

Embriología del Sistema Genital Femenino

Embryology of the Female Genital System

Mariana Rojas* & Ruth Prieto**

ROJAS, M. & PRIETO, R. Embriología del sistema genital femenino. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):153-166, 2014.

RESUMEN: Hasta la séptima semana del desarrollo los embriones humanos de ambos sexos presentan esbozos de órganos genitales muy similares representados por dos gónadas indiferenciadas, dos conductos mesonéfricos, que originarán las vías genitales masculinas y dos conductos paramesonéfricos que desarrollarán las vías genitales femeninas. Externamente se distinguen en ambos sexos los mismos elementos básicos que son: un tubérculo genital, dos pliegues labiouretrales y dos pliegues labioescrotales. A partir de la expresión del gen SRY que ocurre durante la octava semana se inicia una serie de eventos morfofisiológicos que conducen al establecimiento de un claro dimorfismo sexual. Si la gónada resultante es un testículo, las hormonas producidas inducirán una masculinización de los genitales internos y externos, como también del esbozo mamario. En cambio, si se forma un ovario o no se forma gónada, los genitales internos y externos se desarrollarán en sentido femenino. El sexo genético no está siempre relacionado con la diferenciación de vías genitales o de genitales externos, es por eso que consideramos en forma separada cada uno de ellos. En este artículo analizaremos la diferenciación morfológica en sentido masculino y femenino, como también la regulación molecular de las gónadas, vías genitales y genitales externos.

PALABRAS CLAVE: Embriología; Gónada; Tubas uterinas; Útero; Vagina.

SEXO GENÉTICO

El sexo genético depende exclusivamente de los cromosomas "Y". Sin embargo, el cromosoma "Y" por sí mismo no determina el sexo, es el gen Sry el cual se ubica en el brazo corto del cromosoma Y el que codifica un factor conocido como determinante testicular, el cual organizará la gónada como testículo. Si el espermatozoide no contiene cromosoma X ni tampoco Y, el resultado será un individuo XO y se formará una gónada incapaz de formar espermatozoides, ni ovocitos. En los mamíferos el cromosoma "Y" es el factor crucial en la determinación del sexo. Desde el descubrimiento en 1959 de las fórmulas cromosómicas XXY en el síndrome de Klinefelter y XO en el síndrome de Turner, quedó demostrado que en la especie humana el cromosoma "Y" es el portador de un factor génico capaz de determinar la formación de testículo, sin importar el número de cromosomas X presentes. Una persona con cin-

co cromosomas X y un cromosoma "Y" (XXXXXY) será hombre (Solari, 2004) Además, se mostró que en ausencia del cromosoma "Y" se desarrolla un fenotipo femenino, de la misma manera que si se encuentra inactivado el gen Sry (Solari; Gilbert, 2005).

Morfogénesis Temprana de los Esbozos Gonadales. Para que las gónadas se puedan constituir, se tienen que desarrollar previamente dos riñones que son transitorios en el embrión, conocidos como mesonefros. Uno de los primeros genes necesarios para el desarrollo gonadal es el WT-1 (gen supresor del tumor de Wilms), se trata de un factor de transcripción que se expresa en todo el mesodermo intermedio y es fundamental en el desarrollo del riñón. El SF-1 (factor esteroideogénico -1) se expresa en las células somáticas de la gónada indiferenciada siendo también fundamental en

* Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

** Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

su formación. El otro gen implicado en las fases tempranas del desarrollo gonadal es el Lim-1, la falta de su expresión provoca la ausencia de formación de la cabeza, riñones y gónadas (Carlson, 2009; Kobayashi *et al.*, 2004).

La gónada se constituye en la región ventromedial del mesonefros (Fig. 1), gracias a la contribución de las siguientes 4 poblaciones celulares: Células del epitelio celómico, células que provienen del mesonefros, células mesenquimales y las células germinales primordiales (Figs. 2 y 3) (Rojas *et al.*, 2003). Cuando las células germinales primordiales han colonizado la cresta genital (Figs. 2, 3 y 4), pierden sus prolongaciones, dejan de migrar y pasan a denominarse gonocitos (sexta semana post fecundación). Durante la sexta y séptima semana post-fecundación la gónada presenta un

mayor tamaño pero continúa siendo indiferenciada y se encuentra unida al mesonefros (Fig. 5).

DIFERENCIACION TESTICULAR.

El producto del gen SRY (Sex-determining Region Y-chromosome), presente en el brazo corto del cromosoma Y, induce una proliferación del epitelio celómico de las crestas gonadales y migración de células mesonefricas hacia la cresta gonadal en los fetos de sexo

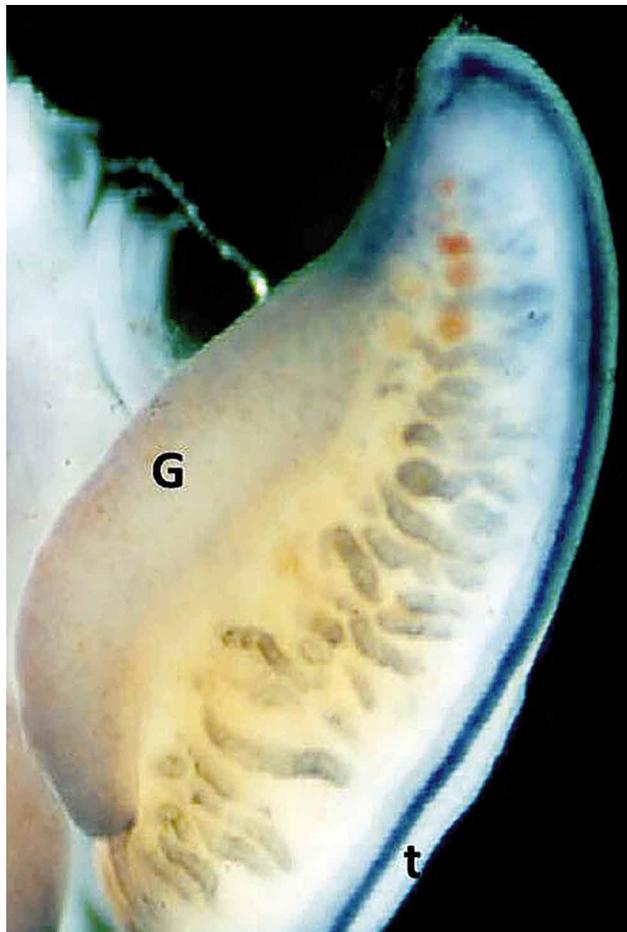


Fig. 1. Gónadas en formación (G) ubicadas en la región ventromedial del mesonefros (Me) el mesonefros (Me) está formado por túbulos mesonefricos (t) y conducto mesonefrico (cm).

