarii*). I zde nacházíme vaječnickový kormidelní vaz (*gubernaculum ovarii*) ukazující směr a místo sestupu. Spojuje děložní konec vaječnicku a dělohu kaudálně od vústění vejcovodů. Horní část *gubernaculum ovarii* se mění ve vlastní vaječnickový vaz (*ligamentum ovarii proprium*), dolní část pak projde tříselným kanálem jako oblý děložní vaz (*ligamentum teres uteri*) a je zakončen ve velkých stydkých pyscích (*labia majora pudendi*).

### 3 Vývoj pohlavních vývodů

V indiferentním stadiu má embryo dva páry vývodů důležitých pro vznik vývodných pohlavních cest. Prvoledviný vývod (*ductus mesonephricus Wolffii*), důležitý pro vývoj mužského pohlavního ústrojí, a příprvoledviný vývod (*ductus paramesonephricus Mülleri*), zásadní pro vývoj ženského pohlavního ústrojí.

U mužského pohlaví se během degenerace mezonefros některé *tubuli mesonephrici* mění v *ductuli efferentes testis*. Ty se pak otevírají do *ductus mesonephricus Wolffii*, který se pod vlivem testosteronu v horní části intenzivně stáčí a vytváří tak nadvarle (*epididymis*) a jeho nadvarlecí vývod (*ductus epididymidis*). Ten získává obal z hladké svaloviny, čímž vzniká chámovod (*ductus deferens*). Z postranních výběžků dolních konců Wolffových vývodů vznikají měchýřkovité žlázy (*glandulae vesiculosae*, *glandulae seminales*, *vesiculae seminales*). Vstříkovací vývod (*ductus ejaculatorius*), jako konečná část chámovodu, vzniká z nejkauzálnějšího úseku Wolffova vývodu mezi měchýřkovitými žlázami a močovou trubicí, ze které v její předstojnicové části vybíhají do okolního mezenchymu endodermové výběžky – základ žlázového epitelu předstojné žlázy (*prostata*, předstojnice). Sousední mezenchym vytvoří vazivové stroma i hladkou svalovinu prostaty.

U ženského pohlaví není primární pohlavní diference závislá na hormonech. Dochází k ní i v případě, že vaječnický vývod není vyvinutý. Zásadní roli ve vývoji vývodných pohlavních cest zde hrají Müllerovy vývody, které vznikají podélným vchlípením mezotelu

podél vnější strany mezonefros a jejich vzájemným splynutím. Nálevkovité začátky se tak otevírají do pobřišnicové dutiny.

Z nesrostlých horních konců Müllerova vývodu vznikají vejcovody (*tubae uterinae*, salpinges, *tubae Fallopii*), z dolních srostlých částí společný základ dělohy a horní části pochvy, *primordium uterovaginale*. Další vrstvy stěny dělohy (*endometrium*, *myometrium*) vznikají z okolního mezenchymu. Pochva vzniká ze dvou základů – *primordium uterovaginale* a *sinus urogenitalis*. Ke kontaktu těchto dvou základů dochází v místě záhybového hrbolku (*tuberculum sinuale*), v němž se indukuje vznik párových endodermálních výrůstků (*bulbi sinuvaginales*), které následně splývají v poševní ploténku. V pozdějším vývoji centrální buňky ploténky degenerují a dávají vznik poševnímu luminu. Epiteliální výstelku zajišťují proliferující buňky periferie. Od pozdní fetální doby je poševní lumen oddělen od *sinus urogenitalis* invaginací zadní stěny pochvy, panenskou blánou (*hymen*). K jeho perforaci dochází nejčastěji v perinatálním období.

Zbytky vývodů mohou v některých případech přetrvávat. U muže jsou to zbytky Müllerova vývodu: *appendix testis* (u horního konce varlete) a *utriculus prostaticus* (předstojnicový toulec), analogon ženské pochvy na semenném pahrbku (*colliculus prostaticus*); pozůstatkem prvoledvinných kanálků je přivarle (*paradidymis*, Giraldésův orgán), *appendix epididymidis* a úchylné kanálky (*ductuli aberrantes*).

Pozůstatky Wolffova vývodu u žen: *ductus longitudinalis Gartneri* (u děložní hrany v širokém děložním vazů), *ductus longitudinalis epoophori* ve vejcovodovém závěsu (*mesosalpinx*), pozůstatky prvoledvinných kanálků: *paroophoron* (přívaječník) a *ductuli transversi epoophori*; pozůstatkem Müllerova vývodu jsou *appendices vesiculosae* (hydatis Morgagni).

