

Enfermedades autoinmunes del aparato urogenital masculino y femenino

Jhoana Alejandra Morales Arciniegas¹  Airam Luna Peña Castellanos²  Cesar Augusto Popo Viveros³  Sebastian Ospina Muñoz⁴ 

1 Jhoana Alejandra Morales Arciniegas*, Universidad del Cauca, jalmorales@unicauca.edu.co

2 Airam Luna Peña Castellanos, Universidad de Boyacá, lunapenam@gmail.com

3 Cesar Augusto Popo Viveros, Unidad Central del Valle, cesarp.9544@gmail.com

4 Sebastian Ospina Muñoz, Universidad de los Andes, ospisebas@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido: Enero 2024

Aceptado: Septiembre 2024

Publicado: Octubre 2024

Palabras Clave:

Enfermedad autoinmune, Sistema urogenital, Respuesta inmune, Femenino, Masculino.

Keywords:

Autoimmune disease, Urogenital system, Immune response, Female, Male.

Resumen

Las enfermedades autoinmunes tienen un impacto profundo en el aparato urogenital, afectando tanto la salud física como mental. En mujeres, pueden causar sequedad vaginal, disfunción ovárica y problemas renales, mientras que en hombres pueden llevar a vasculitis testicular y problemas de fertilidad. Entre las más comunes se encuentran el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren.

También es crucial considerar enfermedades autoinmunes menos frecuentes, como la encefalitis anti-receptor NMDA y las enfermedades relacionadas con IgG4, que pueden presentar implicaciones significativas en este ámbito.

Este artículo revisará las enfermedades autoinmunes que afectan el aparato urogenital en ambos sexos, destacando tanto las condiciones comunes como las raras, para ofrecer una visión integral de su impacto.

Abstract

Autoimmune diseases have a profound impact on the urogenital system, affecting both physical and mental health. In women, they can cause vaginal dryness, ovarian dysfunction, and renal issues, while in men, they may lead to testicular vasculitis and fertility problems. Common conditions include systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome.

It is also crucial to consider less common autoimmune diseases, such as anti-NMDA receptor encephalitis and IgG4-related diseases, which may have significant implications in this area.

This article will review autoimmune diseases affecting the urogenital system in both sexes, highlighting both common and rare conditions to provide a comprehensive view of their impact.

* Autor para correspondencia:

Jhoana Alejandra Morales Arciniegas, Universidad del Cauca, e-mail: jalmorales@unicauca.edu.co

Cómo citar:

Morales et al. Enfermedades autoinmunes del aparato urogenital masculino y femenino. S&EMJ. Año 2024; Vol. 4: 15-38.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes son una amplia gama de trastornos, se caracterizan por una respuesta inmune desequilibrada en la cual el sistema inmunológico ataca los tejidos del propio cuerpo. (1) Estas patologías pueden afectar múltiples órganos y sistemas, entre ellos el aparato urogenital. En el contexto del aparato urogenital femenino y masculino, las enfermedades autoinmunes pueden generar un impacto significativo en la salud y calidad de vida de los pacientes.

En las mujeres, las enfermedades autoinmunes del aparato urogenital pueden manifestarse en diversas condiciones, como la enfermedad tiroidea autoinmune, lupus eritematoso sistémico, síndrome de poliendoocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1), enfermedad celíaca, y el síndrome antifosfolípido, entre otras. Estas enfermedades pueden causar una amplia gama de problemas, incluyendo manifestaciones renales, hipofunción ovárica, síntomas como sequedad vaginal y dispareunia. Además, pueden estar asociadas con el desarrollo de teratomas ováricos vinculados a encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato, y pueden producir alteraciones en la salud sexual y reproductiva. (2),(3),(4), (5)

En el caso de los hombres, las enfermedades autoinmunes del aparato urogenital pueden incluir prostatitis autoinmune, autoinmunidad espermática, orquitis autoinmune y vasculitis testicular en el contexto de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Estas condiciones pueden causar una variedad de síntomas, como dolor pélvico, disfunción eréctil y problemas de fertilidad. (6), (7), (8)

En ambos sexos, las enfermedades autoinmunes urogenitales más frecuentes incluyen el síndrome de Sjögren, enfermedades reumáticas autoinmunes y las enfermedades relacionadas con IgG4. Entre las menos comunes se encuentran esclerosis múltiple, Síndrome de Goodpasture, enfermedad de Still del adulto. (9), (10), (11), (12)

El diagnóstico temprano y manejo adecuado de estas patologías demandan de un enfoque interdisciplinario que abarque tanto las manifestaciones como los síntomas de los diferentes órganos afectados y el impacto general en la calidad de vida de los pacientes. Pese a que los avances en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades siguen siendo áreas de investigación se requiere de más estudios para mejorar los resultados clínicos.

Objetivo

Realizar una actualización sobre la patología de carácter inmunológico que se presenta en el aparato urogenital, con un enfoque multidisciplinario que

integre a especialistas en medicina interna, urología y ginecología.

Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura disponible desde 2018 hasta la fecha. Se incluyeron estudios que abordan enfermedades autoinmunes del aparato urogenital. Se evaluaron tanto las patologías más comunes como las menos comunes que afectan este sistema. Las bases de datos consultadas incluyeron PubMed, Springerlink, Science Direct, Google académico, Elsevier, usando los términos MeSH (Medical Subject Headings): *autoimmune disease*, *urogenital system*, *fémale*, *male*, *autoimmune urogenital*, y otros términos como DeCS (tesauro Descriptores en Ciencias de la Salud): *"Urogenital diseases/immunology"*. Para lo cual se escogió 276 artículos, de los cuales se clasificaron los 48 más relevantes, posteriores a realizar ecuaciones de búsqueda con los operadores booleanos y los instrumentos CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme español*), en los cuales se obtuvo un promedio de 82%.

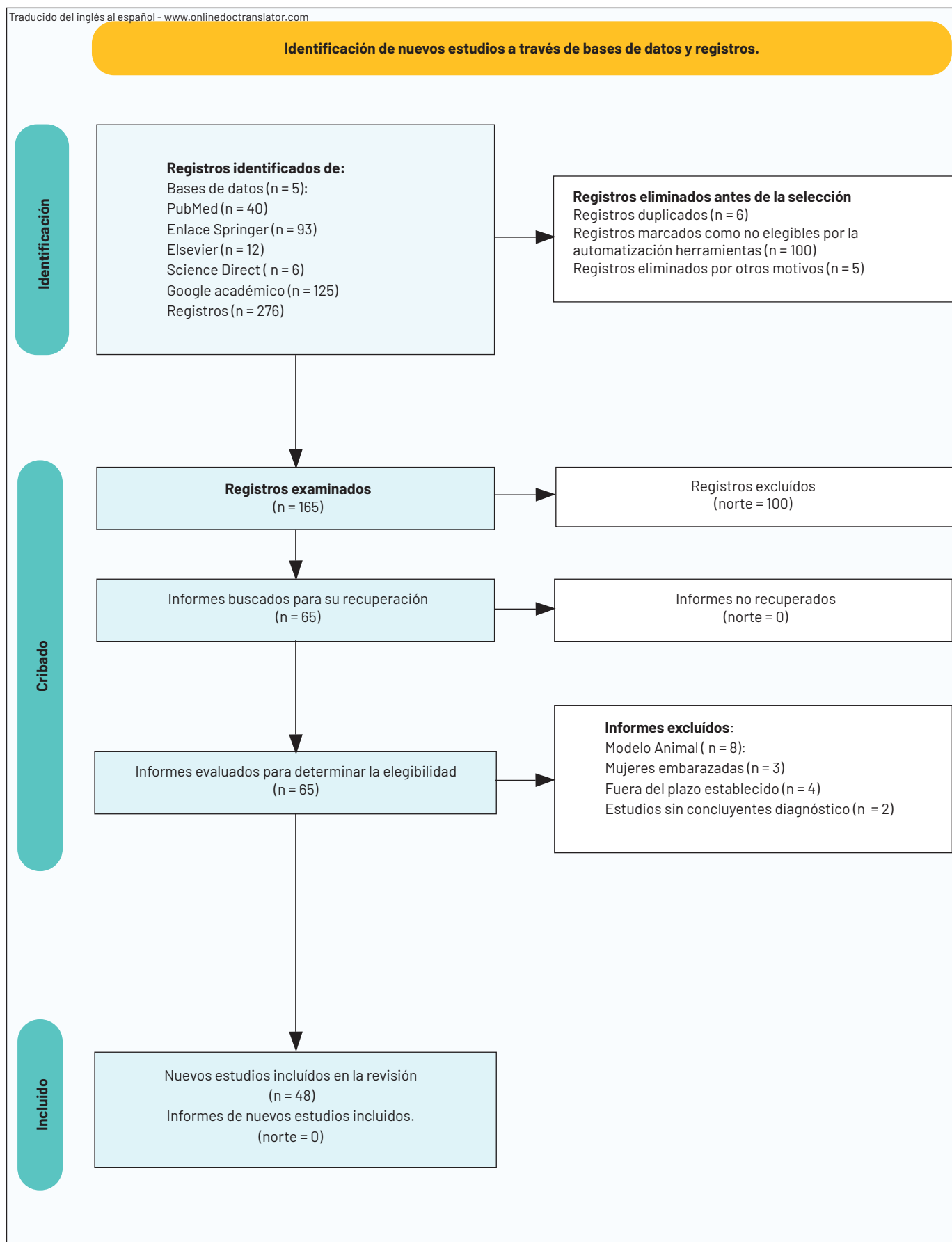
No se implementaron restricciones en cuanto al idioma de publicación. En relación con el tipo de estudio, se consideró revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios clínicos (ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios de caso-control), reporte de casos, revisión de tema. Inicialmente, se examinó el contenido de los resúmenes de los artículos identificados. Luego, se seleccionaron para una revisión a texto completo los artículos que mencionan pacientes con enfermedades autoinmunes del aparato urogenital en hombres y mujeres. Después de la revisión completa de los artículos, se excluyeron artículos que en su contenido se encontrará los siguientes criterios:

- Pacientes pediátricos menores de 12 años.
- Estudios que no especificara claramente la conformación de la muestra.
- Investigaciones basadas en modelos animales.
- Estudios que incluyeran participantes sin diagnóstico confirmado de enfermedades autoinmunes del aparato urogenital.
- Publicaciones fuera del rango de años establecido para la revisión.
- Mujeres gestantes.
- Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión específicos para asegurar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados.

Introduction

Autoimmune diseases encompass a wide range of disorders characterized by an imbalanced immune response in which the immune system attacks the body's own tissues. These conditions can affect multiple organs and systems, including the urogenital system. For both female and male urogenital systems, autoimmune

Diagrama 1. Flujograma PRISMA 2020.



Fuente: Tomado para fines académicos, adaptado a español: Haddaway, NR, Page, MJ, Pritchard, CC, & McGuinness, LA (2022). PRISMA2020.

diseases can have a significant impact on patient health and quality of life.

In women, autoimmune diseases affecting the urogenital system can manifest in various conditions, including autoimmune thyroid disease, systemic lupus erythematosus, autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1), celiac disease, and antiphospholipid syndrome. These diseases can lead to a range of issues, such as renal manifestations, ovarian dysfunction, vaginal dryness, and dyspareunia. Additionally, they may be associated with the development of ovarian teratomas linked to anti-NMDA receptor encephalitis and can cause alterations in sexual and reproductive health.

In men, autoimmune diseases of the urogenital system may include autoimmune prostatitis, sperm autoimmunity, autoimmune orchitis, and testicular vasculitis in the context of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. These conditions can result in symptoms such as pelvic pain, erectile dysfunction, and fertility problems.

In both sexes, the most common autoimmune urogenital diseases include Sjögren's syndrome, autoimmune rheumatic diseases, and IgG4-related diseases. Less common conditions include multiple sclerosis, Goodpasture syndrome, and adult-onset Still's disease.

Early diagnosis and appropriate management of these conditions require an interdisciplinary approach that addresses both the manifestations and symptoms of the affected organs and the overall impact on patient quality of life. Despite advancements in the diagnosis and treatment of these diseases, further research is needed to improve clinical outcomes.

Objective

To provide an updated review on immunological pathologies affecting the urogenital system.

Methodology

A comprehensive search of the available literature from 2018 to the present was conducted. Studies addressing autoimmune diseases of the urogenital system were included, covering both common and less common conditions affecting this system. The databases searched included PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, Google Scholar, and Elsevier, using MeSH (Medical Subject Headings) terms such as "autoimmune disease," "urogenital system," "female," "male," "autoimmune urogenital," and other terms like DeCS (Health Sciences Descriptors): "Urogenital diseases/immunology."

A total of 276 articles were selected, of which the 48 most relevant were classified after performing search queries with Boolean operators and using the CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) tools, achieving an

average score of 82%.

No language restrictions were applied. The types of studies considered included systematic reviews, meta-analyses, clinical studies (clinical trials, cohort studies, case-control studies), case reports, and topic reviews. Initially, the content of the abstracts of the identified articles was examined. Articles mentioning patients with autoimmune diseases of the urogenital system in both men and women were then selected for full-text review. Inclusion as relevant to the study was based on the following criteria:

Exclusión Criteria

- Pediatric patients under the age of 12.
- Studies did not clearly specify the composition of the sample.
- Research based on animal models.
- Studies including participants without a confirmed diagnosis of autoimmune diseases of the urogenital system.
- Publications outside the established range of years for the review.
- Pregnant women.

Specific inclusion and exclusion criteria were applied to ensure the relevance and quality of the selected studies.

Impacto urogenital de las enfermedades autoinmunes más frecuentes

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SSJ) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que afecta principalmente a las glándulas lagrimales y salivales. Se considera que es la segunda más prevalente a escala global dentro del grupo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. (13), (14)

Los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) presentan manifestaciones clínicas tanto por el compromiso de las glándulas exocrinas como, en menor medida, por el compromiso inflamatorio de órganos no glandulares. Estas manifestaciones no solo afectan la salud física, sino también la calidad de vida de los pacientes, causando síntomas como fatiga crónica, ansiedad, depresión y disfunción sexual. Las lesiones autoinmunitarias en el SS también impactan el aparato urogenital, contribuyendo a síntomas adicionales como la sequedad vaginal, que es común en mujeres con SS primario. Esta condición causa dispareunia y disfunción sexual, tal como se evidenció en el estudio histopatológico de casos y controles de Jolien F van Nimwegen et al.

