

# Zespół przetrwałych przewodów Müllera u yorkshire teriera

Rafał Sapieryński<sup>1</sup>, Maciej Wojtczak<sup>2</sup>

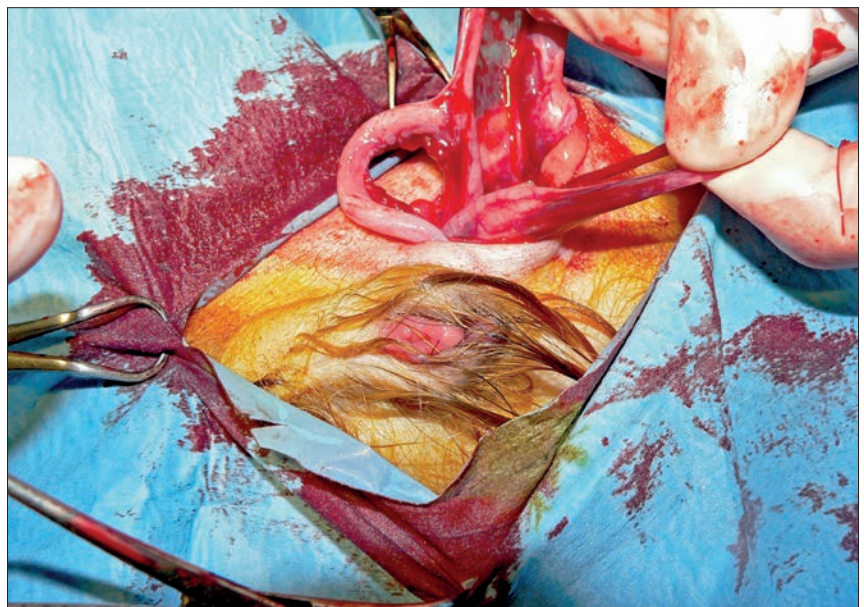
z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie<sup>1</sup> oraz Gabinetu Weterynaryjnego w Piasecznie<sup>2</sup>

Zaburzenia rozwojowe układu rozrodczego występują stosunkowo często w praktyce weterynaryjnej, jednak ich przyczyna i patogeneza często pozostaje niejasna. Najpowszechniejszą taką nieprawidłowością u psów samców jest wnetrostwo, czemu może towarzyszyć występowanie innych zaburzeń strukturalnych układu rozrodczego męskiego. Generalnie zaburzenia rozwojowe układu rozrodczego można podzielić na zaburzenia rozwojowe większe, których konsekwencją jest niepłodność osobnika, oraz zaburzenia rozwojowe mniejsze, w których funkcja rozrodcza pozostaje zachowana (w takich przypadkach wada często nie jest w ogóle wykrywana). Jednym z typów nieprawidłowości, są zaburzenia rozwoju płci (disorders of sex development, intersex conditions), które polegają na występowaniu niezgodności pomiędzy płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, somatyczną, a u ludzi także psychiczną (1, 2, 3). Zaburzenia rozwoju płci mogą mieć między innymi charakter obojactwa – gdy jeden osobnik posiada gonady zawierające zarówno tkankę jajnikową, jak i jądrową (ovotestis) lub obojactwa rzekomego (pseudoobojectwa, pseudohermafrodytyzmu) – gdy gonady chorego osobnika zawierają tkankę jądrową albo jajnikową. Jednym z zaburzeń rozwojowych układu rozrodczego psów opisywanych w literaturze jest forma męskiego obojactwa rzekomego, które polega na niezgodności pomiędzy płcią chromosomalną i gonadalną a budową wewnętrznych lub zewnętrznych narządów płciowych (np. pies samiec o genotypie XY, posiadający jądra oraz macicę). Przedmiotem niniejszej publikacji jest opis przypadku obojactwa rzekomego u psa samca, określonego mianem zespołu przetrwałych przewodów Müllera.

