



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
EXÁMENES DE LABORATORIO
E IMÁGENES DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON DIABETES
INSÍPIDA CENTRAL SECUNDARIA
A XANTOMA DISEMINADO: REVISIÓN
EXPLORATORIA DE LA EVIDENCIA
CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

RICARDO JULIO PAREDES SALAZAR
NADIA PAOLA PALOMINO CATAY DE CORNEJO

LIMA – PERÚ

ASESOR

MG. GIANCARLO GIOVANI SANTE FARFAN

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

VOCAL

MG. LUPE YSABEL VIDAL VALENZUELA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A nuestras familias por su cariño, sus palabras de aliento y por estar presentes en los momentos más importantes de nuestros caminos, a Maria Aguilar, mujer tenaz, perseverante, quien con la fortaleza del amor materno ha conseguido que su hija logre superar esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a Dios por su inspiracion permanente, la Universidad Peruana Cayetano Heredia por brindarnos las herramientas necesarias para nuestra formación. A nuestro asesor y docente del curso, por su guía y compromiso durante el desarrollo de este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigacion Autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	PALOMINO CATAY DE CORNEJO NADIA PAOLA
2.	PAREDES SALAZAR RICARDO JULIO

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**, autores del trabajo titulado: **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EXÁMENES DE LABORATORIO E IMÁGENES DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DIABETES INSÍPIDA CENTRAL SECUNDARIA A XANTOMA DISEMINADO: REVISIÓN EXPLORATORIA DE LA EVIDENCIA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

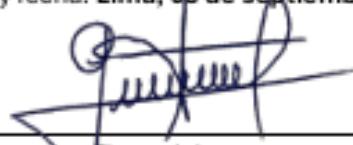
En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	SANTE FARFAN GIANCARLO GIOVANI	FAMED	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **11%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3026768733**; fecha de entrega: **08-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 08 de septiembre de 2026**


Firma del asesor
N° DNI: 72630988

ORCID: 0000-0002-1952-7115

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

Pag

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	4
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	5
IV.	RESULTADOS	15
V.	DISCUSIÓN.....	24
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	RECOMENDACIONES	29
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ANEXOS

RESUMEN

Introducción: La diabetes insípida central afecta a casi la mitad de los pacientes con xantoma diseminado, la evidencia actual se limita a reportes de casos aislados. No existe una síntesis que identifique si existen marcadores clínicos o de imágenes tempranos que permitan predecir qué pacientes desarrollarán esta complicación sistémica, la cual impacta significativamente en la calidad de vida y el pronóstico en los pacientes que la padecen.

Objetivo: Mapear y sintetizar la evidencia disponible con relación a las características clínicas, estudios de laboratorio e imágenes en pacientes diagnosticados con diabetes insípida central secundaria a xantoma diseminado.

Material y método: Se realizó una revisión de alcance (scoping review) siguiendo el Manual del Instituto Joanna Briggs y la declaración PRISMA-ScR. Se buscó en PubMed/MEDLINE, Embase, SciELO, LILACS y Google Scholar, con apoyo exploratorio de las herramientas Elicit y Semantic Scholar, sin restricción de idioma ni fecha de publicación. Dos revisores realizaron de forma independiente el tamizaje por título/resumen y la lectura de texto completo, resolviendo las discrepancias por consenso.

Resultados: De 136 registros únicos tamizados, 56 resultaron elegibles para lectura de texto completo; se evaluaron 47 y se incluyeron 34 en la síntesis final (33 reportes o series de casos y 1 editorial de comentario). La DIC se presentó después del XD en 10 casos (29.4%), antes en 7 casos (20.6%) y de forma simultánea en 8 casos (23.5%), con intervalos de hasta 10 años entre ambos diagnósticos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las pápulas/nódulos cutáneos simétricos y la poliuria-polidipsia; el hallazgo de laboratorio más consistente fue la

normolipidemia, y el hallazgo de imagen más frecuente, la pérdida del brillo neurohipofisario en la resonancia magnética.

Conclusión: La DIC puede preceder, seguir o coincidir con el diagnóstico de XD, con intervalos documentados de hasta una década, lo que respalda considerar el estudio de histiocitosis no-Langerhans ante una DIC de causa desconocida

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis de Células no Langerhans, Xantoma Diseminado, Diabetes Insípida Central, Diabetes Insípida Neurogénica. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Introduction: Central diabetes insipidus affects nearly half of patients with xanthoma disseminatum; current evidence is limited to isolated case reports. There is no synthesis identifying early clinical or imaging markers that could predict which patients will develop this systemic complication, which significantly impacts the quality of life and prognosis of those affected.