El estudio incluyó a 10 pacientes femeninas premenopáusicas con SS primario y sequedad vaginal, y 10 controles premenopáusicas sometidas a un procedimiento laparoscópico. La mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartil [RIC] 33-46) para

las pacientes con SS primario (n=9) y de 41 años (RIC 36-44) para los controles (n=8). La salud vaginal se vio afectada en el SS primario, con un aumento de células CD45+ en las biopsias vaginales de mujeres con SS primario en comparación con los controles. Los infiltrados se localizaron predominantemente en la región periepitelial y consistieron principalmente en linfocitos CD3

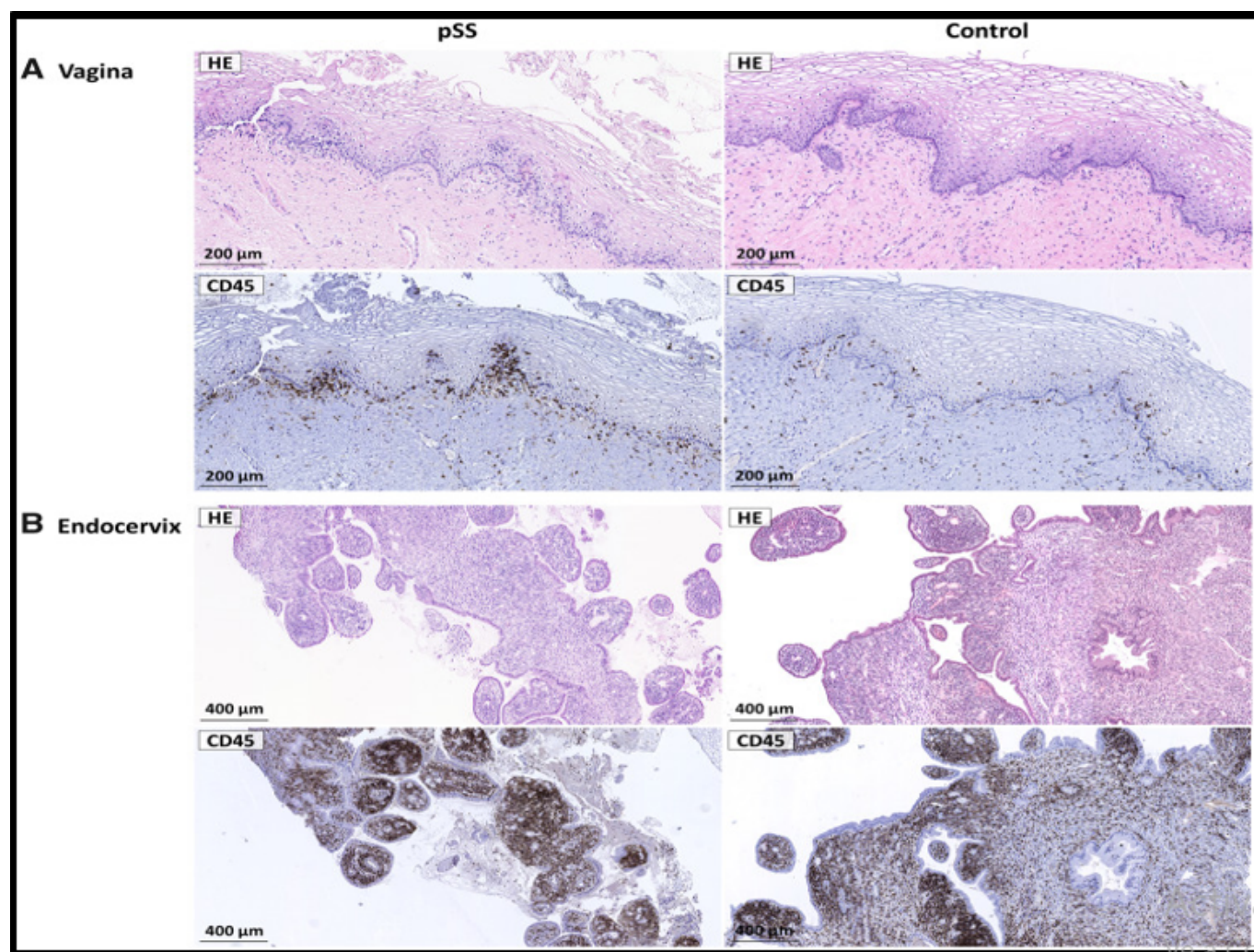
En comparación con los controles, las pacientes con SS primario mostraron puntuaciones más bajas en el índice de función sexual femenina, y la puntuación del índice de salud vaginal fue significativamente menor. (13), (3)

Otras de las manifestaciones del SSJ se presenta a nivel renal se presenta de forma significativa con nefritis tubulointersticial (NTI) como resultado de una enfermedad epitelial con una infiltración linfocítica significativa que parece estar formada principalmente por células T CD4. (15)

En un estudio transversal realizado por *Jingluo, Shi Hao Xu, et al.*, se incluyeron 434 pacientes con síndrome de Sjögren, divididos en dos grupos: 217 con afectación renal y 217 controles de la misma edad y sexo sin afectación renal. Se analizaron las características demográficas, clínicas, histológicas, nefríticas e inmunológicas de la afectación renal en el síndrome de Sjögren. Cada subgrupo incluyó 192 mujeres (88,48%) y 25 hombres (11,52%) con una edad media de presentación de casi 58 años y una duración media de la enfermedad de más de 4 años. En los pacientes con afectación renal, se observaron niveles elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG), ESSDAI, y hemoglobina reducida.

Casi la mitad presentaba proteinuria leve a moderada (<2,0 g/L), y eran comunes la hematuria (29,5%) y la hipostenuria (17,5%). Los niveles séricos de albúmina, creatinina y la tasa de depuración de creatinina fueron 35,13 g/L, 107,04 µmol/L y 62,88 mL/

Figura 1: Tinciones de hematoxilina y eosina y CD45 en la vagina y el endocervix de una paciente con SS primario y un control. HE: Hematoxilina y eosina; pSS: SS primario.



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Tinciones de hematoxilina y eosina y CD45 en la vagina y el endocervix [Internet]. 2020 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7516088/>

min, respectivamente, indicando deterioro renal. El pH urinario promedio fue 6,37, y el 31,3% tenía hipocalcemia, mientras que solo el 4,15% presentaba hiperuricemia.

Factores significativamente asociados con la afectación renal incluyeron xeroftalmia, hallazgos histológicos positivos de LSGB, positividad de anti-SSA/Ro52, nivel de IgG, niveles reducidos de C3, VSG, hipoalbuminemia y anemia (todos $P < 0,05$). (15)

En el estudio realizado por Chun-Kang Lee et al., se encontró que los pacientes con síndrome de Sjögren primario (pSS) presentan riesgos significativamente mayores de desarrollar síndrome de vejiga hiperactiva y dolor vesical/cistitis intersticial en comparación con la cohorte de control. Este hallazgo destaca la importancia de monitorear y gestionar estos síntomas urogenitales en pacientes con pSS para mejorar su calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas. (12)

Lupus Eritematoso Sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada en la mayoría de los casos por la presencia de autoanticuerpos, que pueden llevar a la formación de complejos inmunes e inflamación de múltiples órganos, compromete principalmente al sexo femenino, con una proporción

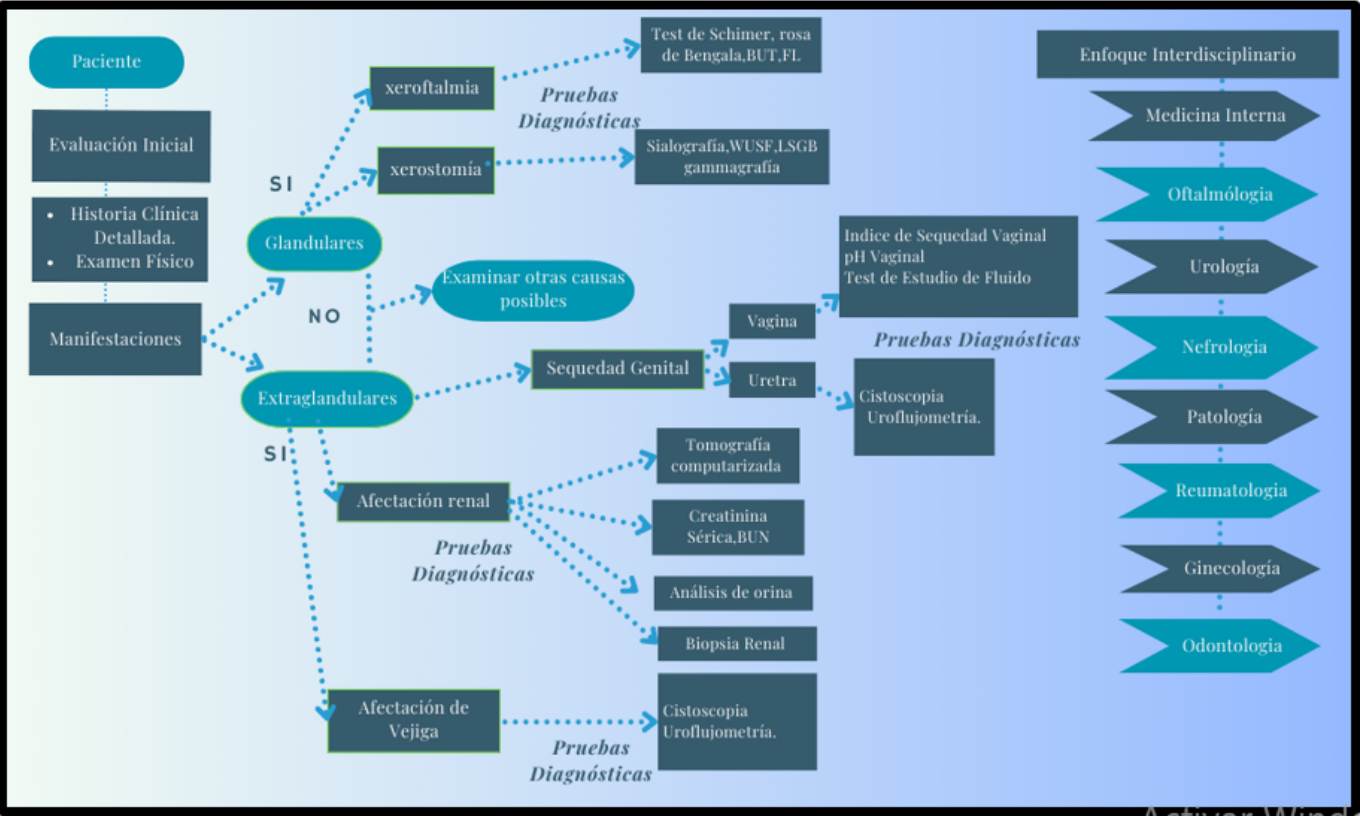
9:1 mujer-hombre respectivamente. (16)

Las manifestaciones urogenitales del lupus eritematoso sistémico (LES) pueden variar en gravedad y presentación, e incluyen nefritis lúpica, disfunción renal, cistitis intersticial e infecciones urinarias. Para el diagnóstico de LES, según los criterios EULAR/ACR 2019, se requieren anticuerpos antinucleares positivos y al menos 10 puntos en criterios clínicos e inmunológicos. La glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, un criterio clínico clave, otorga entre 8 y 10 puntos, dependiendo de la clase de nefritis lúpica. (17)

La incidencia de nefritis tipo lupus en adultos, excluyendo infecciones virales y asociaciones con medicamentos, se ha reportado en un 29%. Esta forma de nefritis lúpica muestra una edad promedio de 35 años y una relación mujer, hombre de 2:1 respectivamente. Revisiones en la literatura describen que 25% de los pacientes con nefritis tipo lupus desarrollan lupus eritematoso sistémico en un seguimiento de 5 años. La nefritis lúpica es una forma de glomerulonefritis considerada una de las manifestaciones orgánicas más graves del LES. (17)

En el estudio realizado por Luis Manuel Ramírez Gómez et al, se incluye 5 reporte de casos de pacientes

Algoritmo N° 1: Evaluación inicial del síndrome de Sjögren en afecciones del aparato urogenital. Tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT); Pigmentación fluorescente de la córnea (FL); Prueba de flujo salival no estimulado (WUSF); Resultados histopatológicos de la biopsia de la glándula salival inferior (LSGB), ONitrógeno Ureico en Sangre (BUN)



Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de este estudio.

con edema y proteinuria nefrótica como manifestación inicial, con diagnóstico histopatológico de nefritis mediada por depósitos de inmunocomplejos. Una paciente mostró seroconversión de anticuerpos antinucleares y anti-dsDNA tras 8 años, durante un embarazo complicado con preeclampsia. (17)

Otra complicación del LES en el aparato urogenital es la cistitis lúpica se caracteriza por disuria, frecuencia, urgencia y dolor suprapúbico que a menudo se presenta junto con síntomas gastrointestinales. Esta afección poco frecuente ha sido reportada principalmente en Japón. En el estudio de *S. Mukhopadhyay et al*, se identificó un reporte de caso de un joven de 20 años con características de episodios recurrentes de dolor abdominal periumbilical tipo cólico, vómitos y estreñimiento. El diagnóstico de LES se basó tanto en la manifestación clínica como en la investigación. La cistitis intersticial se diagnosticó sobre la base de los síntomas de frecuencia urinaria y el hallazgo cistoscópico de la mucosa vesical, que reveló una vejiga pequeña con mucosa hiperémica y edema marcado. (18)

La cistitis por LES se caracteriza por dolor suprapúbico, urgencia, frecuencia y nicturia, reducción del volumen de la vejiga urinaria e hidroureteronefrosis con o sin sedimento urinario anormal y orina estéril. (18)