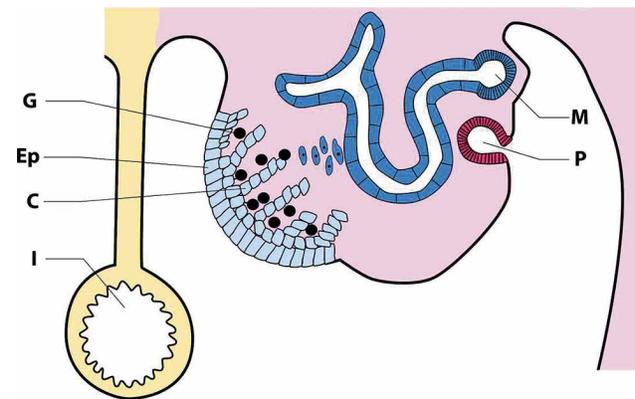


Fig. 2. Esquema que muestra la formación de la gónada: Células del epitelio celómico (Ep) formando cordones (C), gonocitos (G), La flecha indica células mesonefricas migrando desde los túbulos mesonefricos para constituir gónada, Las células mesenquimales forman todo el blastema gonadal. En la región ventrolateral se observa conducto mesonefrico (M) y paramesonefrico (P). Modificado de Gomez Dumm, 2003).



Fig. 3. Corte transversal de embrión a nivel de mesonefros. Se observa la cresta genital en la región ventromedial del mesonefros (C), Túbulos mesonefricos (t), conducto mesonefrico (M), mesenterio intestinal, celoma intraembrionario.



Fig. 4. Corte sagital de embrión humano de sexta semana post-fecundación. Gónada indiferenciada (G), mesonefros (M), suprarenal (S), Riñón (R), Hígado (H).

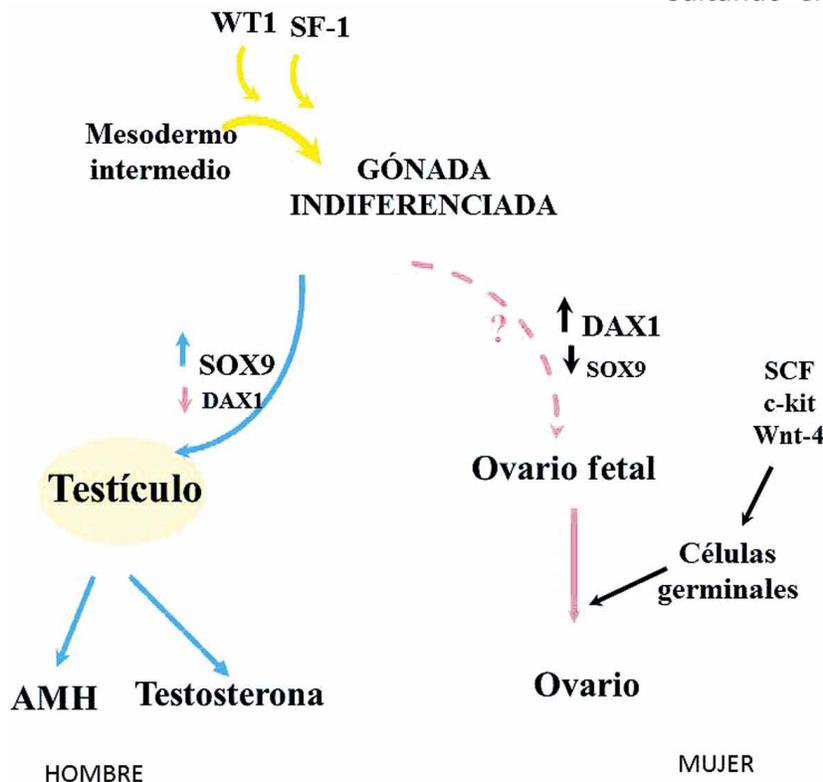


Fig. 5. En el caso del hombre y bajo el efecto del gen SRY y SOX-9 y DAX-1, se diferencia testículo, el cuál elabora hormona antimulleriana y teststerona. En el caso de la mujer, bajo el efecto de SOX9, DAX 1 se diferencia el ovario fetal. El ovario fetal depende de la colonización de las CGP y esta dependen de SCF, ckit y Wnt-4. (Modificado de Rey, 2001).

masculino. Si bien no se conocen con precisión los mecanismos moleculares por los cuales actúa SRY, existen evidencias experimentales que SRY y DAX1 (cuyo gen se encuentra en el cromosoma X), interactúan en períodos tempranos del desarrollo de las crestas gonadales. En el individuo XY, existe un solo alelo del gen SRY y un solo alelo del gen DAX1: se entiende entonces que hay una sola "dosis" de proteína SRY y una "dosis" de proteína DAX1. En esas condiciones, SRY parece ser predominante y permite la diferenciación testicular con la consiguiente expresión de genes típicamente testiculares, tales como SOX9 y la hormona anti-Mülleriana AMH (Rey, 2001). En ciertas condiciones anormales, la existencia de 2 dosis activas de DAX1 parece ser responsable de niveles elevados de DAX1 que impedirían el desarrollo testicular. No sólo los niveles de SRY son importantes, sino también la cronología de su expresión: un retraso en la expresión de SRY permitiría una acción anti-testicular de DAX1, resultando en la formación de ovotestes o de gónadas disgenéticas (Garat *et al.*, 1994; Rey; Jordan & Vilain, 2002).

En un feto humano de inicio de octava semana post-fecundación (Fig. 6) se evidencia morfológicamente el testículo fetal (Fig. 7). Inmediatamente después de formarse los cordones testiculares, sustentocitos (células de Sertoli) fetales secretan AMH (Fig. 7). La AMH es una glicoproteína que se une a un receptor de membrana presente en las células mesenquimáticas que rodean al epitelio de los conductos paramesonéfricos induciendo apoptosis y transformación epitelio-mesenquimatosa con la consiguiente regresión de estos conductos paramesonéfricos. La ventana de acción de la AMH es muy corta, la secreción testicular de AMH ocurre durante la 8ª semana, y los conductos paramesonéfricos se hacen refractarios



Fig. 6. Feto humano de la octava semana al inicio de la diferenciación gonadal.

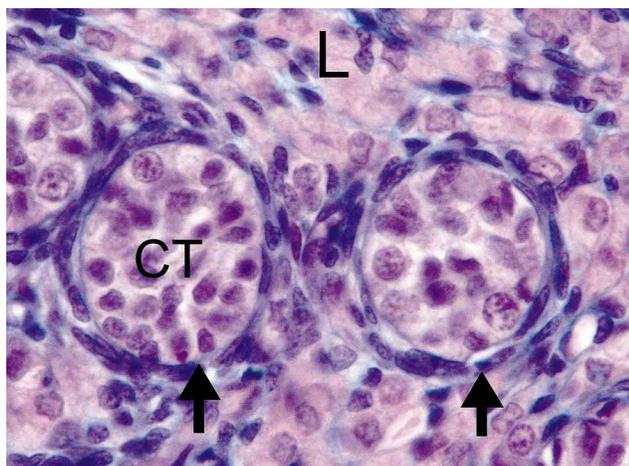


Fig. 7. Corte histológico de testículo fetal. Las células germinales y sustentocitos (células de Sertoli) están encerradas en cordones (flecha). Se ven endocrinocitos intersticiales (células de Leydig) (L) en gran cantidad.

a su acción luego de la 10^a semana post fecundación, de lo cual se desprende la importancia del patrón temporal de expresión de la AMH. El gen de AMH está localizado en el brazo corto del cromosoma 19 y las mutaciones de este gen no provocan reversión sexual gonadal sino que persistencia de derivados de los conductos paramesonéfricos, como tubas uterinas y útero. A fines de la 8^a y durante la

novena semana, los endocrinocitos intersticiales (células de Leydig) producen andrógenos, responsables de la diferenciación de los conductos mesonéfricos en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales. Igualmente los andrógenos bloquean el crecimiento de los conductos excretores del botón mamario en el hombre. Los conductos mesonéfricos expresan el receptor de los andrógenos, que es un receptor nuclear, con actividad de factor transcripcional. Al unirse la testosterona a su receptor, se induce la diferenciación del conducto mesonéfrico en sentido masculino. En el seno urogenital y los esbozos de los genitales externos, la testosterona es transformada en dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5 α -reductasa. La DHT tiene una afinidad 20 veces mayor que la testosterona por el receptor de andrógenos, por lo cual su efecto masculinizante es mucho más potente. En la mujer, la falta de andrógenos resulta en una regresión de los conductos mesonéfricos y en una feminización de los genitales externos. Sin embargo, un exceso anormal de andrógenos durante la vida fetal puede provocar una virilización de fetos XX, tal como ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita, la causa más frecuente de anomalías del desarrollo sexual fetal (Carlson; Sadler, 2010).