Objective: To map and synthesize available evidence regarding clinical characteristics, laboratory findings, and imaging in patients diagnosed with central diabetes insipidus secondary to xanthoma disseminatum.

Materials and Methods: A scoping review was conducted following the Joanna Briggs Institute Manual and the PRISMA-ScR statement. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Embase, SciELO, LILACS, and Google Scholar, with exploratory support from Elicit and Semantic Scholar, without language or publication date restrictions. Two reviewers independently performed title/abstract screening and full-text review, resolving discrepancies by consensus.

Results: Of 136 unique records screened, 56 were eligible for full-text review; 47 were evaluated, and 34 were included in the final synthesis (33 case reports or case series and 1 editorial commentary). Central diabetes insipidus presented after xanthoma disseminatum in 10 cases (29.4%), before in 7 cases (20.6%), and simultaneously in 8 cases (23.5%), with intervals of up to 10 years between the two diagnoses. The most frequent clinical manifestations were symmetrical cutaneous papules/nodules and polyuria-polydipsia; the most consistent laboratory finding

was normolipidemia, and the most frequent imaging finding was the loss of the neurohypophyseal bright spot on magnetic resonance imaging. Conclusion: DIC may precede, follow, or coincide with the diagnosis of XD, with documented intervals of up to a decade; this supports considering an evaluation for non-Langerhans cell histiocytosis in cases of DIC of unknown etiology.

KEYWORDS: Non-Langerhans Cell Histiocytosis, Reticulohistiocytoma, Xanthoma Disseminatum, Diabetes Insipidus, Central Diabetes Insipidus, Neurogenic Diabetes Insipidus. (Source: MeSH).

I. INTRODUCCION

Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación y acumulación de células del sistema mononuclear fagocítico, clásicamente clasificadas en histiocitosis de células de Langerhans e histiocitosis de células no Langerhans.

Dentro de este último grupo se encuentra el xantoma diseminado (XD), una xantomatosis mucocutánea normolipidémica poco frecuente. Se caracteriza histológicamente por la proliferación de células histiocíticas acompañada de depósito de lípidos en la dermis. [1] [2]

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta inicialmente como la erupción de pápulas cutáneas de color marrón rojizo, distribuidas simétricamente, que eventualmente se fusionan para formar placas de color marrón amarillento, que afectan principalmente la cara, las flexuras y el tronco.[3] Aunque la manifestación más común de la enfermedad es cutánea, se ha reportado que entre el 40% y el 60% de los casos también presentan afectación de las mucosas, principalmente del tracto respiratorio superior y gastrointestinal (GI).[1] La tríada sintomática clásica de la enfermedad descrita en la literatura consiste en xantoma cutáneo, xantoma mucoso y diabetes insípida central (DIC).[4]

Aunque las revisiones bibliográficas a menudo describen la historia natural de esta afección como benigna, la afectación de algunos sistemas orgánicos críticos (es decir, el sistema nervioso central y el tracto respiratorio inferior) pueden ser graves

y provocar un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Se ha sugerido que existen tres variantes clínicas de la XD según su evolución: una forma autocurativa caracterizada por la curación espontánea, una forma persistente (tipo más común) con lesiones mucocutáneas persistentes y una forma progresiva que afecta a múltiples órganos y causa disfunción.

La diabetes insípida central (DIC) es un síndrome clínico que resulta de la pérdida o alteración de la función de las neuronas vasopresinérgicas en el hipotálamo/hipófisis posterior, lo que resulta en una alteración de la síntesis y/o secreción de arginina vasopresina (AVP). La deficiencia o ausencia de AVP provoca incapacidad en los túbulos renales para concentrar la orina y pérdidas renales excesivas de agua, lo que resulta clínicamente en poliuria hipotónica, nicturia, hipernatremia con sed intensa compensatoria.[5] La DIC es la secreción deficiente o ausente de AVP por diversas etiologías, aunque generalmente se desarrolla debido a la destrucción neoplásica, traumática o autoinmune de las neuronas sintetizadoras/secretoras de AVP.[5, 6,7,8,9,10,11]

1. Justificación del estudio

Si bien la diabetes insípida central se presenta en aproximadamente la mitad de los casos de xantoma diseminado, la información científica disponible sigue estando fragmentada en reportes individuales de pacientes. No identificamos revisiones de alcance centradas específicamente en las características clínicas, de laboratorio e imagen de la diabetes insípida central secundaria a xantoma diseminado, la cual repercute de manera relevante tanto en la calidad de vida como en el pronóstico de quienes la padecen.