El impacto que pueden tener en el desarrollo social,

en el desempeño laboral, en la actividad sexual y en las relaciones interpersonales de estos pacientes pocas veces se explora en la consulta médica. (14)

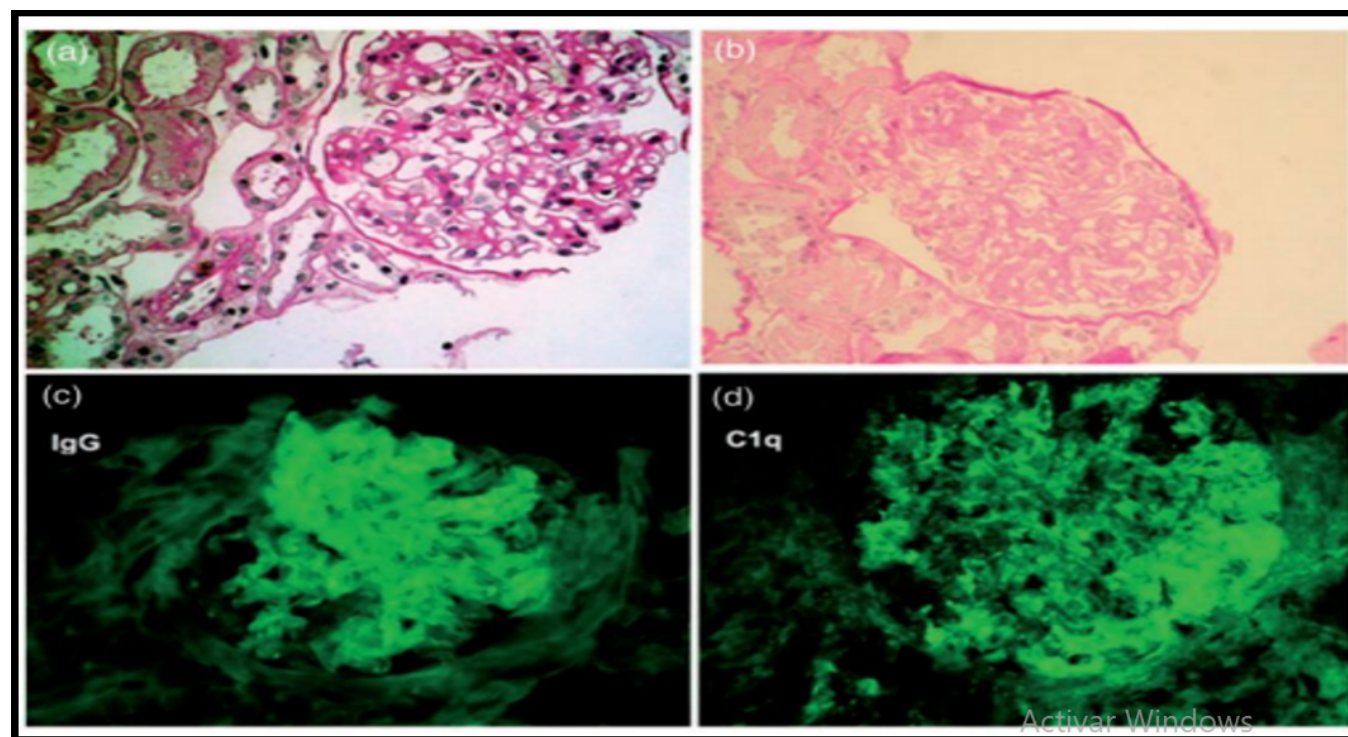
Síndrome Antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el desarrollo de trombosis venosa o arterial y/o morbilidad durante el embarazo, asociadas a la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). (19)

El daño renal es una complicación reconocida del síndrome antifosfolípido (SAF). La afectación renal en el SAF implica manifestaciones, como trombosis o estenosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, pérdida del injerto por trombosis tras el trasplante renal y lesión de la microvasculatura renal, nefropatía por SAF. (20)

En el trabajo realizado por *Savino Sciascia et al*, se incluyó 123 pacientes positivos para aPL, de los cuales 82% eran mujeres, 88,6% con lupus eritematoso sistémico (LES) y 11,4% con síndrome antifosfolípido primario (PAPS). Se identificaron tres grupos: el primero, con 23 pacientes (18,7%), presentó una alta prevalencia de trombos en capilares glomerulares y arteriolas, además de glóbulos rojos fragmentados en

Figura 2: Caso de la paciente. Microscopía óptica Tinción PAS 40x (a): expansión de la matriz mesangial e hipertrofia de podocitos. los túbulos muestran reabsorción de proteínas y algunos eritrocitos en su luz. La vasculatura hasta el calibre medio es normal. cápsula de Bowman y la membrana basal resaltan significativamente (b). En IF (c, d) depósitos de complejos inmunes predominantemente en el mesangio con IgG bbb (c), IgA b, IgM b con atrapamiento inespecífico, C3 bp, C1q p trazas (d), kappa y lambda bb, fibrinógeno negativo.



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Microscopía óptica Tinción PAS 40x [Internet]. 2021 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977794/>

el espacio subendotelial.

El segundo grupo, con 33 pacientes (26,8%), mostró predominio de lesiones fibromiointimales proliferativas similares a la vasculopatía hiperplásica.

El tercer grupo, el más numeroso con 67 pacientes, mayoritariamente con LES, se caracterizó por una mayor prevalencia de edema subendotelial en capilares glomerulares y arteriolas. (21)

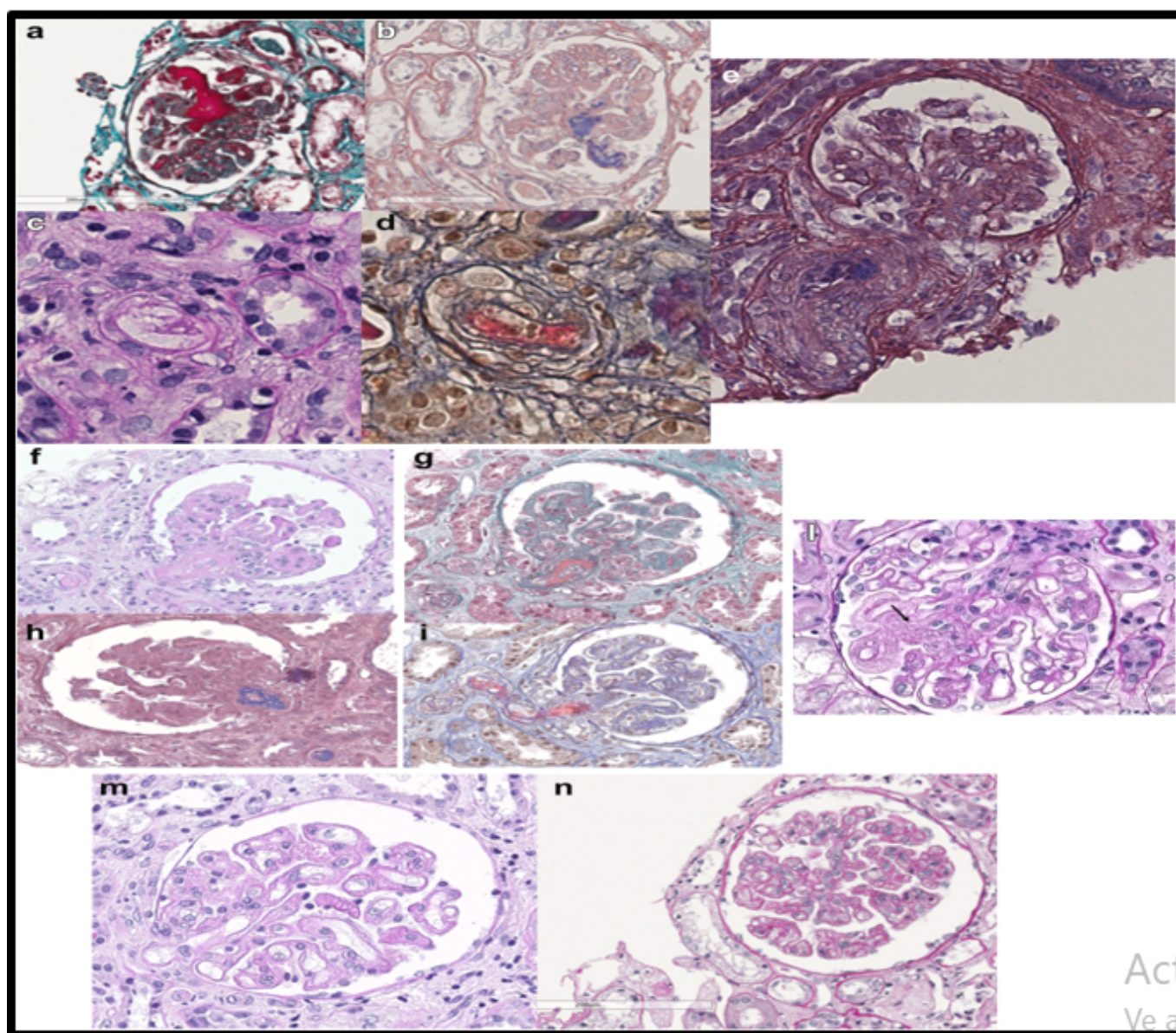
El conocimiento sobre este síndrome aumenta

con el tiempo, pero la afectación renal, por SAF, sigue representando un desafío para los médicos. (22)

Enfermedad tiroidea autoinmune

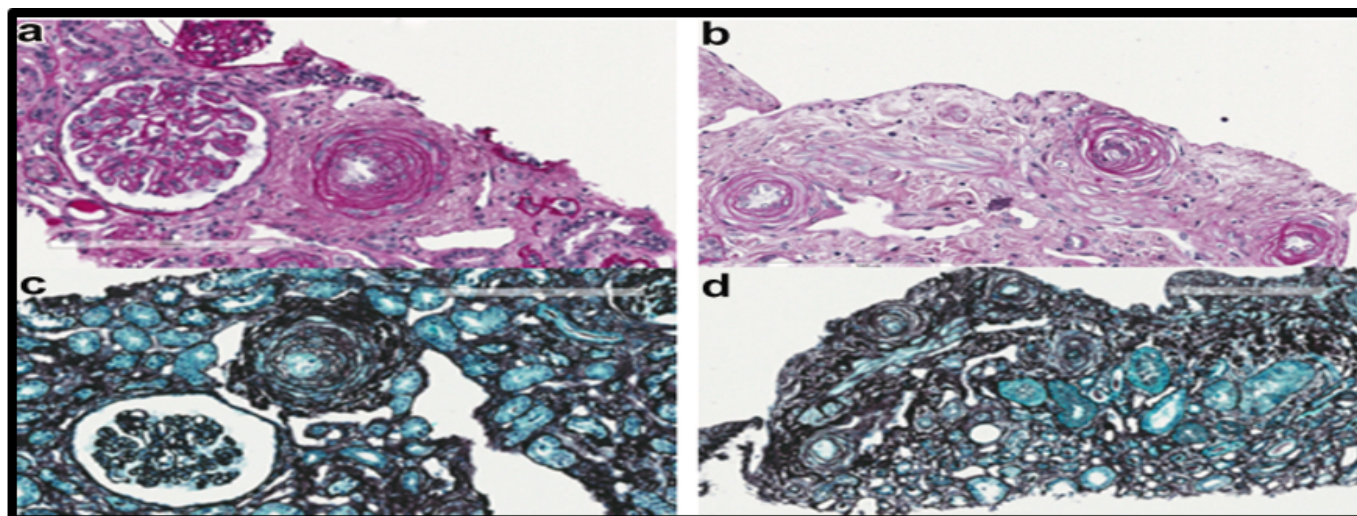
La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD), impulsada por la inmunidad humoral y celular, es una de las enfermedades autoinmunes específicas de órganos más comunes. Se origina cuando las células T auxiliares (CD4) se activan contra antígenos tiroideos, lo que

Figura 3: Grupo 1. Lesiones identificadas: (a) La tinción tricrómica muestra una lesión trombótica que afecta la luz capilar glomerular y el hilio vascular, que aparece en azul en (b) la tinción con hematoxilina de ácido fosfotúngstico (PTAH). (c) La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) muestra una pequeña lesión trombótica arteriolar temprana que se tiñe de naranja en (d) AFOG debido a la positividad de fibrina. (e) Tinción de PTAH que muestra un glomérulo con cambios isquémicos. La arteriola aferente está ocluida por un trombo que típicamente se tiñe de azul por positividad de fibrina con PTAH (flecha blanca). (f) PAS que muestra un glomérulo con características de colapso isquémico. La arteriola aferente está completamente ocluida por un trombo que se tiñe (g) de rojo en tricrómico, (h) de azul en PTAH e (i) de naranja en AFOG debido a la positividad de fibrina. (l) Tinción PAS que muestra un glomérulo con mesangiolisis. (m, n) Tinción PAS que muestra un engrosamiento de la pared capilar con contornos dobles.