Si no se diferencia la gónada masculina durante la octava semana, significa que se desarrollará un ovario, con la consecuente regresión de los conductos mesonéfricos debido a la ausencia de testosterona y la diferenciación de los conductos paramesonéfricos en tuba uterina, útero, cervix y parte superior de la vagina, debido a la ausencia de AMH (Gilbert; Carlson).

DIFERENCIACION DEL OVARIO

Si bien la ausencia del gen SRY es relevante para que ocurra el desarrollo ovárico, parece lógico pensar que exista además una correcta expresión de genes "pro-ováricos" (Fig. 5) (Rey). Contrariamente a lo que ocurre en el testículo, en el cuál se puede formar la gónada en ausencia de células germinales primordiales (síndrome de Sertoli sólo), en la mujer se formarán ovarios vestigiales (estrías ováricas) si las células germinales primordia-

les no llegan a las crestas genitales o si son anómalas (XO) y se degeneran. En la mujer la presencia de células germinales es esencial para el desarrollo del ovario. Por otra parte, en individuos XX, la ausencia del gen SRY se relaciona con un aumento de los niveles de la proteína DAX-1 en la gónada que se va a diferenciar en sentido ovárico y del gen WNT4a. para la diferenciación del ovario (Gilbert; Vainio *et al.*, 1999). Al parecer gen WNT4a inhibe la expresión de FGF-9 (factor de crecimiento fibroblástico 9), y formaría el ovario (Carlson).

Posteriormente en la novena semana post fecundación (décimo primera de la amenorrea) ocurre la diferenciación ovárica. Las células germinales permanecen concentradas en la región cortical constituyendo las ovogonias, ellas proliferan por mitosis desde el momento en que colonizan la gónada hasta el inicio del cuarto mes de gestación. Las ovogonias no se organizan dentro de cordones y reciben el estímulo de un factor inductor de la meiosis, denominado MIS que se produciría en la rete ovarii (un derivado mesonéfrico) e inician la meiosis. A las 14 semanas post fecundación (décimo sexta de amenorrea) las ovogonias que están más próximas a la región medular del ovario dejan de multiplicarse e ingresan a la etapa de profase de la primera división meiótica, denominándose ovocitos I. Los ovocitos se asocian con células foliculares y forman los folículos primordiales (Fig. 8). Hacia la semana 22 los ovocitos alcanzan la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica, se detiene la meiosis. Cerca del término del embarazo, más del 90% de las células germinales ha alcanzado el estado de ovocito I. Muchos ovocitos I van degenerando a través del desarrollo (Fig. 9), de manera que el número de folículos con que nace una mujer es mucho menor que la cantidad de ovogonias y ovocitos I que hay en los ovarios fetales.

El ovario sufre un descenso aparente por disminución de la curvatura corporal y crecimiento de la zona caudal del feto, con lo cual queda ubicado en la región pélvica. Junto con este descenso aparente, ovario experimenta una rotación, al final de la cual el polo originalmente caudal se dirige a la línea mediana y el cefálico mira hacia lateral (Sadler).

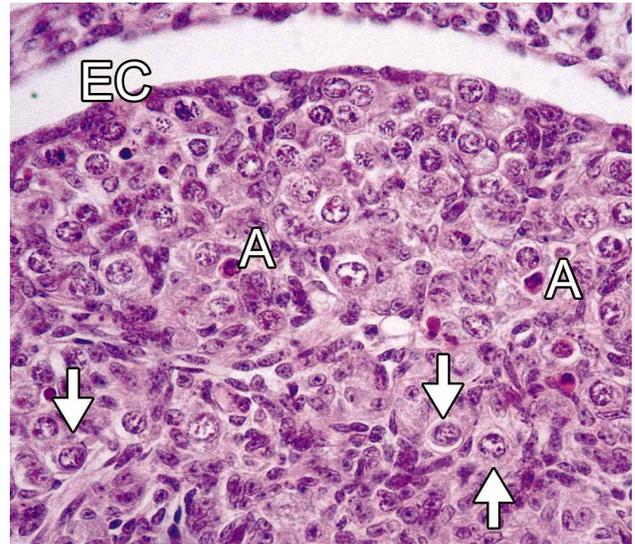


Fig. 8. Corte histológico de ovario. Epitelio celómico (EC), Algunos ovocitos están rodeados por células foliculares, constituyendo los folículos primordiales (flechas) Se observan además ovocitos atrésicos (A).

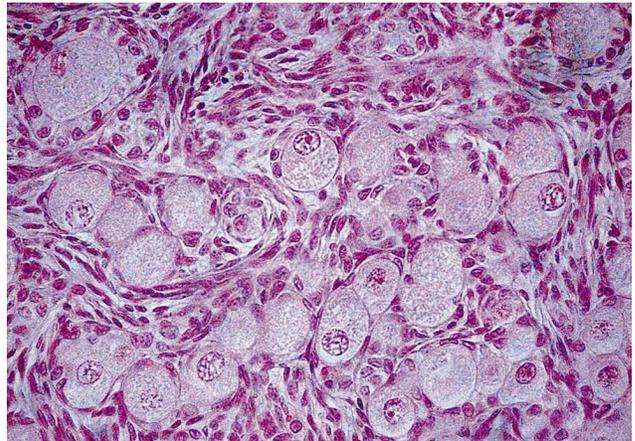


Fig. 9. Ovario humano mayor a 32 semanas, se observan folículos primordiales con ovocitos detenidos en la primera profase meiótica en etapa de diploteno (f).

DIFERENCIACION DE LAS VIAS GENITALES FEMENINAS

La formación inicial de los conductos paramesonéfricos depende de las señales de una serie de genes entre los que destacan Lim1, Emx2 y Wnt-4. Aunque la mayoría de los embriones con alteración de la expresión de Lim1 mueren durante la gestación, algunos sobreviven, constatándose ausencia de los derivados de los conductos paramesonéfricos y mesonéfricos

Tabla I. Cronología de la embriogénesis del ovario.