## Opis przypadku

Do lecznicy doprowadzono psa, samca, rasy yorkshire terier, w wieku 4 lat, jednostronnego wnętra celem przeprowadzenia zabiegu kastracji. Jądro w prawidłowej lokalizacji w badaniu klinicznym nie wykazywało zmian wielkości, konsystencji czy kształtu, jądro ektopowe nie było dostępne w czasie badania klinicznego, dlatego też

stwierdzono, że zlokalizowane jest w jamie brzusznej. Narządy płciowe zewnętrzne, w tym prącie, napletek oraz zbadana palpacyjnie prostata, nie wykazywały odchylenia morfologicznych. Stan ogólny pacjenta oceniony na podstawie badania klinicznego oraz wyników badania hematologicznego i podstawowego badania biochemicznego krwi był prawidłowy, dlatego nie wykonano dalszych badań diagnostycznych. W trakcie zabiegu kastracji stwierdzono nieprawidłowość anatomiczną, na którą składała się oprócz kompletnych narządów płciowych męskich, także obecność elementów narządów rozrodczych żeńskich, w tym dwurożnej macicy oraz początkowego odcinka pochwy (ryc. 1). Róg macicy po stronie jądra zlokalizowanego w mosznie był dłuższy i cieńszy niż róg macicy po stronie jądra wnetrowskiego (ryc. 2A). Wypreparowaną w czasie zabiegu chirurgicznego macicę rozcięto i stwierdzono obecność mnogich, małych (średnicy do 6 mm) cienkościennych struktur wypełnionych klarownym, lekko ciągliwym płynem w obszarze całego endometrium, zarówno w obrębie rogów, jak i trzonu macicy (ryc. 2B). Wycinki narządów rozrodczych (oba jądra oraz wycinki poprzeczne każdego z rogów macicy, obszaru rozwidlenia macicy



Ryc. 1. Obraz śródoperacyjny psa, samca, 4-letniego yorkshire teriera z zespołem przetrwałych przewodów Müllera – w centrum obrazu widoczny napletek oraz prącie, powyżej narządy rozrodcze wewnętrzne

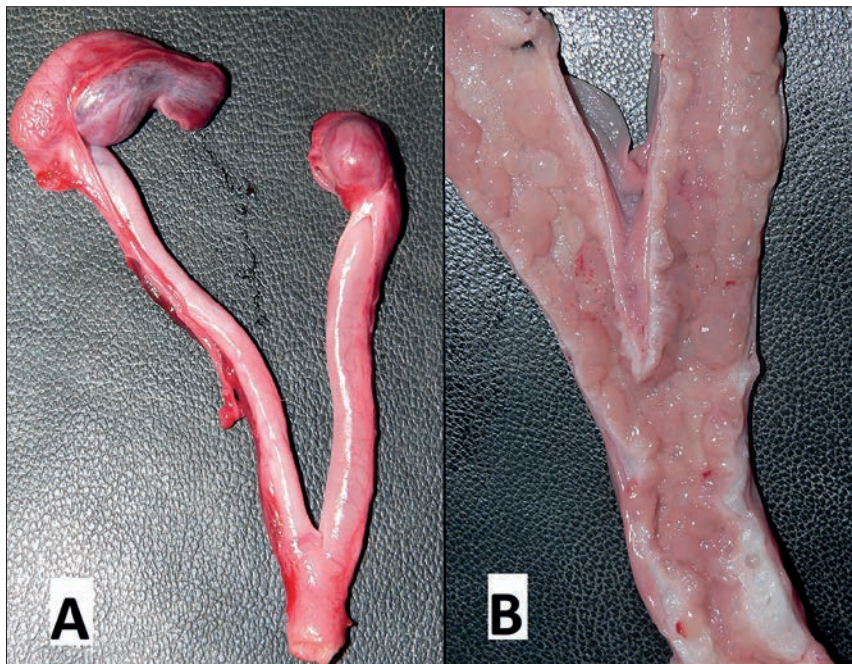
Persistent Müllerian duct syndrome in yorkshire terrier

Sapieryński R.<sup>1</sup>, Wojtczak M.<sup>2</sup> Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences-SGGW<sup>1</sup>, Veterinary Surgery in Piaseczno<sup>2</sup>

Congenital anomalies of the male reproductive system are common in the veterinary medicine, with cryptorchidism as the most common. Some disorders have clinical relevance and can influence the animal fertility, so they can be classified into minor and major anomalies. Pseudohermaphroditism is a state in which the gonads are of one sex but one or more contradictions exist in the morphological criteria of sex. There is a discrepancy between chromosomal and gonadal sex. Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS), is an example of such disorders, and seems to be rare in dogs. It can be inherited pathology but in many cases the causes and etiopathogenesis are not known. Affected dogs have YX chromosomes, normal or hypoplastic testes, with normal external genital tract but the testes are attached to the cranial ends of uterine horns. This article describes a case of PMDS in 4 year old, male yorkshire terrier, which has been identified during orchietomy because of the unilateral cryptorchidism.