Es por ello que la realización de este estudio de alcance (scoping review) se justifica metodológicamente para integrar de forma rigurosa la evidencia cualitativa y cuantitativa dispersa de diabetes insípida central secundaria a xantoma diseminado, valorando las brechas existentes en la literatura y dar un marco referencial sólido para la toma de decisiones clínicas y la planificación de futuras investigaciones epidemiológicas.

2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio e imágenes características de los pacientes que desarrollan diabetes insípida central en el contexto de un xantoma diseminado?

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Mapear la evidencia científica disponible acerca de las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio e imágenes en pacientes que cursan con diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar las manifestaciones clínicas presentes en pacientes con diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado.
- Describir los hallazgos de laboratorio documentados en pacientes con diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado.
- Identificar los patrones de imágenes reportados en pacientes con diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a un estudio secundario con diseño de revisión de alcance (scoping review) [12], este diseño metodológico fue seleccionado con el fin de mapear, caracterizar y sintetizar la evidencia cualitativa y cuantitativa disponible en la literatura médica respecto a una entidad clínica de baja prevalencia (diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado). La pregunta de investigación fue estructurada empleando el marco metodológico que contempla tres dimensiones: PCC (Población, Concepto y Contexto).

P (Población)	Pacientes con confirmación diagnóstica de diabetes insípida central asociada a xantoma diseminado.
C (Concepto)	Manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imágenes.
C (Contexto)	Dado que el xantoma diseminado es una enfermedad de baja prevalencia, no se establecerán restricciones según el entorno de atención (ambulatorio, hospitalización, cuidados intensivos, u otros).

3.2.Protocolo y registro

El protocolo de esta revisión de alcance fue elaborado por el equipo investigador antes del inicio de la búsqueda y selección de fuentes de evidencia, su desarrollo siguió estrictamente las directrices metodológicas establecidas por el Manual del

Instituto Joanna Briggs (JBI) [13] para scoping reviews, así como los lineamientos de la declaración PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews).[14]

El desarrollo de la investigación se ajustó a la normativa interna de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, versión 01.00/06-05-2024, denominada "Normas y procedimientos para la elaboración, desarrollo, presentación, evaluación y publicación de trabajos de investigación y tesis".

Una vez revisado y aprobado por el equipo investigador, el protocolo en su versión definitiva fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI), dependiente de la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la institución.

3.3.Criterios de elegibilidad

3.3.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron fuentes de evidencia que cumplieron con los siguientes criterios:

- Se consideraron estudios que incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes insípida central secundaria o asociada a xantoma diseminado, sin restricciones geográficas ni temporales en cuanto a la fecha de publicación.
- Se consideraron publicaciones sin restricción de idioma, procedentes de cualquier región geográfica y sin limitaciones de temporalidad a la fecha de edición.

- Se consideraron artículos publicados tanto de revistas indexadas como de fuentes no indexadas o literatura gris; incluyendo resúmenes de congresos, editoriales con datos primarios, reportes de caso, series de casos y estudios observacionales descriptivos o analíticos.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron publicaciones centradas en variantes de histiocitosis no mucocutánea (que no correspondan al grupo C), así como trabajos sobre diabetes insípida central sin relación con histiocitosis de dicho grupo.
- No se consideraron revisiones narrativas de la literatura, cartas al editor ni opiniones de expertos sin datos primarios o clínicos reportados directamente de pacientes.
- Se excluyeron publicaciones cuyos textos completos no pudieron ser recuperados de manera íntegra tras agotar los canales institucionales de búsqueda y el contacto directo con los autores.

3.4.Elementos de datos y definiciones operacionales

Conforme a la terminología recomendada para revisiones sistemáticas y de alcance, los ítems extraídos de cada fuente de evidencia se denominan "elementos de datos" (data items) y no "variables", término reservado para diseños analíticos con contraste de hipótesis. A continuación se detallan los elementos de datos principales y secundarios considerados:

Elemento de dato	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo
Xantoma Diseminado	Forma infrecuente y benigna de histiocitosis de células no-Langerhans (clase IIb), de etiología incierta, caracterizada por una proliferación mucocutánea de histiocitos con acumulación lipídica (células espumosas). Se manifestó clínicamente como una erupción simétrica de pápulas y nódulos de tonalidad amarillo-parduzca con tendencia a confluir. A diferencia de otros xantomas, no se acompañó de dislipidemia.	Criterio clínico: presencia de pápulas o nódulos de coloración eritematoso-amarillenta, de distribución simétrica y diseminada, con predominio en zonas de pliegue, con o sin afectación mucosa. Criterio bioquímico: niveles séricos de colesterol y triglicéridos dentro de parámetros normales (estado normolipémico). Criterio histopatológico: biopsia de lesión cutánea con infiltrados de histiocitos espumosos, células gigantes de Touton y ausencia de cuerpos de Birbeck. Inmunofenotipo: CD68+ y S100-/CD1a-.	Principal

Diabetes insípida central secundaria a Xantoma Diseminado	Síndrome clínico derivado del compromiso funcional de las neuronas vasopresinérgicas hipotalámico-hipofisarias por infiltración de histiocitos lipídicos, que resultó en una producción deficiente de arginina vasopresina (AVP), incapacidad renal para retener agua y excreción excesiva de orina hipotónica con polidipsia reactiva.	Criterio clínico: poliuria con orina de baja concentración, hipernatremia, sed intensa y polidipsia. Criterios de laboratorio: osmolaridad plasmática y urinaria alteradas, prueba de restricción hídrica positiva o niveles bajos de vasopresina. Criterios de imagen: engrosamiento del tallo hipofisario o presencia de masa selar/supraselar.	Principal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Edad cronológica expresada en años al momento del diagnóstico, según lo reportado en los estudios incluidos.	Secundaria
Sexo	Condición biológica que clasifica a los individuos	Sexo biológico consignado en los estudios seleccionados.	Secundaria

	en masculino o femenino.		
Tiempo pos-xantoma diseminado	Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de xantoma diseminado y el de diabetes insípida central secundaria.	Período expresado en días, semanas o meses transcurrido entre ambos diagnósticos.	Secundaria

3.5.Estrategias de búsqueda y fuentes de información

Con el objetivo de identificar estudios potencialmente elegibles, se elaboró y ejecutó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS y Ovid.. Las estrategias que se incorporaron fueron el uso combinatorio de términos controlados (descriptores MeSH y DeCS), palabras clave de texto libre y los operadores booleanos pertinentes (AND, OR), dirigidos en la intersección de los conceptos primarios (Xanthoma Disseminatum y Diabetes Insipidus, Central).

De forma complementaria, se emplearon herramientas de inteligencia artificial como ELICIT y Semantic Scholar para apoyar la identificación de literatura adicional, Es importante precisar que estas herramientas no participaron en la toma de decisiones metodológicas ni sustituyeron el juicio de los revisores; su función se limitó estrictamente a un rol exploratorio y de apoyo en la sistematización de la información, mientras que la selección definitiva de estudios estuvo siempre a cargo de los dos investigadores.

La búsqueda de literatura gris se realizó mediante Google Scholar con estrategias estructuradas. Asimismo, Finalmente, se realizó una revisión manual exhaustiva (bola de nieve) de las listas de referencias bibliográficas de algunos artículos incluidos y de las revisiones previas recuperadas, con el fin de captar publicaciones históricas o complementarias no detectadas por los motores de búsqueda electrónicos. La última búsqueda bibliográfica del estudio quedó formalizada y documentada con fecha de cierre en junio de 2026.

3.6. Selección de las fuentes de evidencia

Todo el proceso de selección y tamizaje de las fuentes documentales contó con la participación activa y consensuada del equipo de investigadores. Las herramientas de inteligencia artificial empleadas mantuvieron estrictamente un rol secundario y complementario, no constituyendo la fuente principal de toma de decisiones.

En la primera etapa, dos revisores evaluaron de forma simultánea e independiente los títulos y los resúmenes de la totalidad de los registros únicos recuperados en las búsquedas. Aquellos documentos que potencialmente cumplieron los criterios de elegibilidad pasaron a una segunda fase de evaluación cruzada, en la cual se revisaron los textos completos mediante un proceso de lectura crítica e independiente.

Para asegurar la homogeneidad y la reproducibilidad del tamizaje, se empleó un formulario de cribado digital predefinido, el cual fue validado previamente mediante un subconjunto piloto de registros para calibrar la concordancia entre los evaluadores. Cualquier discrepancia surgida durante las etapas de cribado y selección final fue resuelta mediante discusión directa y consenso; dado que no se

persistió la discrepancia, no se recurrió a la intermediación y arbitraje de un tercer revisor.

El flujo total del proceso de tamizaje se documentó de forma transparente mediante la construcción de un diagrama de flujo adaptado a la declaración PRISMA-ScR.