Semanas de amenorrea	Semanas post-fecundación	Características del ovario
7°	5°	Las células germinales primordiales migran por el mesenterio intestinal hacia la cresta genital Se forma la cresta genital ventromedial al mesonefros.
8°	6°	Las CGP colonizan la cresta genital denominándose gonocitos Se constituye la gónada indiferenciada
10°	8	Se diferencia el testículo El ovario continúa como gónada indiferenciada
11° a 12°	9° -10°	Se diferencia el ovario. Los gonocitos pasan a denominarse ovogonias, proliferan por mitosis hasta el inicio del cuarto mes.
16°	14°	Las ovogonias que están más próximas a la región medular del ovario dejan de multiplicarse e ingresan a la etapa de profase de la primera división meiótica, denominándose ovocitos I. Los ovocitos se asocian con células foliculares y forman los folículos primordiales.
24°	22°	Los ovocitos alcanzan la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica, se detiene la meiosis. (Carlson, 2009)
>38 semanas	>36 semanas	90% de las células germinales ha alcanzado el estado de ovocito I. Muchos ovocitos I van degenerando a través del desarrollo.

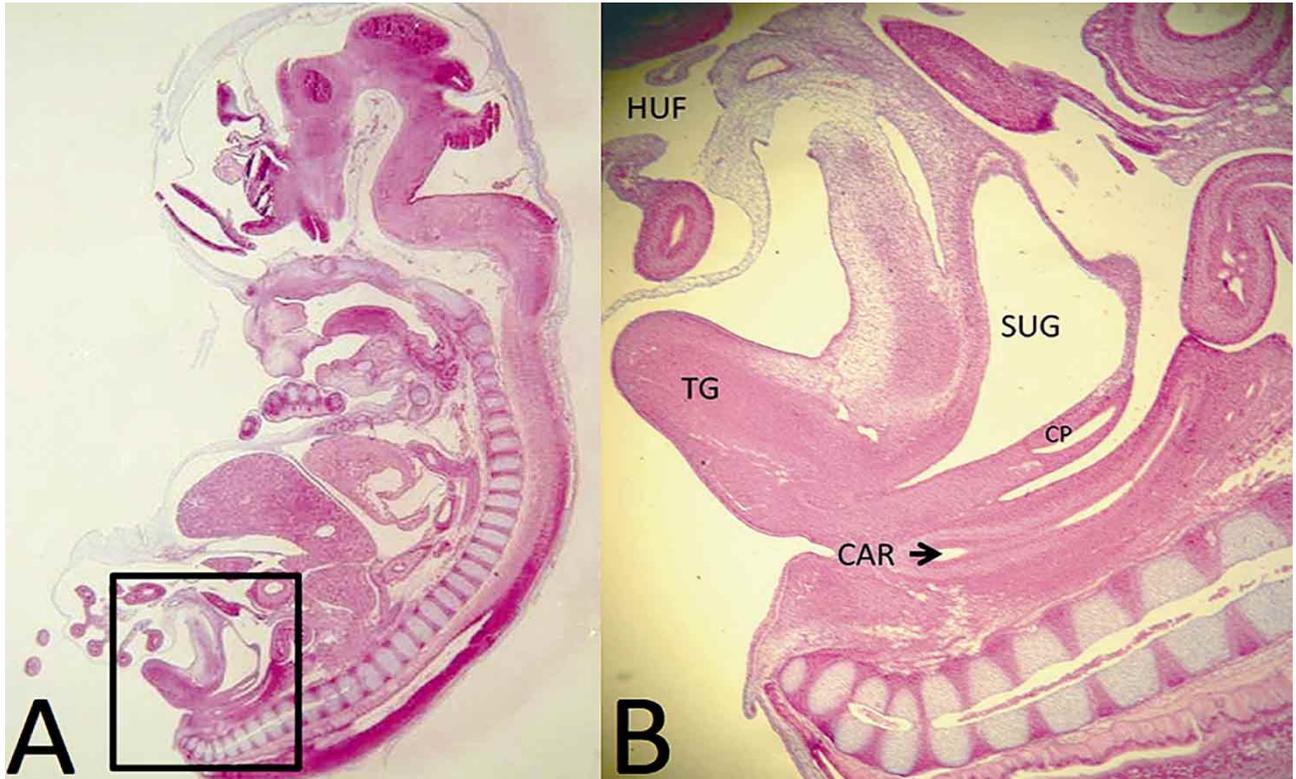
Tabla II. Defectos del sistema urogenital según deficiente expresión de genes.

	Función normal	Deficiente expresión de genes	Defectos en vías urogenitales
LIM-1	Formación inicial de los conductos paramesonéfricos.	LIM-1	Mueren durante la gestación, los que sobreviven presentan ausencia de los derivados de los conductos parameso-néfricos y mesonéfricos.
Emx2	Formación inicial de los conductos paramesonéfricos.	Emx2	Ausencia de riñones, uréteres, gónadas y conducto paramesonéfricos.
Wnt4	Formación inicial de los conductos paramesonéfricos.	Wnt4	ausencia de los conductos paramesonéfricos o müllerianos.
Wnt-5	Formación inicial de los conductos paramesonéfricos.	Wnt-5	úteros cortos y encorvados, cervix y vagina mal definidos.
Wnt-7^a	Mantención de la expresión de una secuencia ordenada de genes HOX.	Wnt-7^a	ausencia de tubas uterinas y un útero con aspecto de vagina.

(Carlson; Kobayashi et al., 2004). Los embriones mutantes que carecen del gen *Emx2* no desarrollan riñones, uréteres, gónadas ni los conducto paramesonéfricos (Miyamoto et al., 1997; Gilbert; Carlson). Los genes *Wnt* codifican glicoproteínas que regulan el crecimiento y diferenciación celular en la embriogénesis (Vainio et al.).

Existe un período en que el gen está presente en el mesénquima de la gónada y mesonefros de ambos sexos, siendo crítico para la nefrogénesis. luego deja de detectarse en el conducto mesonéfrico, pero continúa presente en el conducto de paramesonéfrico, indicando que es vital para el desarrollo inicial del tracto genital femenino. Es así como la inactivación de *Wnt4* en un embrión femenino conduce a la

ausencia de los conductos paramesonéfricos (müllerianos) (Vainio *et al.*). La deficiencia de *Wnt-5* ocasiona úteros cortos y encorvados, cervix y vagina mal definidos. Por otra parte *Wnt-7a* participa en la mantención de la expresión de una secuencia ordenada de genes *Hox*. La deficiencia de la expresión del gen *Wnt-7a* ocasiona ausencia de tubas uterinas y un útero con aspecto de vagina (Carlson). Por tanto, la diferenciación del conducto útero-vaginal en un tracto reproductivo funcional depende de la interacción entre los genes *Hox* y *Wnt* los que son regulados y "desregulados" por hormonas esteroidales o sus similares (xenoestrógenos) durante la embriogénesis y la vida adulta (Mericskay *et al.*, 2004; Daftary & Taylor, 2006; Taylor, 2008; Philibert *et al.*, 2008; Dunlap *et al.*, 2011) (Tabla II).