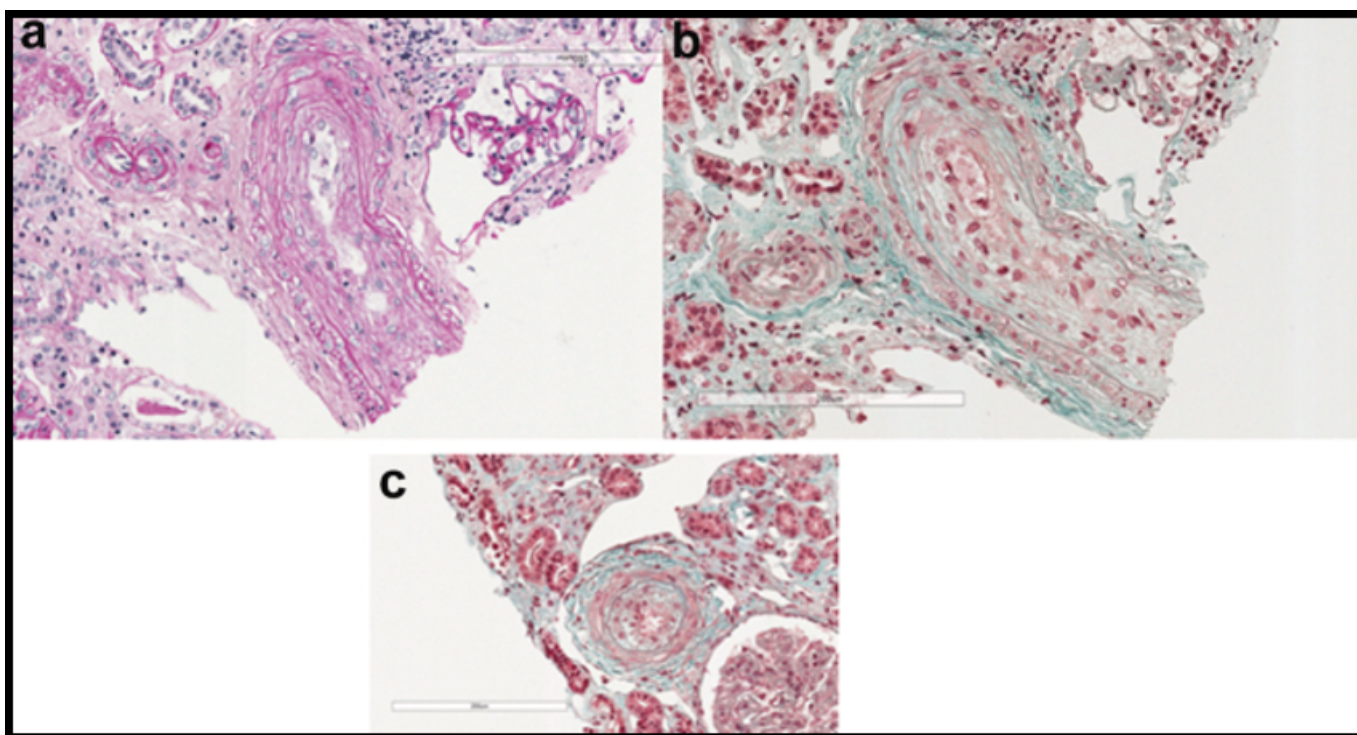
Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Características clínico-patológicas de las lesiones renales con anticuerpos antifosfolípidos [Internet]. 2023 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069974/>

Figura 4: Grupo 2. Lesiones identificadas: La tinción PAS muestra capas en forma de cebolla como las que se observan en lesiones crónicas en una (a) arteria pequeña y en (b) algunas arteriolas. (c, d) La tinción de Jones resalta la laminación concéntrica de la fibrosis íntima.



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Características clínico-patológicas de las lesiones renales con anticuerpos antifosfolípidos [Internet]. 2023 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069974/>

Figura 5: Grupo 3. Lesiones identificadas: Engrosamiento intimal mixoide de una arteria con edema subendotelial prominente/degeneración mucoide y luz estrecha: (A). Tinción PAS; (B). Tinción tricrómica). Otro ejemplo de edema subendotelial en una arteriola (C). Tinción tricrómica).



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Características clínico-patológicas de las lesiones renales con anticuerpos antifosfolípidos [Internet]. 2023 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069974/>

provoca la acumulación de células B autorreactivas en el tejido tiroideo y la producción de anticuerpos antitiroideos. (23)

AITD no solo afecta la función tiroidea, sino que también está asociada con disfunciones urogenitales, como la insuficiencia ovárica prematura (FOP). Esta condición, que afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años, se caracteriza por bajos niveles de estrógeno y altos niveles de gonadotropina, y está vinculada con una disminución de la fertilidad y un mayor riesgo de pérdida del embarazo. La AITD puede ser un factor de riesgo clave en el desarrollo de la disfunción ovárica. (23)

La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) es conocida por su impacto en diversos sistemas del cuerpo, pero su relación con la función renal ha sido poco estudiada. Aunque se ha reportado una conexión entre la nefropatía y AITD, la comprensión sobre cómo los autoanticuerpos tiroideos influyen específicamente en el desarrollo de la nefropatía sigue siendo limitada. En el estudio desarrollado por *Liping Zhao et al.*, se llevó a cabo un estudio retrospectivo basado en los registros médicos de 246 pacientes con nefropatía, de los cuales 82 presentaban AITD concurrente. Se evaluaron las características generales, la función tiroidea, la presencia de autoanticuerpos y los tipos patológicos de nefropatía.

Se encontró que los pacientes con nefropatía y AITD presentaron niveles séricos más elevados de TPO-Ab, TG-Ab, TR-Ab e IgG. Además, este grupo mostró una mayor prevalencia de nefropatía membranosa (NM) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), y una menor incidencia de glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNMs) y nefropatía de cambios mínimos (CNM) en comparación con los pacientes con nefropatía sin AITD. (24)

La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) está asociada no solo con disfunciones urogenitales y un mayor riesgo de insuficiencia ovárica, sino también con un aumento en la prevalencia de ciertos tipos de nefropatía, lo que sugiere que AITD puede ser un factor de riesgo significativo en el desarrollo de complicaciones renales.

Enfermedades autoinmunes raras que pueden afectar el aparato urogenital

Encefalitis anti-receptor NMDA

La encefalitis es una inflamación cerebral que provoca disfunción neurológica y puede ser causada por infecciones, toxinas o respuestas autoinmunes. Recientemente, han aumentado los casos de encefalitis autoinmune, donde anticuerpos atacan las neuronas, clasificándose según el tipo de inmunidad y antígeno involucrado. (25)

La encefalitis anti-NMDA tiene una fuerte asociación

con teratomas ováricos en mujeres, también puede estar relacionada con otras enfermedades del tracto urogenital tanto en mujeres como en hombres, aunque esto es menos frecuente. (25)

En el estudio de *Huiyun Jiang et al.*, se incluyeron 21 pacientes diagnosticadas con encefalitis anti-NMDAR asociada a teratoma ovárico. La edad promedio fue de 24 años, con mayor incidencia en otoño e invierno. Los síntomas se clasificaron en ocho grupos: trastornos psiquiátricos, convulsiones, alteraciones motoras, problemas de conciencia, desregulación autonómica, alteración del habla, hipoventilación central y problemas de memoria. Todos los pacientes presentaron al menos cuatro de estas categorías dentro de las primeras cuatro semanas. De los 20 pacientes que se sometieron a cirugía, tres tenían teratomas ováricos inmaduros y 17 teratomas maduros. Tras la cirugía, 17 pacientes (85%) mostraron una mejora clínica significativa. (26)

La investigación realizada por *Yibin Liu et al.*, comprendió 15 casos de encefalitis anti-receptor NMDA de los cuales 5 presentaban teratoma ovárico. Los síntomas más comunes de la encefalitis anti-NMDAR asociada a teratoma incluyen fiebre y convulsiones (100%), seguidos de trastornos mentales y conductuales, y disminución de la conciencia (80%). (5)

La disfunción urinaria, aunque poco reportada, es una complicación relevante. *Natasha Soong-Ying Liou y Fredric Willmott* describen el caso de una adolescente que presentó convulsiones agudas y vejiga neurogénica, causando retención urinaria aguda. Durante su hospitalización, se detectó una masa abdominopélvica, y los títulos de anticuerpos anti-receptor NMDA estaban significativamente elevados. Una ecografía abdominal confirmó la presencia de una masa compleja que se extendía desde la pelvis hasta el epigastrio. (27)

La detección oportuna de la encefalitis anti-receptor NMDA puede mejorar significativamente el pronóstico del paciente, permitiendo un tratamiento adecuado y la intervención temprana para controlar la enfermedad neurológica.

Enfermedades relacionadas con IgG4

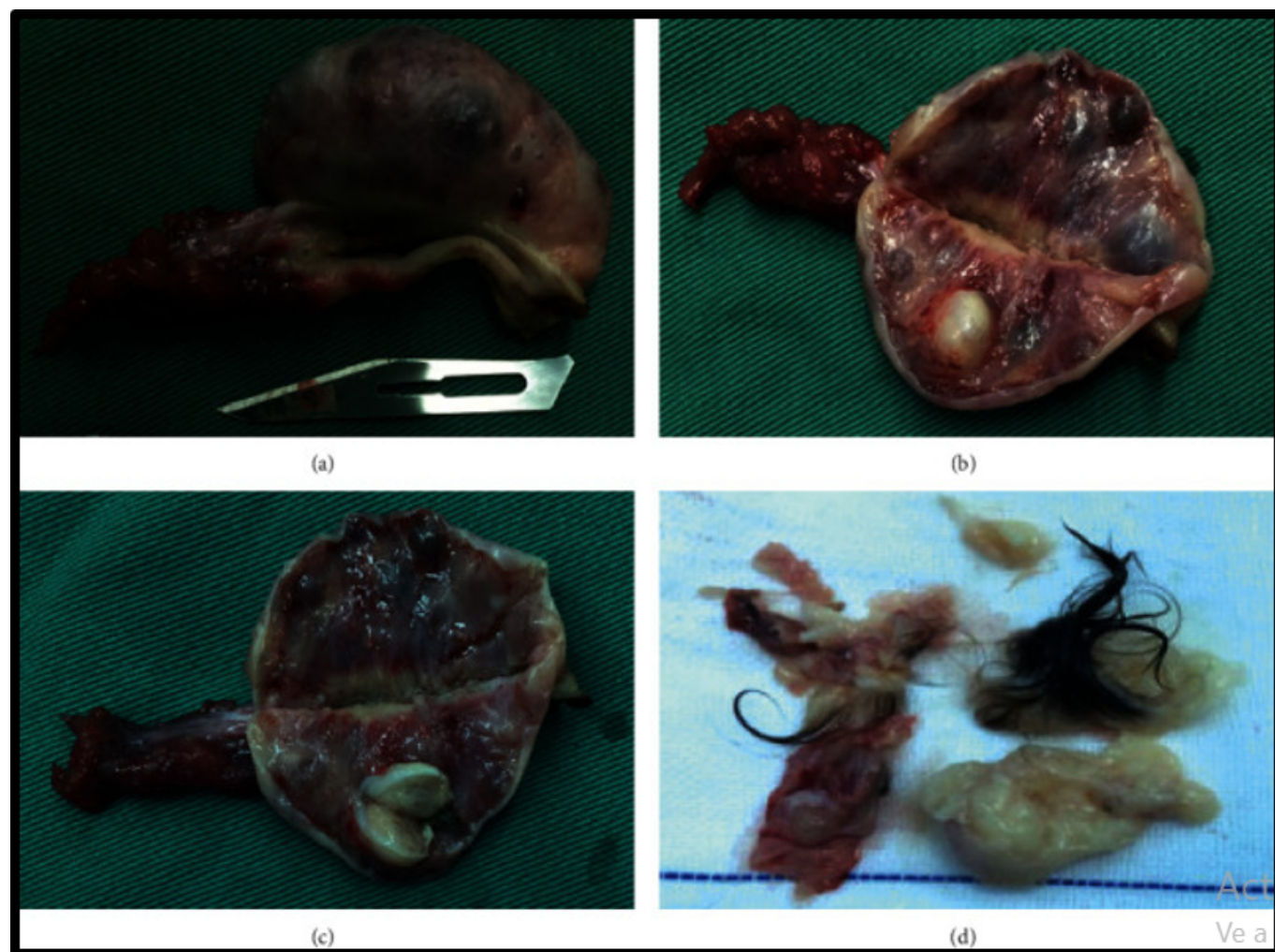
La IgG4-RKD es una enfermedad inflamatoria sistémica que se manifiesta mediante la infiltración de diversos órganos por células plasmáticas productoras de IgG4 y niveles elevados de esta proteína en el suero. Descrita inicialmente hace unos 20 años en Japón, esta patología puede afectar varios órganos, especialmente el aparato urogenital, incluyendo ovarios, testículos, riñones y uréteres. (28)

Desde 2001, la incidencia de nefritis tubulointersticial asociada con IgG4-RKD ha ido en aumento, según los informes de la Sociedad Japonesa de Nefrología (JSN).

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes más frecuentes que afectan el aparato urogenital

Patología	Datos Excepcionales	Recomendaciones
Síndrome de Sjögren	- En los hombres, el síndrome de Sjögren puede causar sequedad en la uretra, afectar la función sexual y la producción de espermatozoides. - Las mujeres con SS primario pueden presentar deterioro de la salud vaginal y mayor infiltración linfocítica en la vagina, lo que puede afectar su calidad de vida y función sexual. - En el tracto urinario los pacientes pueden experimentar inflamación crónica de la vejiga (cistitis intersticial). - A nivel Renal puede presentarse glomerulonefritis asociada con crioglobulinemia, esto puede llevar a una progresión severa de la enfermedad renal.	- La evaluación de las manifestaciones del síndrome de Sjögren en el aparato urogenital requiere un enfoque integral que incluya tanto a ginecólogos como a urólogos para lograr un tratamiento eficaz. - Los síntomas del síndrome de Sjögren en el aparato urogenital pueden influir en la autoestima y el estado emocional de los pacientes en edad fértil, por lo que es fundamental el apoyo psicológico. - El médico debe considerar la glomerulonefritis crioglobulinémica en pacientes con enfermedades autoinmunes, incluso si solo hay hematuria persistente en el análisis de orina.
Lupus Eritematoso Sistémico	- A nivel renal, se puede presentar síndrome nefrótico. La nefritis lúpica es una de las complicaciones más severas del lupus eritematoso y puede causar insuficiencia renal. - El LES puede provocar inflamación de la vejiga, dolor en la región pélvica, urgencia urinaria, infecciones recurrentes.	Es esencial adoptar un enfoque integral que involucre urólogos, ginecólogos, reumatólogos y nefrólogos para un manejo eficaz de las complicaciones urogenitales.
Síndrome Antifosfolípido	- El compromiso renal puede incluir trombosis o estenosis de la arteria y vena renal, pérdida del injerto tras un trasplante, y daño a la microvasculatura renal, conduciendo a nefropatía. - Presencia de cistitis intersticial, a causa de inflamación persistente y a la alteración en la función vascular.	- Controlar y seguir de cerca la función renal y el aparato reproductor en pacientes con SAF. - En caso de presentar cistitis intersticial, o síntomas urinarios, realizar una evaluación urológica para abordar y tratar estas manifestaciones.
Enfermedad tiroidea autoinmune	- Las alteraciones en los niveles de estas hormonas, especialmente durante la adolescencia y la edad reproductiva, pueden provocar disfunción ovárica. - La enfermedad tiroidea autoinmune se asocia con una mayor prevalencia de nefropatía membranosa (NM) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), mientras que presenta una menor incidencia de glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNMs) y nefropatía de cambios mínimos (CNM).	- Evaluación multidisciplinaria por endocrinólogos y nefrólogos para un tratamiento eficaz de la enfermedad tiroidea autoinmune y sus complicaciones. - Fomentar hábitos de vida saludables, como dieta equilibrada y ejercicio.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de este estudio.