**Keywords:** persistent Müllerian duct syndrome, pseudohermaphroditism, dog.

oraz z trzonu macicy) pobrano do badania mikroskopowego i wykonano barwienie rutynowe (hematoksylina-eozy-na). W badaniu mikroskopowym jądra o prawidłowej lokalizacji stwierdzono, że struktura histologiczna miąższu jądra była prawidłowa, z obecnością liczny kanalików nasieniowórczych, w których obserwowano spermatogenezę z obecnością



**Ryc. 2.** A – Obraz makroskopowy usuniętych narządów płciowych wewnętrznych pacjenta (jądro po stronie prawej było zlokalizowane w jamie brzusznej, a jądro po lewej było zlokalizowane w mosznie). B – wygląd endometrium macicy pacjenta – widoczne liczne cienkościennie torbiele wypełnione klarownym płynem, zarówno w trzonie, jak i rogach macicy

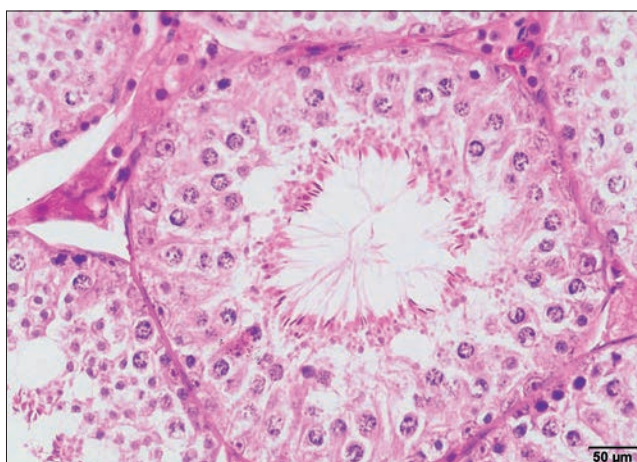
prawidłowych morfologicznie plemników (**ryc. 3**). W badaniu mikroskopowym jądra wnetrznego stwierdzono hipoplazję, która manifestowała się zmniejszeniem liczby i wielkości kanalików nasieniowłórczych, w których nie obserwowano komórek spermatogenezy, a jedynie komórki Sertolego ze zmianami wodniczkowymi w cytoplazmie, a także widoczny był rozrost komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga; **ryc. 4**). Nasieniowód, który przebiegał bocznie w stosunku do rogów macicy, miał budowę prawidłową, z warstwą mięśniową oraz wysłany był nabłonkiem walcowatym, obwodowa warstwa

łącznotkankowa zlewała się z zewnętrzną warstwą rogu macicy (**ryc. 5**). Ogólna struktura mikroskopowa ściany macicy była prawidłowa, ze zmianami rozrostowo-torbielowatymi endometrium; gruczoły były poszerzone i wypełnione klarownym, bezkomórkowym, białkowym materiałem, który powodował spłaszczenie komórek gruczołów endometrium (**ryc. 6**). Na podstawie przeprowadzonej oceny rozpoznano zespół przetrwałych przewodów Müllera (ZPPM), z towarzyszącym rozrostem torbielowatym gruczołów endometrium (cystic endometrial hyperplasia – CEH) oraz wnetrostwem jednostronnym.