El Código HOX. El mecanismo molecular para asignar identidad posicional está relacionado con los genes HOX. Los genes HOX se expresan en un patrón temporo-espacial durante la organogénesis (Mortlock & Innis, 1997; Zhao & Potter, 2001). Se detecta expresión de Hoxa-9 en la futura tuba uterina, expresión de Hoxa-10 en la unión tuba-útero, Hoxa-11 se expresa fuertemente en el útero y menos intensamente en el cervix y Hoxa-13 sólo en cervix y vagina superior (Carlson). Este "Código HOX" contribuye al desarrollo del tracto genital femenino. Los patrones normales de desarrollo mulleriano o de los conductos paramesonérficos pueden ser alterados por exposición a disruptores endocrinos como el estrógeno sintético dietilestilbestrol (DES). Se ha demostrado experimentalmente en ratas que la exposición in útero a DES conduce a alteraciones del patrón normal de expresión Hox: Hoxa9 se expresa en el útero y no en la tuba, Hoxa10 en el útero, Hoxa 11 muy disminuido en el útero. Todos estos se sobre-expresan en vagina. Un hallazgo común en mujeres expuestas a DES "*in utero*"

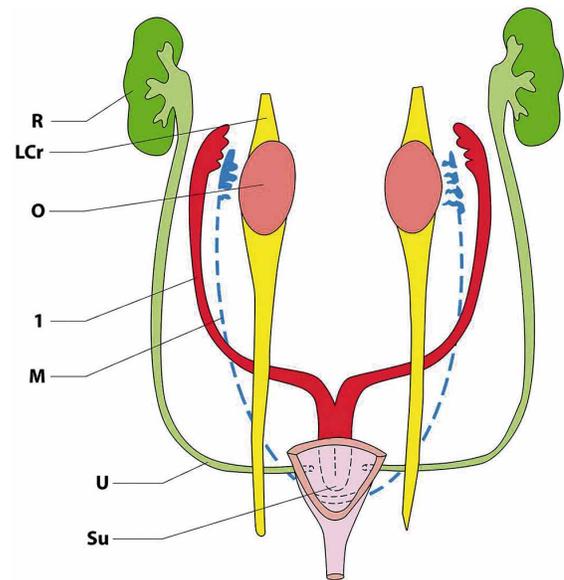


Fig. 11. Esquema que corresponde a un feto de 9 a 12 semanas post-fecundación (11 a 13 semana de amenorrea), los conductos paramesonérficos, parcialmente fusionados, se pueden subdividir en tres partes: i/ Una parte craneal, una parte media y una parte caudal, riñón (R), Ligamento craneal (LCr), Ovario (O), Tubas uterinas (TU), restos de mesonefros (M) uréteres (U), seno urogenital (SU).

Tabla III. Patrones de expresión normales y alterados de genes Hoxa.

	Lugar de expresión normal de genes	Cambios de los patrones de expresión génica. por exposición a disruptores endocrinos
Hoxa 9	tuba uterina	Hoxa 9. No se expresa,
Hoxa 10	unión tuba-útero	Hoxa 10. No se expresa
Hoxa 11	útero mayor expresión cuello uterino menor expresión	Hoxa9 se expresa en el útero y no en la trompa Hoxa10 en el útero. Hoxa11 muy disminuido en el útero
Hoxa 13	cérvix vagina superior	Todos estos se sobre-expresan en vagina.

es adenosis vaginal (tejido típico de mucosa endocervical o endometrial en la vagina). Otros disruptores endocrinos similares a estrógenos (xenoestrógenos) son: Metoxiclor (MXC), es un pesticida que actúa similar al DES; Bisfenol A (BPA), componente común de plásticos policarbonatos usados en almacenamiento de comida y sellantes dentales, altera la regulación de Hoxa10 (Daftary & Taylor; Taylor).

En un embrión humano de inicio de séptima semana post-fecundación podemos observar claramente el seno urogenital y los conductos mesonéfricos o los paramesonéfricos desembocando en él (Fig. 10). Los conductos paramesonéfricos se forman a partir de una invaginación del epitelio celómico, a nivel del borde lateral del mesonefros (Fig. 2). Su extremo craneal forma una estructura infundibuliforme que se abre en la futura cavidad peritoneal y constituirá posteriormente el ostio abdominal y las fimbrias de las tubas uterinas. En su porción cefálica, los conductos paramesonéfricos corren vertical y paralelos a los conductos mesonéfricos (Fig. 11) hasta alcanzar la futura región pélvica del embrión. Aquí ellos se elongan, cruzan ventral a los conductos mesonéfricos. y alcanzan el epitelio endodérmico del seno urogenital (Fig. 11). Existe interacción entre ambos conductos, demostrándose que la fase de elongación es dependiente de esta relación. En fetos de nueve semanas de vida (décimo primera semana de amenorrea), los extremos de los conductos paramesonéfricos contactan con el epitelio endodérmico del seno urogenital, en medio de la llegada de los conductos mesonéfricos (Fig. 11). Al final de la fase de elongación, las partes distales de los dos conductos paramesonéfricos se fusionan, para formar el conducto

útero-vaginal (Fig. 13), esta estructura tubular se proyecta en la pared dorsal del seno urogenital e induce la formación de un par de proliferaciones endodérmicas llamadas bulbos sinovaginales, los cuales se fusionan y forman, la lámina vaginal (Fig. 12).

En síntesis, entre la 9 a 12 semanas post-fecundación (11 a 13 semana de amenorrea), los conductos paramesonéfricos, parcialmente fusionados, se pueden subdividir en tres partes: i/ Una parte craneal, hasta el límite de fusión de ambos conductos, de donde se desarrollan las tubas uterinas. ii/ Una parte media y fusionada, que da origen al útero, y iii/ Una parte caudal, que contribuye a la formación de la vagina (Fig. 11). Los conductos paramesonéfricos fusionados que originan el cuerpo y el cuello del útero, están rodeados por una capa de tejido mesenquimático que constituirá la túnica muscular del útero o miometrio y su revestimiento peritoneal o perimetrio.

La proliferación continúa en el extremo craneal de la lámina vaginal aumentando la distancia entre el útero y el seno urogenital (Fig. 12). El lumen de la vagina se hace evidente debido a la muerte de las células (apoptosis) que están ubicadas en el centro de la lámina vaginal. A las 20 semanas de vida intrauterina, la vagina esta completamente canalizada (Fig. 13).

Recientemente esta concepción embriológica de la vagina, a partir de un origen doble han sido cuestionada. Es así como Cai (2009), basado en investigaciones genéticas y moleculares, plantea un rol preponderante de la acción de BMP4 en la

modelación del primordio vaginal a partir del conducto paramesonéfrico. La vagina distal derivaría también del conducto paramesonéfrico. Se propone que concentraciones altas de BM4 en el mesénquima del seno urogenital actuarían de forma extrínseca sobre el extre-

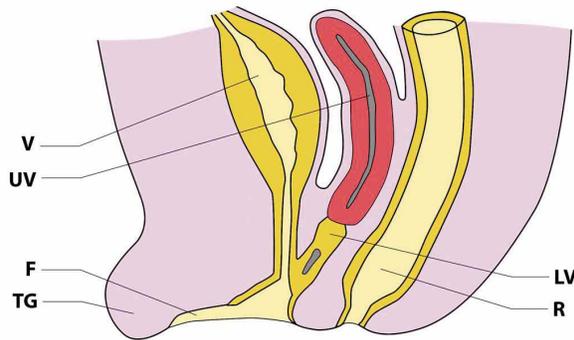


Fig. 12. Esquema de un corte sagital de feto mujer. Se observa Tubérculo genital (TG), Falo (F), Seno urogenital o vejiga, conducto uterovaginal (UV), Lámina vaginal (LV), recto (R).

mo caudal del conducto paramesonéfrico, solidificándolo y guiándolo para su extensión distalmente hacia la pared del seno urogenital y la uretra, crecen proliferaciones epiteliales hacia el mesénquima circundante para formar los esbozos de las glándulas uretrales y parauretrales (de Skene). Las proliferaciones epiteliales que se originan en el seno urogenital formarán las glándulas vestibulares mayores (de Bartolino). El lumen de la vagina está separado del vestíbulo (una cavidad derivada del seno urogenital) por el himen que es una delgada membrana formada por el revestimiento epitelial del seno y una delgada capa de células vaginales (Cunha, 1975, 1976; O’Rahilly, 1989; Hashimoto, 2003; Kurita *et al.*, 2001; Kurita & Nakamura, 2008; Orvis & Behringer, 2007; Massé *et al.*, 2009; Kurita, 2011).