Figura 6: Teratomas ováricos extirpados de pacientes.

Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Teratomas ováricos extirpados de pacientes [Internet]. 2022 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8941556/>

En un estudio de *Hitoshi Nakashima* y colaboradores, se distribuyó un cuestionario a 140 centros de investigación registrados en el Registro de Biopsia Renal de Japón (J-RBR), un sistema nacional en línea para la recopilación de datos sobre biopsias renales. (29).

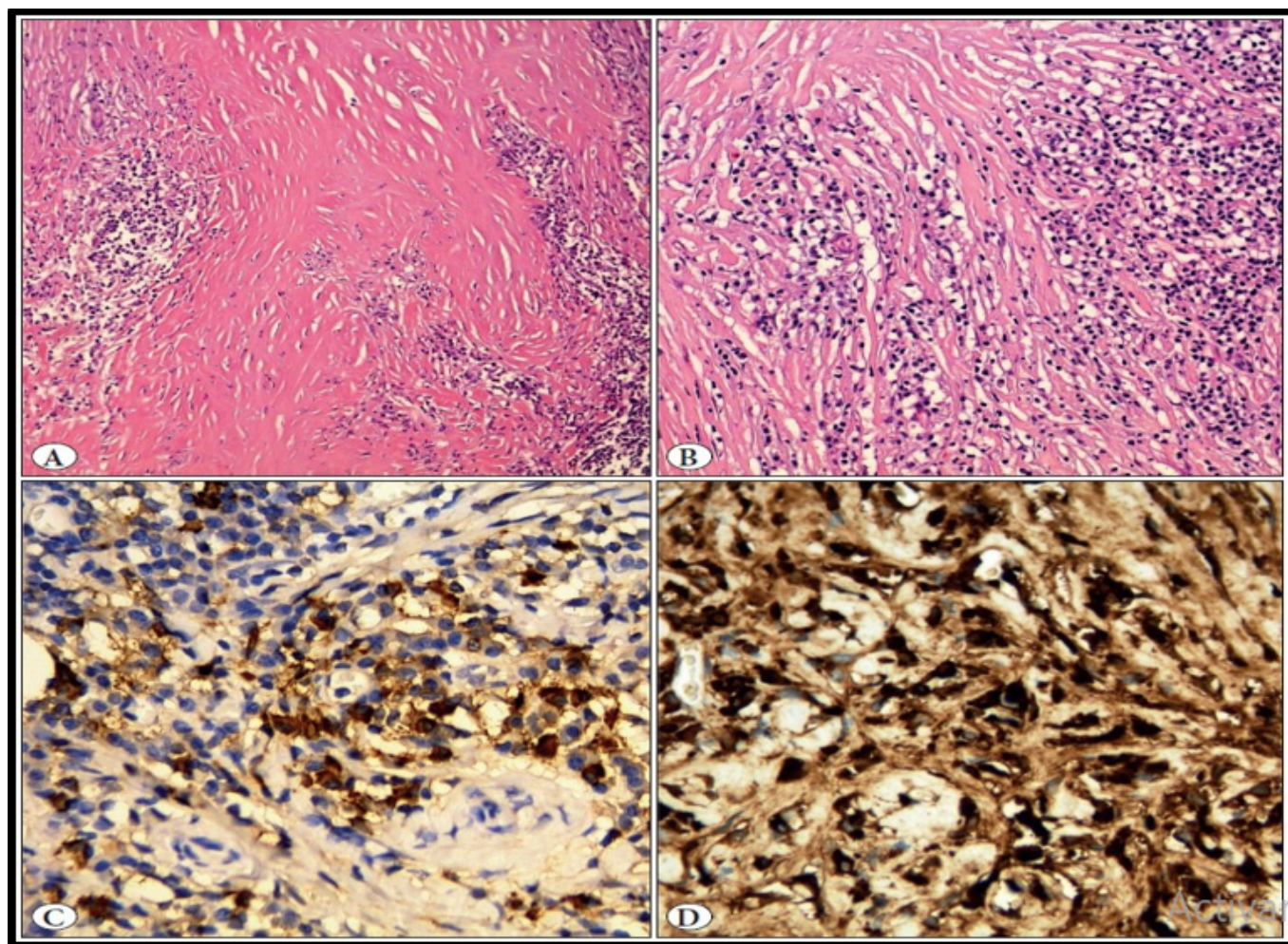
De los 140 centros, 47 completaron el cuestionario, lo que resultó en una tasa de respuesta del 34%. En 2012 y 2013, se realizaron 3,387 y 3,591 biopsias renales, respectivamente, de las cuales 47 (24 en 2012 y 23 en 2013) fueron diagnosticadas con IgG4-RKD. La incidencia de esta enfermedad en personas mayores de 40 años varió entre 0.9 y 3.1 por millón, según la región de Japón. (29)

Aunque la IgG4-RKD se ha reconocido recientemente y se han establecido criterios diagnósticos, los datos epidemiológicos son limitados. Se estima que aproximadamente 130 casos de IgG4-RKD son diagnosticados anualmente en Japón, según el cuestionario J-RBR.

El Dr. *Wen-hui Lei* y colaboradores presentaron el caso de un granjero chino de 66 años quien se presentó en 2010 con dolor lumbar, anorexia y lesión renal aguda, sin fiebre, pero con dolor abdominal leve. Los análisis mostraron insuficiencia renal aguda y anemia, y la ecografía reveló hidronefrosis bilateral leve. En 2014, desarrolló enfermedad renal crónica con aumento de creatinina e hidronefrosis izquierda moderada. En noviembre, se diagnosticó con hidronefrosis izquierda grave, engrosamiento del uréter izquierdo y fibrosis retroperitoneal, lo que llevó a una nefroureterectomía laparoscópica. La inmunohistoquímica mostró una alta infiltración de células plasmáticas positivas para IgG4. (30)

La enfermedad relacionada con IgG4 también puede observarse en el ovario. *Sevda Akyol et al.*, abarcaron un caso de una paciente de 58 años con distensión abdominal y dolor. Fue diagnosticada con carcinomatosis peritoneal tras hallar una masa pélvica en la ecografía y una lesión de 15 cm en la tomografía. Se le realizó una histerectomía y salpingooforectomía.

Figura 7: **A)** Fibrosis densa (H&E; x400). **B)** Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario parenquimatoso denso (H&E; x400). **C)** Estudio inmunohistoquímico que muestra la densidad de células IgG4 positivas. La densidad osciló entre 40 y 50 células IgG4 positivas por campo de alta densidad (IHC; x400). **D)** Estudio inmunohistoquímico que muestra la densidad de células IgG positivas (IHC; x400).



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Estudio inmunohistoquímico de la densidad de células IgG4 positivas [Internet]. 2021 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10508929/>

bilateral. El estudio inmunohistoquímico mostró de 40 a 50 células IgG4 positivas por campo de gran aumento, con una proporción de células IgG4+/IgG+ superior al 40%. (31)

La enfermedad relacionada con IgG4 involucra tanto órganos como sistemas, incluido el aparato urogenital. Su impacto representa desafíos significativos en términos de diagnóstico y tratamiento. Un enfoque integral y multidisciplinario es esencial para manejar adecuadamente los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante neurológica, autoinmune, degenerativa, crónica y progresiva, asociada a diferentes factores genéticos y medioambientales. Se trata de la enfermedad neurológica más discapacitante

en adultos jóvenes. La prevalencia de EM es mucho más elevada en países desarrollados y afecta mucho más a las mujeres. (32), (33)

Los síntomas varían según la persona y dependen de la ubicación y la gravedad del daño en las fibras nerviosas. Algunos de los síntomas más comunes incluyen problemas de visión, fatiga, dificultad para caminar y mantener el equilibrio, así como entumecimiento o debilidad en las extremidades. Estos síntomas pueden aparecer y desaparecer o persistir durante largos periodos de tiempo. Se estima que más de 1,8 millones de personas en todo el mundo sufren de esclerosis múltiple. (32)

La esclerosis múltiple (EM) se asocia con enfermedades del aparato urogenital causando disfunción vesical, infecciones urinarias, disfunción sexual. La disfunción sexual (DS) se refiere a trastornos persistentes y recurrentes que impiden que las personas afectadas experimenten satisfacción durante

las actividades sexuales. Los estudios han informado que entre el 40 % y el 80 % de las mujeres y el 50 % y el 90 % de los hombres con EM han experimentado DS.

En el trabajo realizado por *Hao Geng et al.*, describe que, entre los hombres con EM, los tipos comunes de DS informados incluyen disfunción eréctil (DE), trastornos de la eyaculación y reducción de la libido. (33)

Para los pacientes jóvenes con EM, los problemas de fertilidad son otra preocupación importante. Un estudio de cohorte reciente realizado en Dinamarca sugirió que tanto las mujeres (razón de tasa de incidencia (IRR) = 0,63; IC del 95 % = 0,60-0,66; $p < 0,0001$) como los hombres (IRR = 0,69; IC del 95 % = 0,65-0,74; $p < 0,0001$) tienen menos hijos en comparación con los que no tienen EM (Moberg et al., 2020). (33)

Estos problemas pueden impactar significativamente la calidad de vida de los pacientes, afectando tanto su bienestar físico como emocional. Además, la esclerosis múltiple puede influir negativamente en la fertilidad, lo que subraya la importancia de un enfoque diverso en el manejo de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes que enfrentan preocupaciones adicionales relacionadas con la función sexual y reproductiva.

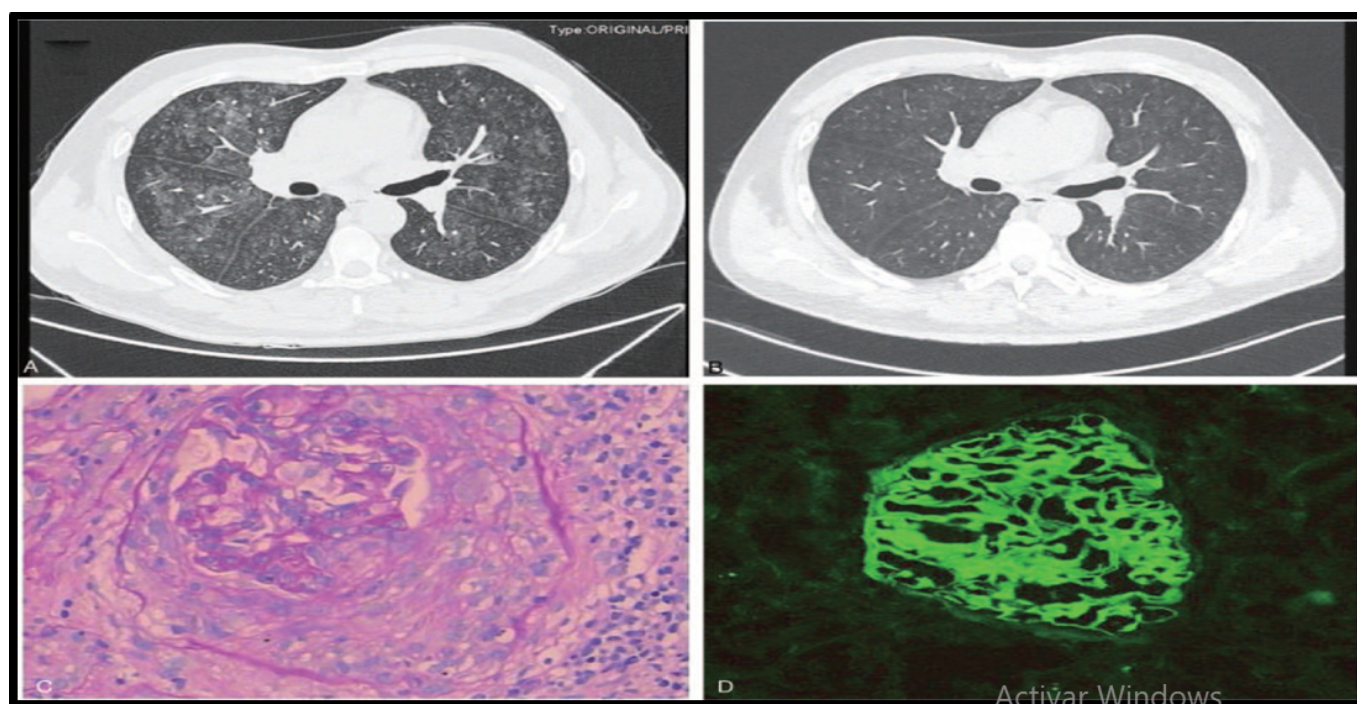
Síndrome de Goodpasture

El síndrome de *Goodpasture* o anti-MBG es una rara enfermedad que afecta a los riñones y los pulmones, causando inflamación y hemorragias debido a la producción errónea de "anticuerpos anti-MBG" por el sistema inmunitario. Si solo afecta a los riñones, se conoce como enfermedad anti-MBG; cuando también involucra a los pulmones, se denomina síndrome de *Goodpasture*. Sin un tratamiento temprano, esta afección puede llevar a la falla orgánica, por lo que el diagnóstico y la intervención rápida son esenciales. (34), (9).