3.7.Extracción y sistematización de resultados

La información de los estudios incluidos fue recopilada mediante una tabla de extracción estructurada, diseñado previamente por el equipo investigador en Microsoft Excel. Los ítems a extraer fueron definidos de manera consensuada en función de los objetivos de la revisión y la pregunta de investigación, e incluyeron datos bibliográficos, características metodológicas, información sobre la población evaluada, así como manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio e imágenes relacionados con la diabetes insípida central secundaria o asociada a xantoma diseminado.

La extracción fue llevada a cabo de forma independiente por dos investigadores. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión; y no se recurrió a un tercer evaluador.

De cada estudio seleccionado se extrajeron los siguientes datos:

- **Datos generales y metodológicos:** Autor principal, año de publicación, país o región de origen, tipo de publicación, diseño metodológico y tamaño de la muestra.

- **Características sociodemográficas de la población:** Edad cronológica consignada al momento del diagnóstico y sexo biológico de los participantes.
- **Variables clínicas e interrelación temporal (Concepto y Objetivo 1):** Tipo de manifestaciones cutáneas descritas (morfología y distribución anatómica), afectación mucosa documentada, presencia de complicaciones sistémicas extracutáneas, sintomatología de la diabetes insípida y la relación cronológica exacta (intervalos en meses o años) acontecida entre el diagnóstico del xantoma diseminado y la instauración de la DIC.
- **Hallazgos de laboratorio (Concepto y Objetivo 2):** Resultados del perfil lipídico sérico (confirmación de normolipidemia o presencia de dislipidemia concomitante), pruebas bioquímicas e hídricas de confirmación para DIC, determinaciones de niveles hormonales adenohipofisarios y características inmunohistoquímicas o histopatológicas obtenidas de las biopsias de tejido (expresión de CD68, S-100, CD1a y presencia de células de Touton).
- **Patrones de imágenes (Concepto y Objetivo 3):** Alteraciones estructurales o funcionales evaluadas mediante resonancia magnética (RM) cerebral/hipofisaria (presencia o ausencia en T1 del engrosamiento del tallo o presencia de masas selares) y hallazgos metabólicos reportados a través de tomografías por emisión de positrones (PET/CT).

A partir de esta matriz de base, los datos fueron agrupados para su presentación por medio de un enfoque sintético narrativo-descriptivo apoyado en tablas de

resumen correlativas, excluyendo la posibilidad de la realización de cualquier técnica de agregación estadística cuantitativa o metaanálisis debido a la marcada heterogeneidad y naturaleza de los estudios incluidos.

3.8.Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio secundario que analizó información ya publicada y de dominio público, sin intervención directa ni acceso a datos identificables de pacientes, el riesgo ético asociado fue mínimo. El proyecto fue revisado y registrado con el código SIDISI 221860 por la Dirección Universitaria de Asuntos Regulatorios de la Investigación (DUARI) de la UPCH, mediante carta CAR-DUARI-O-269-26 del 23 de junio de 2026. En dicha comunicación, la DUARI determinó que, por sus características, el proyecto no requería evaluación por el Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos (CIE) ni por el Comité Institucional de Ética para Uso de Animales, autorizando el inicio de su ejecución. Conforme a lo solicitado por la DUARI, se presentará el informe de cierre del proyecto a la conclusión de este.

3.9.Limitaciones

El presente estudio tuvo limitaciones inherentes a la naturaleza de la enfermedad estudiada. Al tratarse el xantoma diseminado de una condición de baja prevalencia (enfermedad rara u huérfana), existió escasez relativa de información disponible, predominio de presentaciones graves en los casos reportados y mayor representación de reportes individuales frente a estudios de mayor escala. Asimismo, los estudios revisados mostraron heterogeneidad en cuanto a su diseño,

tamaño muestral, características de la población y temporalidad de los eventos, lo que dificultó la comparación directa entre publicaciones.

También existió variabilidad en los criterios diagnósticos empleados para definir la diabetes insípida central en el contexto del xantoma diseminado, así como en la caracterización del intervalo temporal entre ambas entidades. Adicionalmente, de los 56 registros identificados como potencialmente elegibles tras el proceso de tamizaje, 9 no pudieron ser recuperados en texto completo pese a una búsqueda exhaustiva en PubMed, Google Scholar, ProQuest y LILACS, así como contacto directo con los autores correspondientes (ver Anexo 4).