En la mujer, pueden encontrarse algunos restos de los túbulos excretores craneales y caudales del mesonefros que se localizan en el mesoovario formando el epoóforo y el paraóforo respectivamente (Fig. 13). Parte del conducto mesonéfrico puede persistir entre las capas del ligamento ancho a lo largo de la pared lateral del útero o en la pared de la vagina. Estos restos del conducto mesonéfrico pueden originar los quistes de Gartner. Además, el extremo craneal de los conductos paramesonéfricos que no contribuyeron a formar el infundíbulo de las tubas uterinas, pueden persistir como un apéndice vesicular llamado hidátide de Morgagni (Gilbert; Carlson) (Fig. 13).

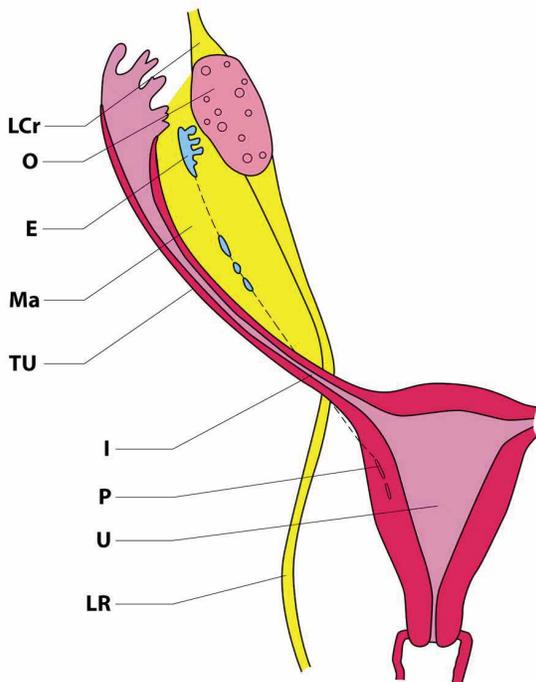


Fig. 13. Esquema de tubas uterinas y útero humano. Ovario (O), Ligamento craneal (LCr), Epooforo €, Tubas uterinas (TU), Paraooforo.(P), Útero (U).

En el feto de tres meses y medio de gestación se ha diferenciado las regiones de las tubas uterinas (fimbrias, ampular, istmo, intramural). De acuerdo a nuestras observaciones en el feto a término el cuerpo uterino presenta un endometrio con glándulas que presentan abundante secreción rica en glicógeno y carbohidratos. El cuello uterino se ha diferenciado en endocervix con glándulas que tienen actividad secretoria y un exocervix que se caracteriza por presentar un epitelio de revestimiento plano pluriestratificado muy alto, al igual que la vagina, lo cuál sugiere una intensa actividad estrogénica, similar al periodo periovulatorio de la mujer debido al estímulo hormonal materno (Fig. 14) (Rojas *et al.*, 2003).

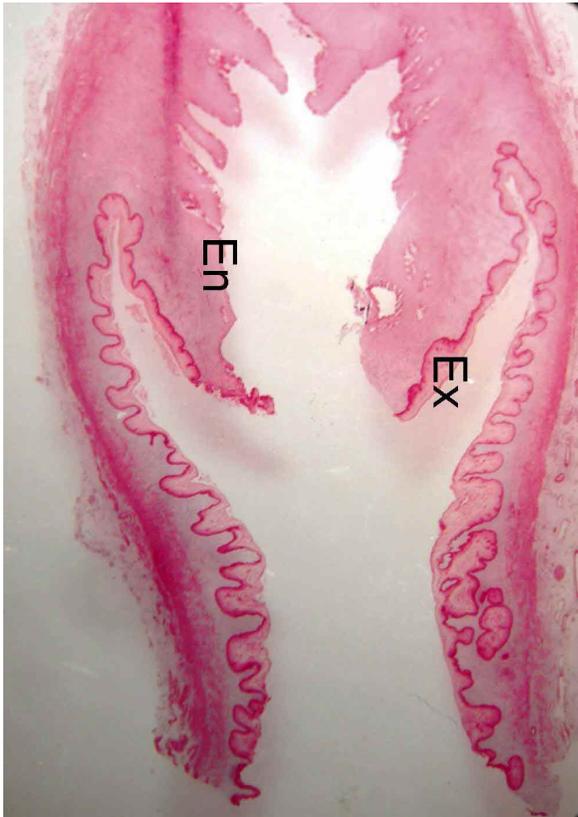


Fig. 14. Cuello uterino de feto humano de término. Endocervix (En), Exocervix (EX).

DIFERENCIACIÓN DE GENITALES EXTERNOS

El desarrollo de los genitales externos procede, en ambos sexos, de un esbozo común en el que se integran el seno urogenital, el tubérculo genital, los pliegues labio-uretrales y los pliegues labio-escrotales (Fig. 15A), siendo idénticos los genitales externos de ambos sexos antes de la octava semana de vida embrionaria (décima semana de amenorrea).

El tubérculo genital se forma en el extremo craneal de la membrana cloacal y los pliegues labiouretrales y labioescrotales, aparecen a los lados de esta membrana. Cuando el tabique uorrectal se fusiona con la membrana cloacal a fines de la sexta semana, la membrana cloacal se divide en membrana anal dorsal y membrana urogenital ubicada ventralmente. El tabique uorrectal es una estructura compleja formada por un pliegue superior (pliegue de Tourneux) y un par de pliegues laterales. El pliegue superior aparece en la cuarta semana en forma de media luna de mesodermo que crece hacia abajo entre el alantoides y extremo cefálico de la cloaca. Esta división coronal deja de crecer cuando alcanza el nivel de la futura uretra pelviana.