## 4 Vývoj vnějšího pohlavního ústrojí

Vnější pohlavní ústrojí je do 7. týdne v neurčitým (indiferentním) stádiu. Od 4. týdne se z mezenchymu na ventrálním konci kloaky vytvoří pohlavní hrbolok (*tuberculum genitale*), který se prodlužuje v prvotní úd (*phallus primitivus*), a následně po stranách kloakální blány se vyzdvihují močopohlavní řasy (*plicae urogenitales*, uretrální řasy, urogenitální návalky) a laterálně pyskošourkové valy (*tubera labioscrotalia*). V 6. týdnu po splynutí močokonečnickové přepážky s kloakovou blánou (která ji rozděluje na zadní řitní a na přední močopohlavní blánu) vytvoří močopohlavní blána spodinu prvotní močopohlavní brázdy (*sulcus urogenitalis primitivus*). Obě blány následně perforují a dávají tak vznik řiti (*anus*) a močopohlavnímu ústí.

Růst pohlavního hrbolku v pyji u mužského zárodku zajišťuje testosteron, který se tvoří ve varlatech plodu. Na ventrální straně pyje se vytváří na základě endodermové močotrubicové ploténky brázda a po splynutí jejích laterálních stěn vzniká houbovitá část močové trubice. Na kůži je splynutí povrchového ektodermu velmi dobře patrné jako pyjový šev (*raphe penis*) a jeho pokračováním je kaudální spojení pyskošourkových valů - šourkový šev (*raphe scroti*). Buněčný provazec vrůstající do pyjového žaludu z povrchového ektodermu tvoří základ pro vznik glandulární ploténky (*lamella glandaris*), jež tvoří po kanalizaci koncovou část a vyústění močové trubice. Cirkulární prorůstání ektodermu po obvodu žaludu vytváří kožní duplikaturu – předkožku (*preputium penis*). Retrahovat předkožku je možno až v raném dětství po přerušení adhezních povrchů. Topořivá tělesa (*corpora cavernosa penis*) se vyvíjejí z okolního mesenchymu prvotního údu.

Ženské vnější pohlaví se v indiferentním stadiu vyvíjí i bez hormonálního působení. Pohlavní hrbolky rostou jen mírně a dávají základ pro vznik poševní díry (*clitoris*), která roste podobně jako pyj, nedochází však ke srůstu močopohlavních řas, z nichž vznikají malé stydké pysky (*labia minora pudendi*). Velké stydké pysky (*labia majora pudendi*) jsou kožní záhyby vytvořené z pyskošourkových valů, které na rozdíl od mužského pohlaví nesplývají, ale srůstají pouze ventrálně a dorzálně a vytvářejí tak přední a zadní pyskové spojky (*commissura labiorum anterior et posterior*).

## 5 Vývojové vady pohlavního ústrojí

Anomálie ve vývoji pohlavního ústrojí se mohou vyskytnout na všech výše zmíněných úrovních. Nejvýše postavené jsou vady způsobené chybnými komplexy sex-chromozómů – pokud je přítomen normální Y chromozóm, dojde k diferenciaci v muže, pokud ale chybí jeho krátké raménko s genem pro TDF, vyvine se ženské pohlaví. Úzce na tuto vadu pak navazuje přítomnost ženských vývodných pohlavních cest u agonadálních mužů, což souvisí s absencí AMH. Diskrepanci mezi morfologií gonád a vzhledem vnějšího pohlaví nazýváme hermafroditismus (pravý hermafroditismus, ženský či mužský pseudohermafroditismus). Samostatnou klinickou jednotku, i když morfologicky velmi podobnou předcházejícím, je smíšená gonadální dysgeneze. Velmi vzácné jsou poruchy vývoje vnějšího pohlaví ve formě úplné ageneze, *penis bifidus*, *diphallia (penis duplex)* nebo ve formě mikropenisu.

Anomálie ženského vnitřního pohlavního ústrojí souvisí převážně s poruchou vývoje uterovaginálního primordia během 8. týdne: oboustranná ageneze (absence dělohy i pochvy), neúplné splynutí Müllerových vývodů (*uterus bicornis*), jeho jednostranný neúplný (*uterus bicornis cum cornu rudimentario*) či žádný vývoj (*uterus unicornis*), porucha splynutí (*uterus*

*septatus, ureter duplex*), neúplné splynutí Müllerových vývodů (*uterus didelphys*) nebo nedostatečná kanalizace poševní ploténky (*atresia vaginae*).

Vývojové vady varlat nacházíme především v poruše sestupu (*cryptorchismus*) či umístění mimo šourek (*ectopia testis*). K těmto poruchám můžeme počítat také vady v uzávěru processus vaginalis peritonei (*herina inguinalis congenita, hydrocoelia testis*).