4. RESULTADOS:

Los resultados proporcionados a partir de la revisión del alcance se muestran de manera sistemática de acuerdo con la síntesis cualitativa y la presentación de la evidencia obtenida, y estructurados de acuerdo con la selección del estudio PRISMA-ScR y tres objetivos particulares del protocolo. La matriz de extracción completa, con los registros personales correspondientes para cada estudio incluido, se proporciona en los Anexos.

4.1. Proceso de selección de estudios:

La estrategia de búsqueda original realizada en bases de datos electrónicas indexadas en PubMed/MEDLINE y las bases de datos Embase recuperó 150 registros bibliográficos (76 y 74). Habiendo eliminado 31 duplicados e insertado 17 registros más de fuentes complementarias (SciELO, LILACS, Google Scholar, Elicit/Semantic Scholar y búsqueda manual de literatura histórica), se recibieron 136 registros únicos y pulidos secundarios por título y resumen para ser evaluados.

Finalmente, 56 registros fueron elegibles para lectura de texto completo después de la evaluación y el consenso de ambos revisores. Tras una búsqueda exhaustiva (PubMed, Google Scholar, ProQuest, LILACS y contacto directo con los autores) se leyeron 47 textos completos, de los cuales 9 no pudieron ser accedidos.

Esta identificación resultó en la exclusión de 13 registros según los criterios de exclusión: 8 registros sin evidencia de diabetes insípida central documentada en el paciente, 4 incluían diagnóstico de xantoma diseminado no confirmado por los propios autores, y otro debido a un diagnóstico definitivo diferente (enfermedad de Erdheim-Chester). La síntesis de resultados incluyó 34 estudios elegibles. Adicionalmente, una revisión sistemática fue utilizada únicamente como referencia metodológica para contextualizar los hallazgos y no formó parte de la síntesis de evidencia.

El diagrama de flujo PRISMA-ScR (Figura 1) representa gráficamente la secuencia metodológica.

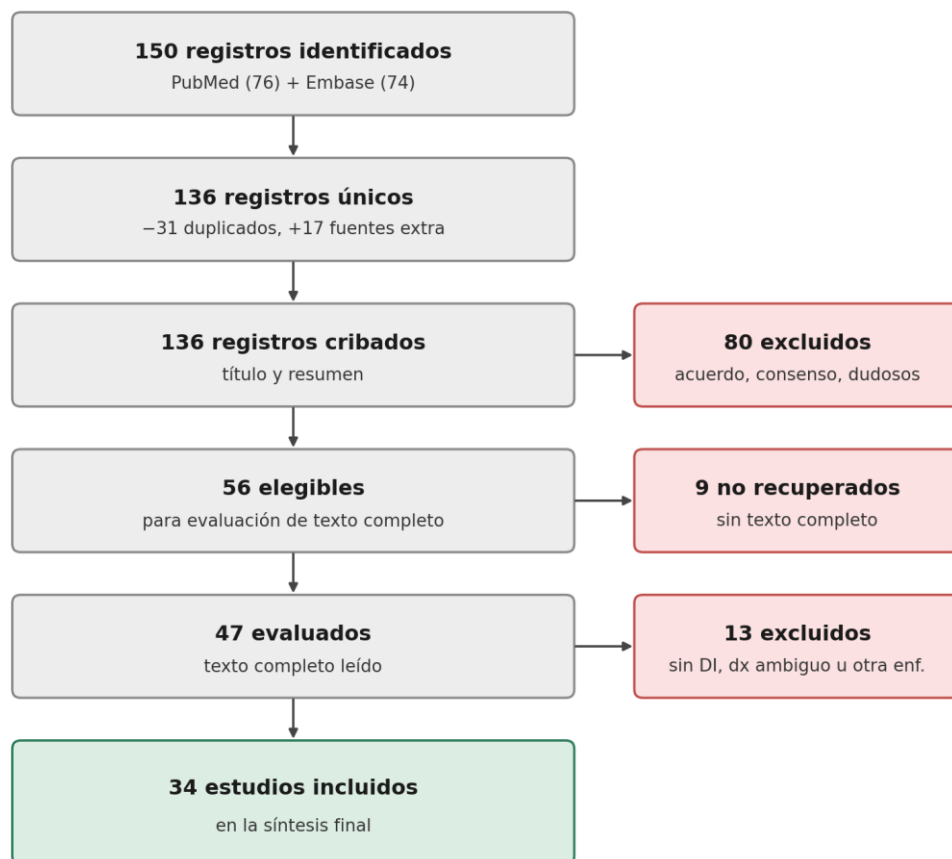


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de selección de estudios

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de selección de estudios.