En el informe de caso de *ZhengXia Zhong et al.*, se describe a un hombre chino de 38 años quien acudió a consulta por una lesión pulmonar que se descubrió durante un examen físico un mes antes de su presentación. La biopsia renal sugirió la formación de semilunas celulares y necrosis segmentaria de los glóbulos, con depósito lineal de IgG y complemento C3 en la MBG. Estos hallazgos fueron consistentes con el diagnóstico de nefritis por anticuerpos anti-MBG. (11)

El síndrome de *Goodpasture* puede tener implicaciones significativas para el aparato urogenital. Su principal manifestación es la glomerulonefritis autoinmune, que puede llevar a una insuficiencia renal aguda o crónica si no se trata adecuadamente. Sus efectos pueden afectar mucho a los pacientes por

Figura 8: (A) La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) indicó múltiples lesiones de exudación en ambos pulmones antes del tratamiento, mostrando infiltración alveolar y hemorragia. (B) La TCAR indicó que la lesión pulmonar mejoró significativamente después del tratamiento. (C) Se presentó una medialuna celular en el microscopio óptico (PAS ×200). (D) Los hallazgos de inmunofluorescencia mostraron que había una tinción lineal a lo largo de la membrana basal glomerular con anticuerpo anti IgG (×200).



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Síndrome de *Goodpasture* con seronegatividad para anticuerpos anti-membrana basal glomerular [Internet]. 2020 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523814/>

ende es importante un diagnóstico temprano para un tratamiento eficaz.

Enfermedad de Still

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, de carácter sistémico y con tendencia a las recidivas y a la cronicidad. Se trata de una enfermedad rara, de amplia distribución mundial, cuya incidencia se ha calculado en 1 - 4 casos por 100.000 habitantes /año y la prevalencia en 14-30 casos por millón. Es más frecuente en mujeres, suele iniciarse entre los 16 y los 35 años.

La patogenia de la AOSD se atribuye a la autoinflamación, caracterizada por una intensa activación del sistema inmunitario innato y la liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 e IL-18. Estas dan lugar a una inflamación sistémica crónica, aunque sin una orientación específica hacia ningún antígeno en particular. (35)

Entre sus implicaciones a nivel renal según el trabajo realizado por PV Akhila Arya *et al.*, Se encontró glomerulopatía colapsante (11,4%), microangiopatía trombótica (MAT) (11,4%), nefropatía por IgA (9,1%), enfermedad de cambios mínimos (6,8%). Algunos casos fueron diagnosticados clínicamente con MAT, disfunción tubular proximal o lesión renal aguda relacionada con

el síndrome de activación de macrófagos. La edad media de la población del estudio fue de 37 años (17-70) y hubo una predilección por el género femenino. Veintiocho casos tuvieron manifestación renal después del diagnóstico de ESA, doce tuvieron diagnóstico simultáneo de manifestación renal y ESA, y en cuatro casos, la presentación renal precedió al diagnóstico de ESA. (36)

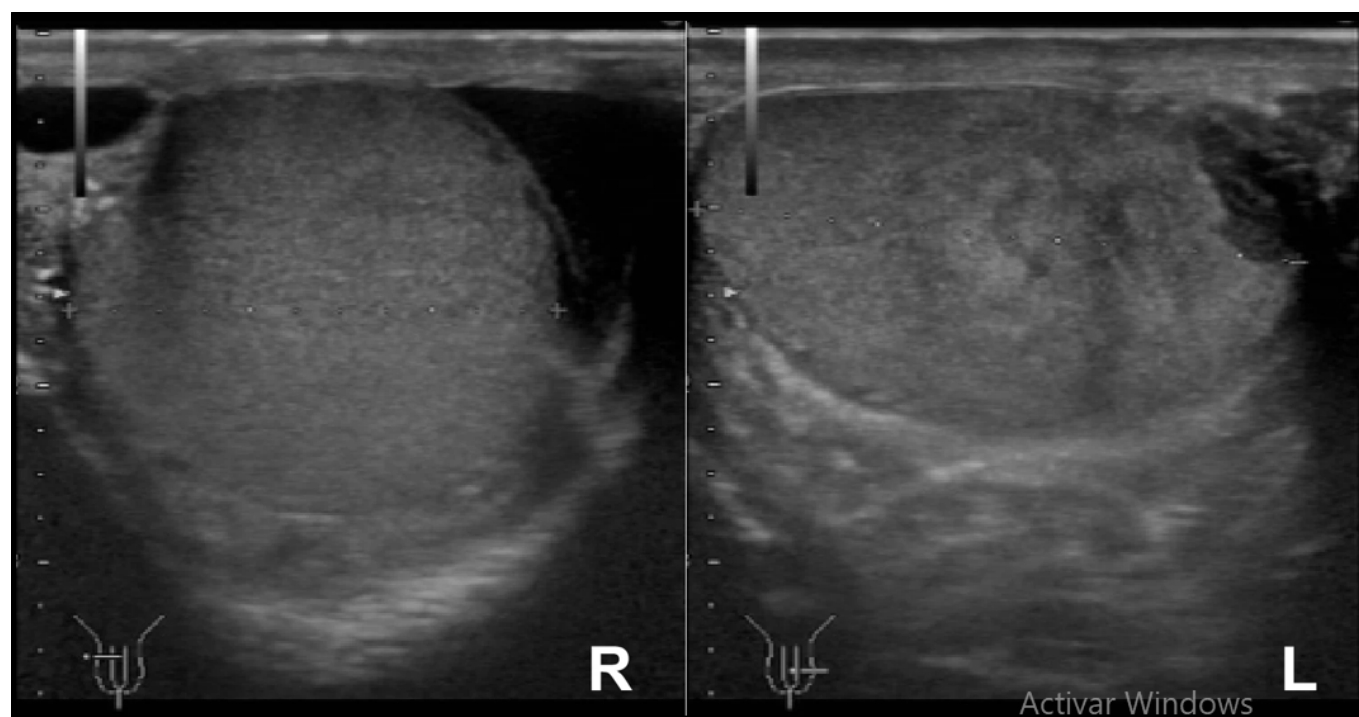
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA), es una rara vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta los vasos de pequeño y mediano calibre, y está asociada con el asma y la sinusitis. EGPA puede involucrar muchos órganos y sistemas, incluidos los nervios periféricos, la piel, el aparato locomotor, el respiratorio, el cardiovascular, el gastrointestinal e incluso los riñones. (6).

Las manifestaciones de EGPA en el tracto genital son raras. En el estudio realizado por Takanori Ichikawa *et al.*, se informa un caso de un hombre de 47 años con antecedentes de 8 años de neumonía eosinofílica, rinitis alérgica y asma bronquial quien desarrolló dolor testicular izquierdo se observó induración difusa, dolorosa a la palpación.

El análisis de orina no reveló anomalías y los valores séricos normales de la función renal, la función

Figura 9: Ecografía de los testículos. El testículo intacto a la derecha (R) y el testículo afectado que muestra múltiples áreas hipoeocicas focales a la izquierda (L).



Fuente: Tomado para fines académicos basados en: Ecografía de los testículos. [Internet]. 2022 [citado 18 agosto 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-022-06453-z>

hepática y la creatina quinasa. Se obtuvieron resultados positivos para el factor reumatoide (233 U/mL; normal, 0-14 U/mL) y mieloperoxidasa (MPO)-ANCA (52,6 U/mL; normal, <3,4 U/mL). (6)

La ecografía del testículo izquierdo reveló lesiones hipoecoicas focales e intercaladas, en las que se observó aumento del flujo sanguíneo. Se le realizó orquiectomía inguinal izquierda y la histología del testículo resecado reveló necrosis fibrinoide de arterias de pequeño calibre, con rotura de lámina elástica intimal, infiltración de células linfoides, hemorragia intersticial y necrosis tubular. (6)

El testículo es un órgano vulnerable debido a su extenso suministro de sangre, proporcionado por tres arterias: la cremastérica, la testicular y la deferente. La vasculitis sistémica puede comprometer tanto el testículo como los tejidos adyacentes, y se ha detectado trombosis venosa (TV) en casos de vasculitis localizada o aislada.

Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1)

Los síndromes pluriglandulares autoinmunes (SPA) implican el compromiso de múltiples glándulas endocrinas junto con otras enfermedades autoinmunes. El SPA tipo 1 se manifiesta con hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y enfermedad de Addison, y es causado por una mutación en el gen Autoimmune Regulator (AIRE). (37)

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica complementada con la secuenciación del gen AIRE que contribuye a la selección negativa de las células T en desarrollo. La consiguiente incapacidad para eliminar las células T autorreactivas y la deficiencia de células T reguladoras conducen a una plétora de manifestaciones autoinmunes, incluida la insuficiencia ovárica prematura (POI), con una prevalencia de hasta el 70%. (37)

En un ensayo multiplex realizado por Iivo Hetemäki et al., se analizó la composición de citocinas del fluido vaginal de 17 pacientes con un diagnóstico genéticamente confirmado de APS-1 y 18 sujetos de control que fueron reclutados entre individuos que asistieron a la evaluación inicial por infertilidad. En total 14 pacientes con APS-1 (82%) fueron diagnosticadas con IOP. (38)

Las muestras fueron recolectadas por un ginecólogo. Los niveles de IL-17 en el fluido vaginal de las pacientes con APS-1 tendieron a ser más altos que en los controles (28 vs 8.8 pg/mL). Los niveles de 2 quimiocinas inducibles por IFN- γ , CXCL9 y CXCL10, estaban significativamente elevados en los pacientes con APS-1 en comparación con los niveles en los controles (1094 frente a 110 pg/ml [$P < .001$] y 4033 frente a 273 pg/ml [$P = .001$], respectivamente. (38)

Este estudio muestra que RNAseq y mediciones de citocinas del fluido vaginal son métodos mínimamente invasivos para estudiar la respuesta inmunitaria en el tracto genital femenino, especialmente en pacientes con APS-1, donde la sobreactivación de células TH1 podría estar vinculada a infecciones mucosas aumentando la susceptibilidad a la candidiasis genital. Este enfoque podría orientar futuras terapias. (38)

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC), o celiacía, es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en personas genéticamente predispuestas. El gluten, una proteína presente en cereales como el trigo, la cebada y el centeno, provoca una inflamación crónica en la mucosa del intestino delgado en estos individuos. Este proceso daña las microvellosidades intestinales, causando malabsorción de nutrientes y, con el tiempo, puede llevar a malnutrición. (39)

Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso, baja estatura e incluso amenorrea primaria. Puede ser asintomática, lo que la convierte en una enfermedad desapercibida. (39)

La amenorrea primaria es la ausencia de menstruación a los 15 años, pese a un desarrollo normal. Puede ser causada por irregularidades cromosómicas, como el síndrome de Turner, anomalías anatómicas, o enfermedades que afectan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Enfermedades sistémicas graves, como la enfermedad celíaca, también pueden inhibir la secreción de GnRH, provocando amenorrea. (40)

La doctora Sara Todo Bom Costa y Inês Salas Sanmarful presentan el caso de una adolescente de 15 años que fue derivada a consulta por amenorrea primaria. Tenía antecedentes de escasa ganancia de peso (progresión de peso en el percentil 3) con una ingesta adecuada de alimentos. (40)

En el momento de la observación, la paciente tenía un peso de 43 kg, una altura de 161,5 cm (percentil 15-50), un índice de masa corporal (IMC) de 16 (percentil 3) y presentaba caracteres sexuales secundarios (puntuación de Tanner de M3P2). Estudios de laboratorio mostraron que HLA-DR5-DQ7 y HLA-DR7-DQ2, asociados con la predisposición a EC, fueron positivos. Se realizó una endoscopia y se tomaron biopsias del duodeno. Los hallazgos de la biopsia fueron compatibles con EC (clasificación Marsh de hallazgos histológicos: 3a/3b) y confirmaron el diagnóstico. (40)

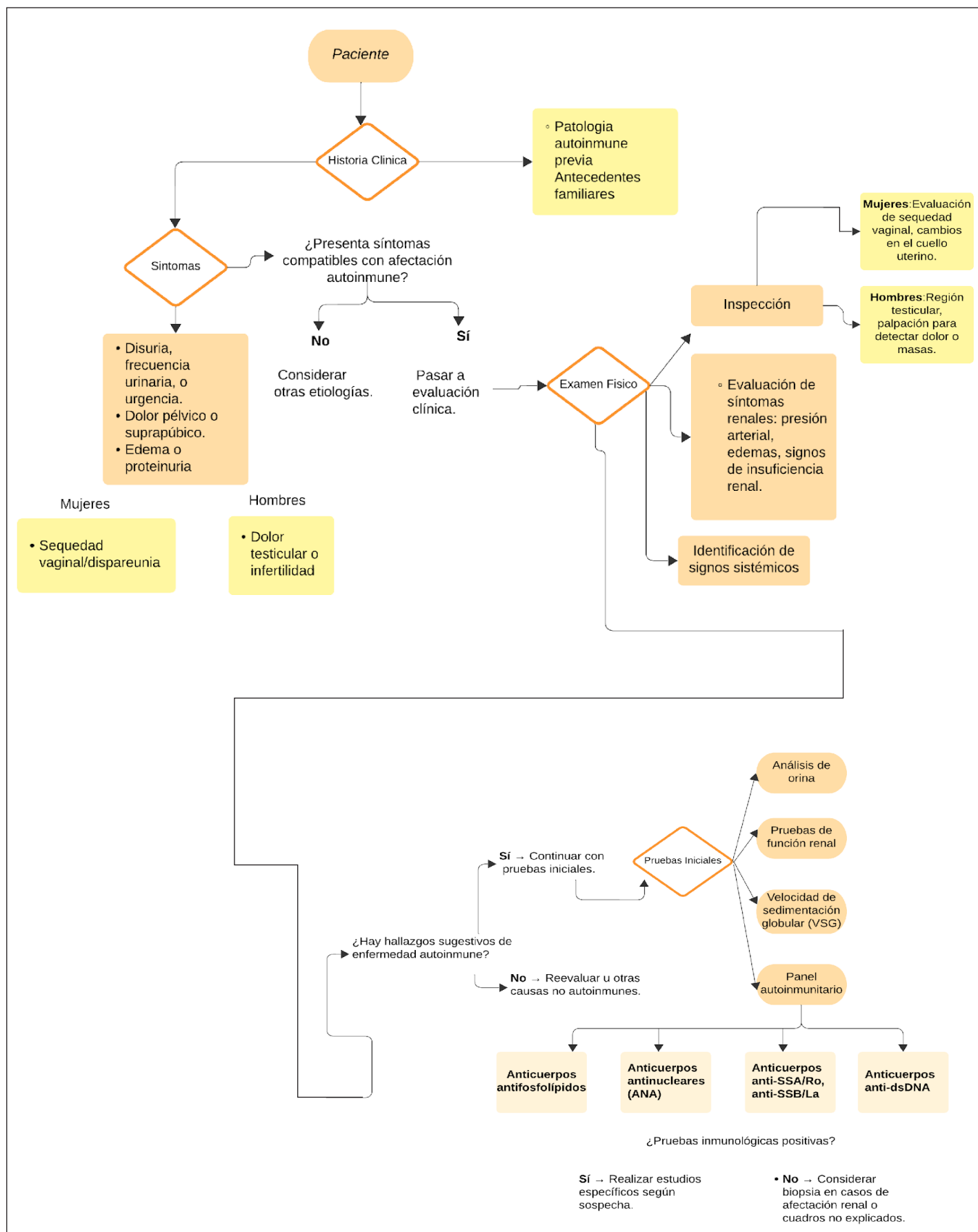
Las enfermedades sistémicas crónicas, como la diabetes mellitus, la enfermedad inflamatoria intestinal y la celiacía, están vinculadas a la malabsorción y al déficit calórico, lo que inhibe la función hipotalámica y provoca amenorrea. Tratar la enfermedad subyacente generalmente restaura el ciclo menstrual.