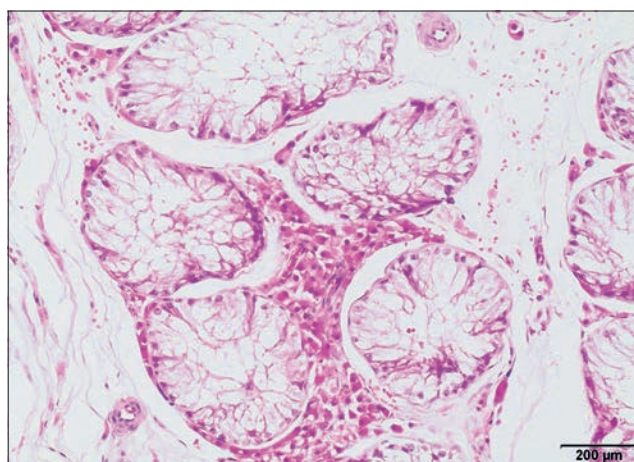
## Omówienie przypadku

Zespół przetrwałych przewodów Müllera (persistent Müllerian duct, uterus masculinus) jest zaburzeniem różnicowania płci u samców, które polega na rozwoju struktur wywodzących się zarówno z przewodów przyśródniczkowych (przewody Müllera), jak i śródniczkowych (przewody Wolffa) w wyniku braku aktywności hormonu anty-müllerowskiego (anti-Müllerian hormone – AMH, określane też mianem Müllerian inhibitory substance – MIS) albo też wadliwego działania lub braku receptorów dla AMH (1, 4). Z przewodów Müllera u samic ssaków łożyskowych powstaje jajowód, macica i doczaszkowa część pochwy, z kolei u samców ów przewod zanika pod wpływem wydzielanego przez komórki Sertolego AMH. Z kolei z przewodów Wolffa u samców zwierząt owodniowych powstają najądrza i nasieniowody, a u samic przewody te zanikają (**ryc. 7**).

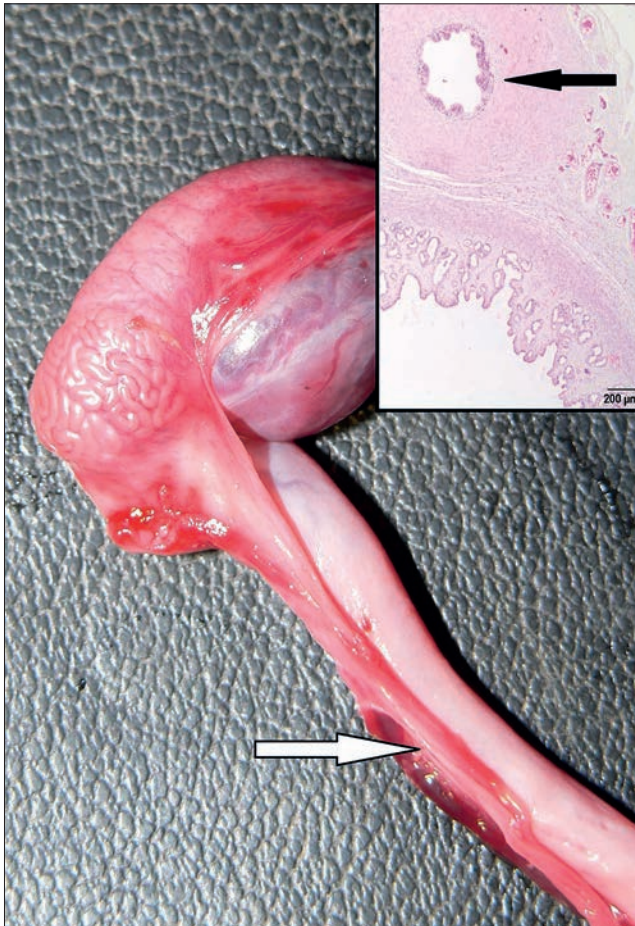
U samca z zespołem przetrwałych przewodów Müllera stwierdza się, oprócz prawidłowo rozwiniętych narządów płciowych samczych, także obecność jajowodów, macicy i doczaszkowego fragmentu pochwy, przy czym na skutek nieprawidłowości anatomicznych jądra mogą mieć nieprawidłową lokalizację – w około 50% przypadków obserwuje się jedno- lub obustronne wnetrostwo (1, 5). Nasilenie zmian w obrębie narządów samiczych u samca z zespołem przetrwałych przewodów Müllera może być różne, od obecności narządów szczątkowych, odcinkowych lub jednostronnych (obecny tylko jeden róg macicy) aż do obserwowanych w opisywanym przypadku w pełni wykształconych i nieróżniących się od prawidłowych wewnętrznych narządów płciowych samicy (5). Chociaż mechanizm powstawania zespołu przetrwałych