4.2. Características generales de los estudios incluidos:

34 estudios fueron principalmente informes de casos únicos (n=27), con un número limitado de series de casos (n=3, 6, 7, 8 pacientes respectivamente), 1 cohorte retrospectiva de un solo centro (n=25 pacientes), 1 revisión sistemática de 166 casos que comprende datos agregados y 1 editorial de comentario.

Los estudios abarcaron desde 1993 hasta 2025, e incluyeron estudios de Asia (Corea del Sur, India, China, Japón), Europa (Italia, España, Reino Unido, Alemania, Bélgica), América (Estados Unidos, Canadá, Perú, Chile) y África (Senegal). El Anexo 6 presenta los detalles completos de los estudios (autor, año, país, diseño, tamaño de muestra, edad y sexo).

La Tabla 1 resume las características generales de los 10 estudios con el mayor tamaño de muestra o relevancia metodológica incluidos en la síntesis, mientras que una lista completa de los 34 estudios (autor, año, país, diseño, tamaño de muestra, edad y sexo) se puede encontrar en el Anexo 3.

Ref.	Autor, año	País	Diseño	n	Temporalidad XD-DIC
[15]	Wang et al., 2025	China	Cohorte retrospectiva	25	No aplica (agregado)
[16]	Mija et al., 2024	Canadá	Revisión sistemática	166	No aplica (agregado)
[17]	Caputo et al., 1995	Italia/Argentina	Serie de casos	7	Variable entre casos
[18]	Khezri et al., 2011	Estados Unidos	Serie de casos	8	No especificado
[19]	Taneja et al., 2023	India	Serie de casos	6	No especificado
[20]	Park et al., 2011	Corea del Sur	Reporte de caso	1	Después del XD
[21]	Woollons y Darley, 1998	Reino Unido	Reporte de caso	1	Antes del XD (10 años)

[22]	Curtò et al., 2005	Italia	Reporte de caso	1	Antes del XD (9 años)
[23]	Hisanaga et al., 2004	Japón	Reporte de caso	1	Antes del XD (7 años)
[24]	Paucar y Paredes, 2008	Perú	Reporte de caso	1	Después del XD

Tabla 1. Características generales de los 10 estudios de mayor tamaño muestral o relevancia metodológica.

4.3.Relacion temporal entre el diagnóstico de Xantoma Diseminado y Diabetes Insípida Central

El análisis de los 34 registros reveló una variabilidad significativa en nuestro examen de la secuencia temporal en la que ambas condiciones clínicas aparecieron y clasificaron su distribución en diferentes categorías:

- **Secuencia en la que el diagnóstico de XD fue la manifestación inicial (29.4%):** En 10 casos clínicos documentados [20,24,25,26,27,28,29,30,31,32] , el desarrollo de la diabetes insípida central (DIC) aconteció de manera posterior al diagnóstico y aparición de las manifestaciones cutáneas típicas del xantoma diseminado (XD).
- **Secuencia en la que el diagnóstico de DIC fue la manifestación inicial (20.6%):** En 7 casos analizados [21,22,23,33,34,35,36], los signos y síntomas de DIC aparecieron temporalmente antes de la aparición o manifestación clínica de las lesiones dermatológicas asociadas con XD.

- **Presentación simultánea de XD y DIC (23.5%):** Múltiples manifestaciones clínicas sistémicas coexistieron/ocurrieron simultáneamente en 8 estudios [37,38,39,40,41,42,43,44] que incluyeron ambas manifestaciones al mismo tiempo del diagnóstico inicial.
- **Patrón variable, indeterminado (26.5%):** El patrón temporal fue internamente variable entre los miembros del grupo evaluados del mismo centro en las 2 series de casos restantes [17,45], pero los datos incompletos dificultaron separar el patrón temporal exacto para cuatro registros (resúmenes de conferencias médicas), [18,19,46,47], y en las revisiones sistemáticas agregadas [15,16,48], la variable no fue metodológicamente aplicable en una sola escala.

4.4.Objetivo específico 1: Manifestaciones clínicas

- **Manifestaciones cutáneas:** consistentemente identificadas en los estudios incluidos fueron pápulas y/o nódulos de color amarillo-marrón a rojo-naranja, y distribuidos simétricamente con una pronunciada predilección por la región periorbitaria/palpebral, cuello, axilas, región inguinal y superficies de flexión de las grandes articulaciones (fosas antecubital y poplítea) [17,20,21,25,26,28,30,35,38,41,42,43,44].
- **Afectación mucosa (oral, laríngea, faríngea o conjuntival):** se registró en al menos 15 de los 34 estudios revisados, particularmente en casos con afectación de las vías respiratorias superiores, lo que a veces llevó al diagnóstico de estridor, disfonía o disnea obstructiva progresiva que

requirió tratamiento con una resección quirúrgica de la vía aérea (traqueotomía, aritenoidectomía o dilatación endoscópica) [21,23,25,34,36,44].