Tabla 2. Principales manifestaciones y efectos de la enfermedad autoinmune en el aparato urogenital. Síndrome de Sjögren primario (pSS); Interferón (IFN); Lupus eritematoso sistémico (LES); Enfermedad Autoinmune de la Tiroides (AITD); Enfermedad Relacionada con IgG4(IgG4-RD); Anticuerpos anti-membrana basal glomerular(anti-MBG); Enfermedad Sistémica Autoinmune (ESA); Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA); Síndrome de Poliglandular Autoinmune (APS-1); Hormona Estimulante del Folículo (FSH); Hormona Luteinizante (LH).

Enfermedad Auto-inmune	Afectación del aparato urogenital	Manifestaciones	Población estudio	Información novedosa
Síndrome de Sjögren	Riñones	-Niveles elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG) - Proteinuria leve a moderada. - Hematuria. -Hipostenuria	1.Una mujer de 72 años 2.Total: 434 pacientes - 217 pacientes con pSS y afectación renal - 217 pacientes con pSS sin afectación renal -Mujeres:384 -Hombres:50	Se observó que la xeroftalmia, la biopsia positiva de la glándula labial, los anticuerpos anti-SSA/Ro52, bajos niveles de C3, hipoalbuminemia y anemia están asociados con la afectación renal en este síndrome.
	Vagina	-Sequedad vaginal	Total: 20 Mujeres premenopáusicas - 10 pacientes con pSS con sequedad vaginal. - 10 controles premenopáusicas sometidas a un procedimiento laparoscópico.	CXCL10, una quimiocina inducida por IFN importante en el síndrome de Sjögren primario, está elevado en saliva, lágrimas, suero y recientemente se ha descubierto en muestras endocervicales.
	Vejiga	-Síndrome de vejiga hiperactiva. -Dolor vesical/cistitis intersticial	1.Total: 126.786 -11.526 pacientes con pSS - 115.260 pacientes sin pSS	Se observó un mayor riesgo de trastornos de irritación vesical en pacientes con pSS. Los factores asociados incluyen ser mujer, edad joven y presentar una disfunción glandular grave que requiere tratamiento.
Lupus Eritematoso Sistémico	Riñones	- Nefritis lúpica -Síndrome nefrótico -Hematuria-proteinuria - Alteración de la tasa de filtración glomerular	5 pacientes	La nefritis lúpica es una forma grave de glomerulonefritis que se presenta en LES. Los autoanticuerpos son clave en su desarrollo, ya que reaccionan con antígenos, contribuyendo a la inflamación renal.
	Vejiga	-Dolor abdominal periumbilical tipo cólico. -Vómitos. Estreñimiento - Obstrucción intestinal subaguda. - Frecuencia urinaria	1 mujer de 20 años	En el LES se han registrado casos de cistitis intersticial, que se asocia con depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos de la vejiga. La patogenia de la cistitis lúpica implica vasculitis mediada por complejos inmunes y dismotilidad del músculo liso.
Síndrome Antifosfolípido	Riñones	-Trombos capilares glomerulares y arteriolas. -Glóbulos rojos fragmentados en el espacio subendotelial. - Vasculopatía hiperplásica. - Edema subendotelial	123 pacientes	Se encontró un predominio de lesiones glomerulares en el 70.7% de los casos agudos y en el 58.5% de los crónicos. Las lesiones agudas más comunes fueron el edema subendotelial y la mesangiolisis, mientras que el engrosamiento de la membrana basal glomerular con contornos dobles predominó en las lesiones crónicas.
Enfermedad tiroidea autoinmune	Ovarios	-Hipofunción Ovárica	Revisión de Literatura	Hallazgos recientes indican que AITD puede influir en la maduración y función ovárica a través de anticuerpos, citocinas, estrés oxidativo y genes.
	Riñones	-Nefropatía asociada a AITD.	Total: 246 pacientes con nefropatía. - 82 Pacientes tenían AITD.	Se observaron niveles séricos de IgG significativamente más altos en pacientes con nefropatía y enfermedad tiroidea autoinmune (AITD). Lo que sugiere que AITD podría aumentar estos niveles.

Encefalitis anti-receptor NMDA	Ovarios	-Teratoma Ovárico	- 21 Mujeres - 15 Mujeres	La incidencia de la enfermedad es mayor en otoño e invierno. La mayoría de los pacientes muestra mejoría clínica tras la cirugía.
Enfermedades relacionadas con IgG4	Riñones	- Enfermedad renal relacionada con IgG4.	- 140 centros de investigación registrados en el Registro de Biopsia Renal de Japón.	La IgG4-RD se distingue por lesiones inflamatorias tumefactivas y un infiltrado linfoplasmocítico denso, con abundantes células plasmáticas positivas para IgG4, acompañado de fibrosis en múltiples sistemas orgánicos.
	Testículos	-Enfermedad relacionada con IgG4 con afectación testicular. - Hinchazón y dolor en su escroto. - Masa testicular.	-1 hombre de 66 años	El diagnóstico histopatológico es el estándar de oro para esta enfermedad. En la práctica clínica, además del examen físico, medir el nivel sérico de IgG4 es esencial para el diagnóstico y seguimiento de la recurrencia de IgG4-RD.
	Ovarios	- Enfermedad del ovario relacionada con IgG4. - Distensión abdominal y dolor.	-1 Mujer de 58 años	Los hallazgos histopatológicos clave de IgG4-RD son infiltración linfoplasmocítica con células plasmáticas IgG4+, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. La infiltración linfoplasmocítica también suele incluir leucocitos eosinófilos.
Síndrome de <i>Good-pasture</i>	Riñones	- Proteinuria en rango nefrótico.	- Un hombre chino de 38 años.	El síndrome de <i>Goodpasture</i> es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos anti-MBG en suero, que se manifiesta con una glomerulonefritis rápida y progresiva y hemorragia pulmonar.
Enfermedad de <i>Still</i>	Riñones	-Hallazgos patológicos glomerulopatía colapsante, microangiopatía trombótica (MAT), nefropatía por IgA, enfermedad de cambios mínimos. -Proteinuria. -Hematuria.	- 44 casos	Se observó que los glucocorticoides son fundamentales en el tratamiento. Las manifestaciones renales en la ESA pueden deberse a la inflamación crónica, los efectos secundarios de los medicamentos utilizados para su manejo, o al proceso primario de la enfermedad.
Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis	Testículos	- Vasculitis testicular en granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. - Dolor testicular. - Afectación abdominal.	- Un hombre de 47 años.	La vasculitis testicular es un signo clínico temprano y principal de la EGPA. El testículo es especialmente susceptible a esta condición debido a su abundante flujo sanguíneo.
Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1)	Vagina	- Aumento de la inflamación tipo 1 en las muestras cervicovaginales en pacientes con Síndrome de Poliglandular Autoinmune.	- Total: 35 Mujeres. - 17 mujeres con APS-1. -18 controles.	En pacientes con APS-1, se detectaron altas concentraciones de las quimiocinas TH1 CXCL9 y CXCL10 en el fluido vaginal y una expresión alterada de genes en las células cervicales. Esto sugiere un aumento de la inflamación mucosa y una disminución en la supervivencia celular.
Enfermedad celíaca	Ovarios	- Amenorrea primaria. - Dolor abdominal. - Diarrea. -Estreñimiento. -Pérdida de peso.	- 1 adolescente de 15 años	Los estudios revelaron anemia hipocrómica microcítica, niveles bajos de FSH y LH, anticuerpo IgA antienodmisio positivo, y atrofia de vellosidades en la biopsia duodenal, indicativa de enfermedad celíaca.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de este estudio.

Algoritmo 2. Evaluación inicial de paciente con enfermedades autoinmune del aparato urogenital.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de este estudio

Resultados

Las enfermedades autoinmunes que afectan el aparato urogenital incluyen tanto condiciones comunes como menos frecuentes pero graves. Entre las más comunes están el lupus eritematoso sistémico (LES), que puede causar nefritis lúpica y llevar a insuficiencia renal y diálisis; el síndrome antifosfolípido, que puede provocar trombosis renal; y el síndrome de *Sjögren*, que afecta glándulas exocrinas y puede impactar el aparato urogenital. También se incluyen enfermedades reumáticas autoinmunes juveniles, enfermedades tiroideas autoinmunes y la infertilidad masculina autoinmune, que resulta de anticuerpos contra los espermatozoides. Además, la cistitis intersticial causa dolor pélvico crónico y disfunción vesical, mientras que la orquitis autoinmune puede llevar a infertilidad en hombres.

Entre las patologías menos comunes pero graves están la encefalitis anti-receptor NMDA, el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1), la esclerosis múltiple y la enfermedad celíaca, que, aunque es más conocida por sus efectos digestivos, también puede implicar el aparato urogenital. Otras condiciones raras incluyen la enfermedad de *Still*, la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA), y la nefritis tubulointersticial autoinmune, que puede causar daño renal irreversible. La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) puede afectar los órganos reproductivos como ovarios y testículos. Finalmente, el síndrome de *Goodpasture* es una enfermedad rara que puede afectar los riñones y los pulmones, llevando a insuficiencia renal aguda y hemorragia pulmonar.

Discusión

Las enfermedades autoinmunes son trastornos en los que el sistema inmunológico ataca erróneamente los tejidos del propio cuerpo, afectando diversos órganos y sistemas, incluido el aparato urogenital. Estas condiciones pueden tener un impacto considerable en la calidad de vida y el bienestar de hombres y mujeres, con consecuencias que van más allá de los síntomas visibles. (1)

En esta revisión, se han identificado las enfermedades autoinmunes más frecuentes como las menos comunes que afectan el aparato urogenital. Entre las más prevalentes se destacan: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), síndrome de *Sjögren*, Síndrome Antifosfolípido (SAF) y enfermedad tiroidea autoinmune (AITD).

La enfermedad de *Sjögren* es conocida principalmente por la sequedad de las mucosas, lo que afecta no solo a la uretra y la vagina, sino también a otras partes del aparato urogenital. En las mujeres, esta sequedad puede causar dolor, molestias y complicaciones en la función sexual. En los hombres,

puede reducir la producción de espermatozoides, afectando la fertilidad. Además, los pacientes pueden experimentar inflamación crónica en el tracto urinario, como la cistitis intersticial, que se manifiesta como dolor y malestar en la vejiga. A nivel renal, esta enfermedad puede provocar glomerulonefritis asociada con crioglobulinemia, lo que puede llevar a una progresión grave de la enfermedad renal. (12),(13),(15)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) puede inflamar y dañar múltiples órganos, siendo los riñones uno de los más afectados. La nefritis lúpica, una de las complicaciones más graves del LES, puede llevar a insuficiencia renal si no se trata de manera adecuada. Además, el LES puede causar inflamación de la vejiga, presentando síntomas como dolor pélvico, urgencia urinaria e infecciones recurrentes. En las mujeres, también puede provocar problemas ginecológicos significativos, como irregularidades menstruales. (16), (17), (18)

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) afecta notablemente la función renal, con posibles complicaciones como trombosis o estenosis de las arterias y venas renales. Estas complicaciones pueden resultar en la pérdida del injerto en casos de trasplante renal y daño a la microvasculatura renal, avanzando hacia nefropatía crónica. Los pacientes con SAF también pueden desarrollar cistitis intersticial, una condición vinculada a inflamación persistente y alteraciones en la función vascular, lo que aumenta el dolor y el malestar urinario, intensificando la carga diaria de la enfermedad. (20), (21),(22)

La Enfermedad Tiroidea Autoinmune tiene un impacto significativo en la función hormonal y renal. Las alteraciones en los niveles hormonales, especialmente durante la adolescencia y la etapa reproductiva, pueden desencadenar disfunción ovárica, afectando la salud reproductiva y el equilibrio hormonal en estas etapas cruciales. Esta enfermedad está asociada con una mayor prevalencia de nefropatía membranosa (NM) y glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS), que pueden contribuir al deterioro progresivo de la función renal. En contraste, la incidencia de glomerulonefritis proliferativa mesangial (GNMs) y nefropatía de cambios mínimos (CNM) es menor en estos pacientes. (23),(24)

Los efectos de las enfermedades autoinmunes en el aparato urogenital son complejos, afectando tanto la salud física como la emocional. Los pacientes pueden experimentar ansiedad, depresión y baja autoestima debido a problemas en la intimidad y en las relaciones personales. Estos problemas emocionales pueden intensificar el impacto de la enfermedad, creando un ciclo de malestar que afecta el bienestar general. Por ello, es esencial que el manejo de estas enfermedades incluya no solo la atención clínica, sino también un apoyo psicológico integral para mejorar el bienestar de los pacientes.