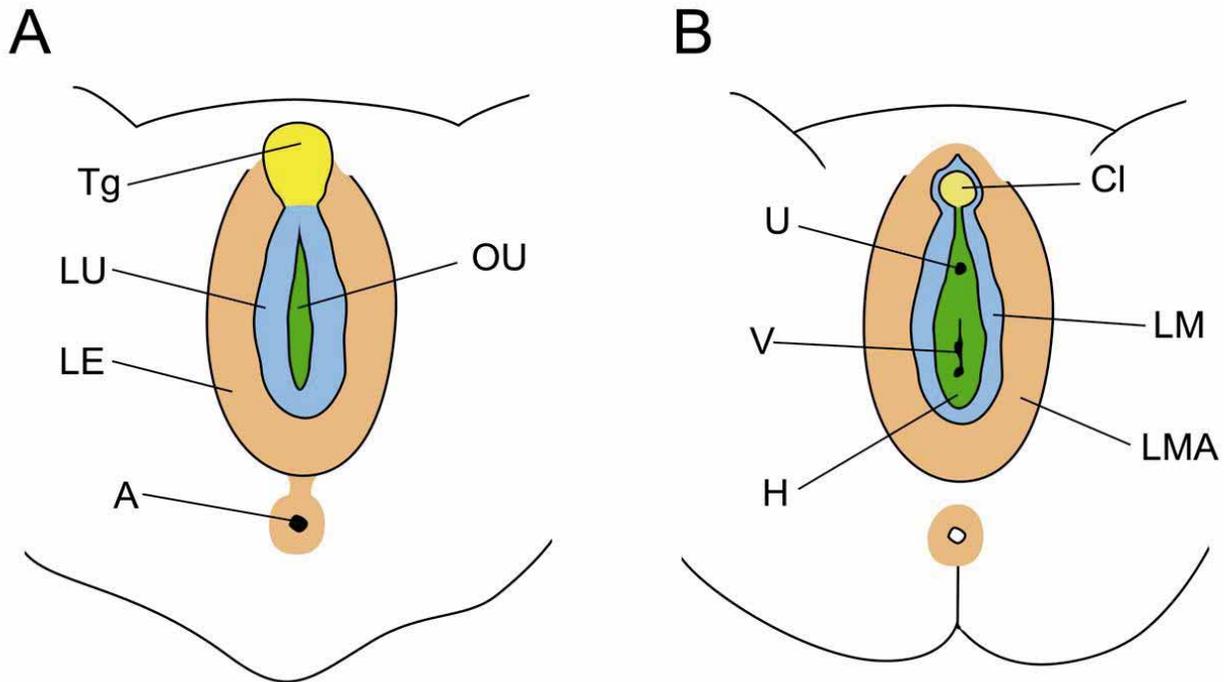


Fig. 15 A. Genitales indiferenciados: Tubérculo genital (Tg), Pliegues labiouretrales (LU), Pliegues labio escrotales (LE), Orificio urogenital (OU). B. Clítoris (CL), uretra (U), Vagina (Va), Himen (H), Labios menores (LM), Labios mayores (LMA).

Los pliegues laterales (de Rathke) surgen como un par de barras mesodérmicas localizadas a ambos lados de la cavidad cloacal, cerca de la membrana cloacal y crecen hacia la línea media donde se fusionan entre si y con el pliegue superior para completar el tabique urorectal. La membrana urogenital que esta situada en el piso del seno urogenital, se rompe una semana después aproximadamente formando el orificio urogenital (Fig. 15B)

La diferenciación de los órganos genitales ocurre primero en hombres y depende de la 5 alfa-dihidrotestosterona, deben estar presente tanto la enzima 5 alfa-reductasa, que transforma la testosterona en dihidrotestosterona, como también los receptores hormonales para ella. La diferenciación sexual de la zona genital del seno urogenital, situada por debajo de la entrada de los conductos mesonéfricos, se produce a partir del tercer mes de vida post-fecundación, formando en el hombre la porción inferior de la uretra prostática, la uretra membranosa y la uretra peneana en la porción fállica. El tubérculo genital en el varón se elonga y se diferencia en el componente dorsolateral del pene. Los pliegues labio- uretrales desarrollan la porción más ventral de la uretra peneana y su fusión forma el rafe peneano-escrotal-perineal. Los pliegues labio-escrotales se fusionan posteriormente para formar el escroto. La diferenciación del pene se completa en la semana 14 del desarrollo fetal (16 de amenorrea).

En el desarrollo de los genitales externos femeninos, el tubérculo genital se inclina caudalmente y se forma el clítoris (Fig. 15A y B). Si bien en la mujer, el tubérculo genital no se alarga mucho, es similar al del varón hasta las 18 semanas de desarrollo. Es preciso destacar que los estrógenos no juegan ningún rol en la diferenciación en la morfogénesis temprana de los genitales en el sexo femenino, tal como lo demuestran mutaciones en los receptores de estrógenos, pero sí en la morfogénesis avanzada. Los pliegues labio-escrotales crecen y forman los labios mayores, permaneciendo sin fusionar excepto en la porción posterior, donde se dispone la horquilla vulvar. Los pliegues labio-uretrales originan los labios menores y, por último, la porción fállica del seno urogenital da lugar al vestíbulo vaginal. Existen interesantes paralelismos entre el desarrollo de los miembros

y el tubérculo genital. Ambos usan las mismas pautas moleculares Hoxa-13 y Hoxd-13. La fase precoz de formación del tubérculo genital que es común para ambos sexos, depende de las señales de interacción de Sonic hedgehog (Shh), Factor de crecimiento fibroblástico-8 (FGF-8) y Factor de crecimiento fibroblástico-10 (FGF-10). El tubérculo genital no se forma en ausencia de Shh, y su parte mas distal (el glande) no se forma cuando FGF-10 se elimina.

En síntesis, para el desarrollo gonadal se requiere la expresión de los genes: WT-1 SF-1 y Lim-1. Durante la octava semana, se expresa el gen SRY entonces la gónada indiferenciada se transforma en un testículo; contrariamente cuando este gen no se expresa se desarrolla un ovario. En el varón, existe un solo alelo del gen SRY y un solo alelo del gen DAX1, en esas condiciones, SRY parece ser predominante y permite la diferenciación testicular con la consiguiente expresión de genes testiculares, como SOX9 y AMH. Un retraso en la expresión de SRY permitiría una acción anti-testicular de DAX1, resultando en la formación de ovotestes o de gónadas disgenéticas. En la mujer, la ausencia del gen SRY permite que la gónada se diferencie como ovario, esto se relaciona con un aumento de los niveles de la proteína DAX-1 y disminución de SOX9. Para que el ovario siga su desarrollo, es indispensable que las células germinales estén presentes, lo cual depende de SCF, c-kit y Wnt-4. La formación inicial de los conductos paramesonéfricos en la mujer, depende de las señales de una serie de genes entre los que destacan Lim1, Emx2 y Wnt-4. Por otra parte Wnt-7a participa en la mantención de la expresión de una secuencia ordenada de genes Hox. El mecanismo molecular para asignar identidad posicional al sistema genital femenino está relacionado con los genes HOX. Se detecta expresión de Hoxa-9 en la futura tuba uterina, expresión de Hoxa-10 en la unión tuba-útero, Hoxa-11 se expresa en el útero y menos intensamente en el cervix y Hoxa-13 sólo en cervix y vagina superior. Los disruptores endocrinos pueden alterar este orden. El desarrollo del sistema genital corresponde a una serie ordenada de eventos morfofisiológicos en el espacio y en el tiempo, cualquier alteración a este plan maestro de expresión de genes puede ocasionar una malformación congénita.

Tabla IV. Cronología de la diferenciación de las vías genitales internas.

Semanas de amenorrea	Semana Post fecundación	Características de las vías genitales.
10	8	Aparece el seno urogenital. Los conductos paramesonéfricos llegan a la pared posterior del seno urogenital. Se forma el ligamento ancho del útero quedando constituidas dos excavaciones: uterorectal y uterovesical (Gómez, 2003).
11 a 14	9 a 12	En los conductos paramesonéfricos, parcialmente fusionados, se reconocen una parte craneal, una parte media y fusionada y una parte caudal. Las partes distales de los dos conductos paramesonéfricos se fusionan, para formar el conducto útero-vaginal . Se forma la lámina vaginal.
16	14	Se ha diferenciado las regiones de las tubas uterinas (fimbrias, ampular, istmo e intramural).
22	20 s	La vagina esta completamente canalizada.
36	>34 s	Mayor a 34 semanas. Glándulas endometriales con abundante secreción. Glándulas del endocervix con intensa actividad secretora. Exocervix y vagina con epitelio de revestimiento plano pluriestratificado muy alto.