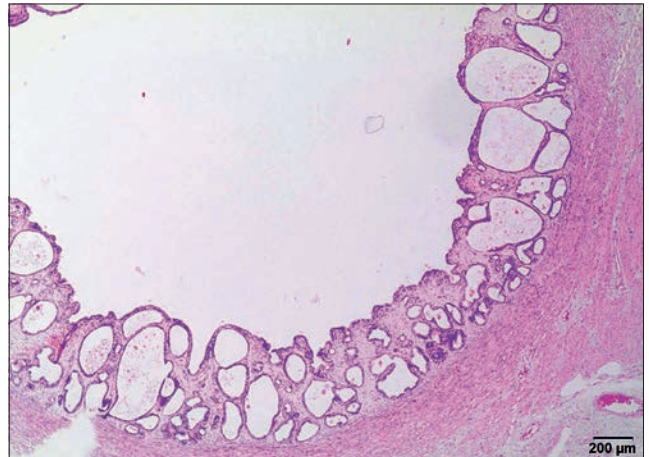
**Ryc. 3.** Obraz mikroskopowy jądra usuniętego z moszny – widoczny prawidłowo rozrośnięty kanalik nasieniowłórczy, w centrum promieniście ułożone plemniki. Barwienie hematoksylina-eoazyne, powiększenie 200×



**Ryc. 4.** Obraz mikroskopowy jądra usuniętego z jamy brzusznej – widoczne hipoplastyczne kanaliki nasieniowłórcze pozbawione komórek spermatogenezy, widoczne są tylko komórki Sertolego z obfitą, silnie zwakuolizowaną cytoplazmą; uwagę zwraca też rozrost komórek śródmiąższowych (Leydiga) – komórki o różowej cytoplazmie widoczne pomiędzy kanalikami nasieniowłórczymi. Barwienie hematoksylina-eoazyne, powiększenie 100×



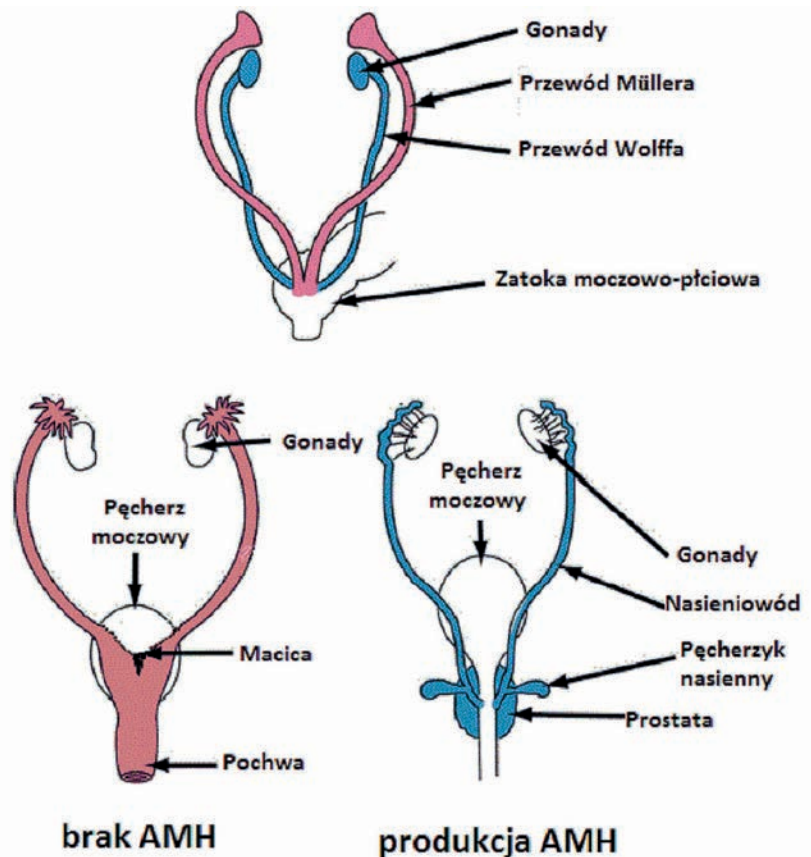
**Ryc. 5.** Fragment wyizolowanych narządów rozrodczych, z prawidłowo wykształconym jądrem, najądrzem oraz nasieniowodem (oznaczony białą strzałką) biegnącym wzdłuż rogu macicy. Wstawka przedstawia obraz mikroskopowy nasieniowodu (oznaczony czarną strzałką), który przebiega w sąsiedztwie macicy – widoczna na dole tej ryciny. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 40×