Los hallazgos de esta revisión coinciden plenamente con la literatura existente, que documenta cómo las enfermedades autoinmunes pueden impactar significativamente el aparato urogenital. Sin embargo, se han identificado variaciones notables en la severidad y la presentación de estos síntomas, lo que subraya la necesidad urgente de enfoques más individualizados en su tratamiento y manejo.

La evidencia revela una alta prevalencia de síntomas urogenitales, especialmente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y síndrome de Sjögren. Estos síntomas, que a menudo se concentran en el ámbito renal, tienden a correlacionarse con una mayor gravedad de la enfermedad.

Aunque menos frecuentes, es crucial no pasar por alto las enfermedades autoinmunes raras que afectan el aparato urogenital. Entre estas afecciones menos comunes se incluyen: Enfermedades relacionadas con IgG4, encefalitis anti-receptor NMDA, síndrome de *Goodpasture*, enfermedad de *Still*, esclerosis múltiple, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1), enfermedad celíaca

Aunque estas condiciones son menos frecuentes, su impacto en el aparato urogenital puede ser significativo. El conocimiento de estas enfermedades raras es esencial, ya que su adecuado diagnóstico y manejo pueden mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

El reconocimiento y manejo de las complicaciones urogenitales en pacientes con enfermedades autoinmunes son fundamentales para optimizar su atención. Dado el impacto complejo y multifacético de estas complicaciones, es imperativo adoptar un enfoque multidisciplinario que integre a especialistas en urología, nefrología, ginecología, medicina interna, psicología y terapia sexual.

Se recomienda realizar una evaluación exhaustiva y un tratamiento proactivo de los síntomas urogenitales para abordar de manera integral tanto los aspectos físicos como emocionales de la enfermedad. Un enfoque colaborativo asegura una atención completa, mejorando no solo la eficacia del tratamiento, sino también la calidad de vida del paciente al abordar de forma holística todas las dimensiones de su bienestar.

Una limitación significativa de esta revisión es la heterogeneidad presente entre los estudios analizados, lo que puede afectar la generalización de los hallazgos. Además, la ausencia de estudios amplios y rigurosamente diseñados en ciertas áreas limita nuestra comprensión exhaustiva del impacto de las enfermedades autoinmunes en el aparato urogenital. Esta falta de homogeneidad y de investigaciones de gran escala destaca la necesidad de estudios más

uniformes y detallados para obtener una visión más clara y completa de cómo estas enfermedades afectan al aparato urogenital.

Es fundamental realizar investigaciones adicionales enfocadas en la prevalencia y el manejo de los síntomas urogenitales asociados con diversas enfermedades autoinmunes. Los estudios de seguimiento prolongado son muy valiosos, ya que podrían ofrecer una perspectiva detallada sobre la evolución de estos síntomas y su impacto en la calidad de vida en el tiempo.

Además, sería provechoso investigar intervenciones específicas para mejorar la salud urogenital en pacientes con enfermedades autoinmunes. Desarrollar y evaluar estrategias de tratamiento más eficaces que aborden tanto los aspectos físicos como los psicológicos de estas condiciones permitirá una atención más integral y personalizada, optimizando así el bienestar general de los pacientes.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunes que afectan el aparato urogenital incluyen tanto condiciones comunes, como síndrome de *Sjögren*, lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido, como enfermedades raras y graves, como la encefalitis anti-receptor NMDA y la enfermedad relacionada con IgG4. Estas enfermedades pueden causar complicaciones significativas, incluyendo insuficiencia renal, trombosis, dolor pélvico crónico y problemas de fertilidad. Un diagnóstico temprano y un manejo adecuado son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda más investigación para entender mejor su patogénesis, tratamiento y el desarrollo de guías clínicas específicas.

Las enfermedades mencionadas, tienen un impacto profundo en el aparato urogenital, afectando tanto la salud física, con síntomas como disfunción sexual y dolor pélvico, como el bienestar emocional. Aunque estudios previos destacan la prevalencia de estas complicaciones en afecciones como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome de *Sjögren*, la variabilidad en los hallazgos y la falta de investigaciones extensas limitan la comprensión completa. Un diagnóstico temprano y un manejo adecuado son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda más investigaciones longitudinales para desarrollar estrategias de manejo más efectivas y específicas, mejorando así la atención y la calidad de vida de los pacientes.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica

riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. *Medicina Integral* [Internet]. 2001 Jul 30 [cited 2024 Aug 1];38(3):93-4. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-significado-enfermedades-autoinmunes-medicina-13016396>
2. Taman M, Nm EH, Yousef H, Mosa DM. Ovarian dysfunction in adolescent girls with autoimmune rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];21(1):1-9. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-023-00923-7>
3. Van Nimwegen JF, Van Der Tuuk K, Liefers SC, Verstappen GM, Visser A, Wijnsma RF, et al. Vaginal dryness in primary Sjögren's syndrome: a histopathological case-control study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jul 29];59(10):2806. Available from: <https://pmc/articles/PMC7516088/>
4. Brodeur TY, Esfandiari N. Immunological Underpinnings of Autoimmune Primary Ovarian Insufficiency. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 2024 13:1 [Internet]. 2024 Feb 3 [cited 2024 Jul 31];13(1):1-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13669-024-00376-z>
5. Liu Y, Tian Y, Guo R, Xu X, Zhang M, Li Z, et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Retrospective Analysis of 15 Cases, Literature Review, and Implications for Gynecologists. *J Healthc Eng* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 29];2022. Available from: <https://pmc/articles/PMC8941556/>
6. Ichikawa T, Shimojima Y, Nomura S, Kishida D, Shiozaki M, Tanimura J, et al. Testicular vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case-based review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 31];42(1):293-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-022-06453-z>
7. Leathersich S, Hart RJ. Immune infertility in men. *Fertil Steril* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jul 31];117(6):1121-31. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S001502822200125X/fulltext>
8. Chereshevnev VA, Pichugova S V., Beikin YB, Chereshevneva M V., Iukhta AI, Stroeve YI, et al. Pathogenesis of Autoimmune Male Infertility: Juxtacrine, Paracrine, and Endocrine Dysregulation. *Pathophysiology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jul 31];28(4):471. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358830464/>
9. Reggiani F, L'Imperio V, Calatroni M, Pagni F, Sinico RA. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 31];41(4):964-74. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=19771>
10. Boussaid S, Makhoulouf Y, Rekik S, Jammali S, Cheour E, Sahli H, et al. The effects of autoimmune rheumatic-related diseases on male reproductive health: A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2022 Mar 1;150:103472.
11. Zhong Z, Tan J, Tang Y, Li Z, Qin W. Goodpasture syndrome manifesting as nephrotic-range proteinuria with anti-glomerular basement membrane antibody seronegativity: A case report. *Medicine* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2024 Jul 31];99(39):E22341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014714/>
12. Lee CK, Tsai CP, Liao TL, Huang WN, Chen YH, Lin CH, et al. Overactive bladder and bladder pain syndrome/interstitial cystitis in primary Sjögren's syndrome patients: A nationwide population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867625/>
13. Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R, Escobar A, Nieto JFP. Síndrome de Sjögren: revisando conceptos y abordando nuevos paradigmas. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Aug 6];27:1-3. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-sindrome-sjogren-revisando-conceptos-abordando-S0121812320301407>
14. Prevalencia y características demográficas del síndrome de Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social [Internet]. [cited 2024 Aug 6]. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18302195>
15. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Zhu X, et al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Aug 6];22(2):182-90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13429>
16. Pablo J, Garcés S, Clara M, Guerra O, Ángel J, Siado S, et al. Lupus Eritematoso Sistémico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Paraguaya de Reumatología* [Internet]. 2023 Jun 30 [cited 2024 Aug 6];9(1):25-32. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-43412023000100025&lng=en&nrm=iso&tlng=es
17. Ramírez-Gómez LM, Ruiz-Leija I, Martínez-Gallá D, Borjas-García JA, Abud-Mendoza C, Herrera-vanOostdam DA, et al. Lupus-like membranous nephropathy. Is it lupus? Report of 5 cases in a reference hospital in Mexico. *Lupus* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jul 29];30(8):1347-57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511111/>

- gov/33977794/
18. Mukhopadhyay S, Jana S, Roy MK, Chatterjee A, Sarkar A, Mazumdar S, et al. Lupus cystitis: An unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Jul 29];24(5):308. Available from: /pmc/articles/PMC4165056/
 19. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18302547>
 20. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2024 Aug 7];9(MAY):1181. Available from: /pmc/articles/PMC5990608/
 21. Sciascia S, Yazdany J, Moroni G, Ulrich Becker J, Seshan S V, Andrade D, et al. Clinical-Pathological Characteristics of Renal Injuries Identify Different Clusters in Patients With Antiphospholipid Antibodies and Rare Diseases (ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN Member) with Nephrology and Dialysis Unit and Center of Immuno-Rheumatology and Rare Diseases, Coordinating Center of the Interregional Network for Rare Diseases of Piedmont and. 2023 [cited 2024 Aug 7]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.018>
 22. De Simone E, Sciascia S, Fenoglio R, Oddone V, Barreca A, Roccatello D. Antiphospholipid Syndrome and Kidney Involvement. *Kidney and Blood Pressure Research Review Article Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 7];48:666-77. Available from: www.karger.com/kbr
 23. Wang R, Lv Y, Dou T, Yang Q, Yu C, Guan Q. Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. *Journal of Ovarian Research* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Aug 7];17(1). Available from: https://www.researchgate.net/publication/381432098_Autoimmune_thyroid_disease_and_ovarian_hypofunction_a_review_of_literature
 24. Zhao L, Liu Y, Su H, Shi X. Relationship between autoimmune thyroid disease and nephropathy A clinicopathological study. 2021 [cited 2024 Aug 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026273>
 25. Argoty Chamorro GA, Rodríguez López LM, Rodríguez Angarita CE, Argoty Chamorro GA, Rodríguez López LM, Rodríguez Angarita CE. Encefalitis anti-receptor NMDA: un diagnóstico a considerar. *Revista Médica de Risaralda* [Internet]. 2022 Aug 24 [cited 2024 Aug 8];28(1):114-26. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672022000100114&lng=en&nrm=iso&tIng=es
 26. Jiang H, Ye H, Wang Y, Li Y, Wang Y, Li X. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma in South China-Clinical Features, Treatment, Immunopathology, and Surgical Outcomes of 21 Cases. *Dis Markers* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 29];2021. Available from: /pmc/articles/PMC8163540/
 27. Liou NSY, Willmott F. Case Report: Neurogenic bladder in an adolescent woman with an ovarian tumour: an unusual presentation of anti-NMDA-receptor encephalitis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jul 29];12(8):229626. Available from: /pmc/articles/PMC6685378/
 28. Navarro EP, Suso JP, Chamorro M, Hormaza A, Echeverri A, Posso-Osorio I, et al. Espectro clínico de la enfermedad relacionada con IgG4 en Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Aug 10];25(1):69-74. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-espectro-clinico-enfermedad-relacionada-con-S012181231730004X>
 29. Nakashima H, Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Hisano S, Nagata M, et al. Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jul 29];21(1):97. Available from: /pmc/articles/PMC5283512/
 30. Lei WH, Xin J, Shao CX, Mao MF, Zhu CY, Wu CF, et al. IgG4-related Kidney Disease Mimicking Malignant Ureter Tumor: Case Report and Literature Review. *Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 29];95(3). Available from: /pmc/articles/PMC4998279/
 31. Akylol S, Öz Atalay F, Hasdemir S, Yerci Ö. IgG4-Related Disease of the Ovary. *Turkish Journal of Pathology* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 29];37(1):63. Available from: /pmc/articles/PMC10508929/
 32. Ghasemi V, Kiani Z, Alizadeh S, Roozbeh N, Mehrnosh V, MohammadSouri B, et al. Prevalence of stress urinary incontinence and urge urinary incontinence in multiples sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* [Internet]. 2024 May 6 [cited 2024 Jul 31];1-14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-024-07570-0>
 33. Geng H, Ye Q, Lin X, Simpson-Yap S, Zhou Y, Tang D. Impact of multiple sclerosis on male sexual and reproductive health. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov 1;79:105059.
 34. Síndrome de Goodpasture | Sobre la enfermedad | GARD [Internet]. [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12787/sindrome-de-goodpasture>
 35. Castellano Cuesta JC, Corts Giner J, Pastor Oliver F, Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital de Denia Alicante. *Enfermedad de Still del adulto* [Internet]; [consultado el 26 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/01/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2008-capitulo-03.pdf>
 36. PV Akhila A, Érica M, Madhumita MR, Jia Wei T, Dileep U, Gregorio B. SpringerLink [Internet]. Renal manifestations in adult-onset Still's disease: a systematic review - *Rheumatology International*; 16 de abril de 2024 [consultado el 24 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-024-05578-5>
 37. Fernández Miró M, Colom Comí C, Godoy Lorenzo R. Elsevier [Internet]. Síndromes pluriglandulares autoinmunes; 2 de septiembre de 2021 [consultado el 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-sindromes-pluriglandulares-autoinmunes-S0025775321001226>
 38. Hetemäki I, Saari V, A Yohannes D, Holopainen E, Tiina F, Jokiranta S, Mikko y yo somos amigos, Virtanen S, Kekäläinen E, Laakso S. PubMed [Internet]. Increased type 1 inflammation in gynecologic cervicovaginal samples in patients with APS-1 - PubMed; 21 de febrero de 2024 [consultado el 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38395084/>
 39. Fernández T, Garrido MJ, Soto M, Ureta T. Portal de Nutrición y Dietética [Internet]. Enfermedad celiaca; 2 de febrero de 2023 [consultado el 25 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.academianutricionydietetica.org/pro/uploads/2023/05/AEND_hoja_informativa_

celiaquia_final.pdf

40. Bom Costa ST, Salas Sanmarful I. PubMed Central (PMC) [Internet]. Primary amenorrhoea as a manifestation of coeliac disease; 27 de enero de 2021 [consultado el 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843338/#:~:text=Systemic%20illness,%20such%20as%20coeliac,to%20secondary%20or%20primary%20amenorrhoea.>