Tabla V. Terminología Anatómica, Histológica y Embriológica.

Sustentocitos	Células de Sertoli
Endocrinocitos intersticiales	Células de Leydig
Conducto mesonéfrico	Conducto de Wolff
Conducto paramesonéfrico	Conducto de Muller
	Quistes de Gartner
	Hidátide de Morgagni.
Tuba uterina	Trompa uterina o de Falopio
	Pliegue de Tourneux
	Pliegues de Rathke
Glándulas vestibulares mayores	Glándulas de Bartholino
Glándulas uretrales y parauretrales	Glándulas de Skene.
Excavación uterorectal.	Fondo de saco de Douglas

ROJAS, M. & PRIETO, R. Embryology of the female genital system. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):153-166, 2014.

SUMMARY: Until the seventh week of human embryonic development of both sexes have very similar primordia of genitalia represented by two undifferentiated gonads two mesonephric ducts, which originate the male genital tract and two paramesonephric ducts develop the female genital tract. Genital tubercle, two labiouretrales folds and two labioscrotal folds: Externally the same basic elements that are distinguished in both sexes. From SRY gene expression that occurs during the eighth week a series of morphophysiological events leading establishing a clear sexual dimorphism starts. If the resulting gonad is a testis produced hormones induce masculinization of internal and external genitalia, as well as outline the breast. However, if an ovary is formed or not formed gonads, internal and external genitalia develop in female sense. Genetic sex is not always related to the differentiation of external genitalia or genital tract that is why we consider separately each. This article explores the morphological differentiation into male and female connection, as well as the molecular regulation of the gonads, genital tract and external genitalia.

KEYWORDS: Embryology; Gonad; Uterine tubes; Uterus; Vagina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cai, Y. Revisiting old vaginal topics: conversion of the Müllerian vagina and origin of the "sinus" vagina. *Int. J. Dev. Biol.*, 53:925-34, 2009.
- Carlson, B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Madrid, Elsevier Mosby, 2009.
- Cunha, G. R. The dual origin of vaginal epithelium. *Am. J. Anat.*, 143:387-92, 1975.
- Cunha, G. R. Epithelial-stromal interactions in development of the urogenital tract. *Int. Rev. Cytol.*, 47:137-94, 1976.
- Daftary, G. S. & Taylor, H. S. Endocrine regulation of Hox genes. *Endocr. Rev.*, 27:331-55, 2006.
- Dunlap, K. A.; Filant, J.; Hayashi, K.; Rucker, 3rd, E. B.; Song, G.; Deng, J. M.; Behringer, R. R.; Demayo, F. J.; Lydon, J.; Jeong, J. & Spencer, T. E. Postnatal deletion of Wnt7a inhibits uterine gland morphogenesis and compromises adult fertility in mice. *Biol. Reprod.*, 85:386-96, 2011.
- Garat, J. M. & Ruiz de Termiño, M. *Estados intersexuales*. En: Pomerol, J. M. & Arrondo, J. L.. (Ed.). *Práctica Andrológica*. Barcelona, Masson Salvat, 1994.
- Gilbert, S. *Biología del Desarrollo*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2005.
- Gomez Dumm, C. *Embriología humana*. Buenos Aires, El Ateneo, 2003.
- Hashimoto, R. Development of the human Mullerian duct in the sexually undifferentiated stage. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 272:514-9, 2003.
- Jordan, B. K. & Vilain, E. Sry and the genetics of sex determination. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 511:1-14, 2002.
- Kobayashi, A. & Behringer, R. R. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat. Rev. Genet.*, 4:969-80, 2003.
- Kobayashi, A.; Shawlot, W.; Kania, A. & Behringer, R. R. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development. *Development*, 131:539-49, 2004.
- Kurita, T.; Cooke, P. S. & Cunha, G. R. Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (Müllerian) epithelial differentiation. *Dev. Biol.*, 240:194-211, 2001.
- Kurita, T. & Nakamura, H. *Embryology of the uterus*. In: Aplin, J. D. (Ed.). *Endometrium*. London, Informa UK Ltd., 2008. pp.1-18.
- Kurita, T. Normal and abnormal epithelial differentiation in the female reproductive tract. *Differentiation*, 82(3):117-26, 2011.
- Massé, J.; Watrin, T.; Laurent, A.; Deschamps, S.; Guerrier, D. & Pellerin, I. The developing female genital tract: from genetics to epigenetics. *Int. J. Dev. Biol.*, 53(2-3):411-24, 2009.
- Mericskay, M.; Kitajewski, J. & Sassoon, D. Wnt5a is required for proper epithelial-mesenchymal interactions in the uterus. *Development*, 131(9):2061-72, 2004.
- Miyamoto, N.; Yoshida, M.; Kuratani, S.; Matsuo, I. & Aizawa, S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2. *Development*, 124(9):1653-64, 1997.
- Mortlock, D. P. & Innis, J. W. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat. Genet.*, 15(2):179-80, 1997.
- O'Rahilly, R. *Prenatal human development*. In: Wynn, R. M. & Jollie, W.P. (Eds.), *Biology of the Uterus*. New York, Plenum Medical Book Company, 1989, pp.35-56.
- Orvis, G. D. & Behringer, R. R. Cellular mechanisms of Müllerian duct formation in the mouse. *Dev. Biol.*, 306(2):493-504, 2007.
- Philibert, P.; Biason-Lauber, A.; Rouzier, R.; Pienkowski, C.; Paris, F.; Konrad, D.; Schoenle, E. & Sultan, C. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93(3):895-900, 2008.
- Rey, R. Diferenciación sexual embrionaria: De las moléculas a la Anatomía. *Rev. Chil. Anat.*, 19(1):75-82, 2001.
- Rojas, M.; Montenegro, M. A. & Rodriguez, A. *Embriología del aparato genital de la mujer*. En:

Perez-Sanchez, A. (Ed.). Ginecología. 3ª ed. Santiago, Mediterraneo Ltda., 2003. pp.25-33.

Sadler T. W. Langman Embriología Médica. México D.F., Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Solari, A. J. *Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina*. 3ª Ed. Madrid, Médica Panamericana, 2004.

Taylor, H. Endocrine disruptors affect developmental programming of Hox gene expression. *Fertil. Steril.*, 89(2 Suppl):e57-8, 2008.

Vainio, S.; Heikkila, M.; Kispert, A.; Chin, N. & McMahon, A. P. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature*, 397(6718):405-9, 1999.

Zhao, Y. & Potter, S. S. Functional specificity of the Hoxa13 homeobox. *Development*, 128(16):3197-207, 2001.

Dirección para correspondencia:

Dra. Mariana Rojas R.

Laboratorio de Embriología Comparada

Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo

Facultad de Medicina, ICBM

Universidad de Chile

CHILE

Email: dramrojas@hotmail.com

Recibido : 11-03-2014

Aceptado: 17-04-2014