**Ryc. 6.** Obraz mikroskopowy błony śluzowej macicy, który ukazuje poszerzenie gruczołów endometrium przez białkowy płynny materiał, widoczne też spłaszczenie komórek gruczołów endometrium. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 40×

przewodów Müllera jest znany, to nie ma jednoznacznych danych odnośnie do czynników wywołujących ową nieprawidłowość, jednak wydaje się, że u sznaucerów miniaturowych wada ta może mieć podłoże dziedziczne (cecha autosomalna recesywna; cyt. za 1). Obojnactwo rzekome u samca może wynikać z zaburzeń mskulinizacji osobnika zależnej od działania androgenów (brak działania androgenów), zaburzeń produkcji hormonu antymüllerowskiego przez komórki Sertolego (we krwi stwierdza się obniżenie stężenia AMH) lub też AMH jest produkowany na prawidłowym poziomie, jednak nie wyzwała efektu z powodu zaburzeń działania swoistego receptora (receptor ten jest niefunkcyjny lub ulega szybkiej degradacji – co wykazano u sznaucerów miniaturowych z zespołem przetrwałych przewodów Müllera; 6).

W praktyce klinicznej o rozpoznaniu zespołu przetrwałych przewodów Müllera decyduje przede wszystkim fakt, czy w przebiegu zespołu obserwuje się wnętrostwo, występują objawy kliniczne lub też od tego, czy pies ma być wykorzystywany jako reproduktor. Podobnie jak w prezentowanym przypadku u większości psów zespół przetrwałych przewodów Müllera jest rozpoznawany przypadkowo podczas kastracji pacjenta, u którego rozpoznano jednostronne lub obustronne



**Ryc. 7.** Schemat obrazujący przebieg prawidłowego rozwoju układu rozrodczego samicy i samca, zależnego między innymi od braku lub obecności aktywności hormonu antymüllerowskiego (AMH) – po lewej narządy płciowe samicy, po prawej narządy płciowe samca

wnętrostwo, przy czym zazwyczaj ani w zachowaniu psa, ani w wynikach podstawowych badań (w tym badania klinicznego i podstawowego badania krwi) nie ma żadnych wskazań świadczących o współistnieniu zespołu przetrwałych przewodów Müllera. Jednakże wykrycia macicy męskiej można dokonać w trakcie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, wykonywanego zazwyczaj z innych wskazań lub też z powodu objawów klinicznych dotyczących dróg wyprowadzających mocz (patrz niżej; 5). W jednym z badań średnia wieku psów, w których badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej wykryto macicę męską, wyniósł prawie 9 lat (najstarszy osobnik miał 13 lat), co z jednej strony wskazuje na małe kliniczne znaczenie omawianego problemu u psów, które nie są reproduktorami, ale z drugiej strony może świadczyć, że zaburzenie wcale nie występuje bardzo rzadko, tylko może nie zostać rozpoznane (5).

W przypadku zaburzeń morfologicznych układu rozrodczego męskiego płodność samca zależy od różnych czynników, między innymi od: produkcji prawidłowych czynnościowo i morfologicznie plemników, prawidłowego rozwoju dróg wyprowadzających nasienie, prawidłowej funkcji narządów płciowych dodatkowych oraz prawidłowych reakcji na czynniki stymulujące zachowania płciowe samca (1). W opisywanym przypadku nie oceniano zdolności reprodukcyjnych samca, jednak badanie histopatologiczne jądra, które znajdowało się w mosznie ujawniło prawidłowy przebieg spermatogenezy z obecnością morfologicznie prawidłowych plemników. W literaturze opisano przypadek 7-letniego

samca sznauera miniaturowego z zespołem przetrwałych przewodów Müllera, który był ojcem dwóch miotów szczeniąt (łącznie 11 szczeniąt), co wskazuje na potencjalną płodność takich osobników, chociaż jakość nasienia u chorych psów jest gorsza (zmniejszona liczba plemników; 1). W obrębie kanalików nasieniowłóczych jądra wnetrowskiego opisywanego psa spermatogeneza nie była obserwowana, jednak jest to typowa cecha w takich przypadkach (wynik niedorozwoju jądra w odpowiedzi na zmienione warunki mikrośrodowiskowe – temperatura podwyższona w stosunku do panującej w worku mosznowym unie możliwia prawidłową produkcję plemników), dlatego też nie należy utożsamiać braku produkcji plemników z zespołem przetrwałych przewodów Müllera.

W przebiegu zespołu przetrwałych przewodów Müllera u psów obserwuje się niekiedy objawy kliniczne dotyczące układu moczowego, takie jak nawracające zakażenia dróg moczowych, zaburzenia oddawania moczu (nietrzymanie moczu, bolesne parcia, częstomocz) bez towarzyszącego zakażenia, aż do niedrożności cewki moczowej włącznie (5). Możliwym, i jak się wydaje częstym, powikłaniem zespołu przetrwałych przewodów Müllera u psów może być rozrost torbielowaty endometrium, *hydrometra*, *mucometra* lub ropomacicze (4). Torbielowaty rozrost endometrium jest zaburzeniem morfologicznym błony śluzowej macicy, charakteryzującym się zmianami rozrostowymi gruczołów endometrium, które produkują wydzielinę gromadzącą się w świetle i powodującą ich poszerzenie. W przypadkach zaawansowanych rozdzęcie gruczołów jest na tyle znaczne, że pojawiają

się widoczne makroskopowo torbiele obejmujące mniej lub bardziej liczne obszary endometrium, a niekiedy całą błonę śluzową macicy (7). Wydaje się, że zaburzenie to jest konsekwencją nieprawidłowej odpowiedzi komórek gruczołów endometrium na stymulację hormonalną – estrogeny i progesteron, ale może też mieć związek z działaniem czynników drażniących, w tym chemicznych i fizycznych. Torbielowaty rozrost endometrium w części przypadków postępuje w kierunku śluzomacicza, które po zakażeniu wewnątrzmacicznym może zakończyć się jako ropomacicze (7).

## Piśmiennictwo

1. Breshears M.A., Peters J.L.: Ambiguous genitalia in a fertile, unilaterally cryptorchid male miniature schnauzer dog. *Vet. Pathol.* 2011, **48**, 1038–1040.
2. Silverside D.W., Benoit J.M., Collard F., Gilson C.: Disorder of sex development (XX male, SRY negative) in a French bulldog. *Can. Vet. J.* 2011, **52**, 670–672.
3. Gurel A., Yildirim F., Sennazali G., Ozer K., Karabagli M., Deviren A., Ciraloglu A., Hermaphroditism in two dogs – pathological and cytogenetic studies: a case report. *Veterinarni Med.* 2014, **59**, 51–54.
4. Foster R.A.: Male genital system. W: Grant Maxie M.: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Wyd. 6, Elsevier, St. Louis, s. 465–510.
5. Lim C.K., Heng H.G., Hui T.Y., Thompson C.A., Childress M.O., Adams L.G.: Ultrasonographic features of uterus masculinus in six dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2015, **56**, 77–83.
6. Wu X., Wan S., Pujar S., Haskins M.E., Schlafer D.H., Lee M.M., Meyers-Wallen V.N.: A single base pair mutation encoding a premature stop codon in the MIS type II receptor is responsible for canine persistent Mullerian duct syndrome. *J. Androl.* 2009, **30**, 46–56.
7. Moxon R., Whiteside H., England G.C.W.: Prevalence of ultrasound-determined cystic endometrial hyperplasia and the relationship with age in dogs. *Theriogenology*. 2016, **86**, 976–980.