- **Manifestaciones clínicas de DIC:** la poliuria y la polidipsia fueron los síntomas predominantes observados en casi todos los casos con diagnóstico establecido con nicturia persistente.
- **Afectación neuroendocrina y sistémica:** Un pequeño grupo de estudios señaló problemas endocrinos adicionales asociados con una afectación hipotalámica-hipofisaria más amplia, como hipogonadismo hipogonadotrópico [20,22,24,33], hiperprolactinemia con galactorrea y/o amenorrea secundaria [24,29], deficiencia de hormona de crecimiento [22], e hipotiroidismo central [23,42].
- **Afectación del sistema nervioso central:** dolor de cabeza, alteraciones visuales (incluida la pérdida progresiva de visión asociada con la afectación del quiasma óptico), ataxia cerebelosa, convulsiones, pérdida auditiva y déficits motores/sensoriales debido a la afectación de la médula espinal representaron un subgrupo de la enfermedad [30,42,43].
- **Afectación sistémica extracutánea:** en numerosas áreas no clásicamente representadas en un cuadro florido de la enfermedad, incluyó afectación ósea (lesiones líticas y excepcionalmente escleróticas) [31], hepática (quistes e infiltración grasa) [21], gastrointestinal (xantomas intestinales, primer caso reportado por Hisanaga et al.) [23], pulmonar/mediastínica con resultado fatal en 2 de los casos incluidos [23,27].

4.5.Objetivo específico 2: Hallazgos de laboratorio

- **Perfil lipídico normal (normolipidemia):** Este fue un hallazgo consistente en la mayoría de los estudios que informaron esta variable, de acuerdo con la definición operativa de XD; sin embargo, al menos 4 estudios documentaron dislipidemia concomitante (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia), sin descartar el diagnóstico según los propios autores [21,36].
- **Confirmación bioquímica de DIC:** Esto se realizó predominantemente a través de la prueba de privación de agua (o su variante modificada, la Prueba de Miller-Moses). Los hallazgos consistentemente exhibieron el patrón clásico de incapacidad de concentración renal: elevación de la osmolalidad plasmática que ocurre junto con una osmolalidad urinaria persistentemente baja, que se normaliza adecuadamente tras el desafío metabólico con la administración de desmopresina (análogo sintético de la vasopresina) [20,22,24,33,35]. Pocos informes recientes midieron los niveles séricos de hormona antidiurética (ADH), indicando valores deprimidos o indetectables compatibles con DIC central.[30]
- **Evaluaciones hormonales complementarias:** Estas comúnmente manifestaron cambios en el eje gonadotrópico (disminución de FSH/LH y testosterona o estradiol) y en menor medida en los ejes tirotrópo y somatotrópo, indicativos de un deterioro funcional más amplio de la adenohipófisis en pacientes con infiltración del tallo hipofisario.

- **Investigaciones histopatológicas:** Las biopsias de piel revelaron consistentemente infiltrado dérmico de histiocitos xantomatizados con presencia variable de células gigantes multinucleadas tipo Touton pero sin gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica cuando se realizó; un hallazgo diferenciador importante de la histiocitosis de células de Langerhans. Se revisaron un total de 34 estudios, 22 (64.7%) informaron estudios inmunohistoquímicos completos (CD68, S-100, CD1a), y los 12 restantes (35.3%), principalmente resúmenes de congresos, revisiones agregadas o estudios anteriores a la era de la inmunohistoquímica de rutina, no se realizaron o no se informaron.

4.6.Objetivo específico 3: Patrones de imagen

- **Resonancia magnética (RM) de hipófisis:** El hallazgo de imagen más comúnmente reportado en los estudios incluidos fue la pérdida o ausencia de la hiperintensidad T1 normal de la neurohipófisis ("punto brillante") encontrado en al menos 8 de los estudios que involucraron imágenes [18,28,35,45,49, entre otros], lo que reflejaba una pérdida funcional del almacenamiento de vasopresina en la neurohipófisis. El segundo hallazgo más común fue el engrosamiento del tallo hipofisario, reportado solo o junto con la pérdida del brillo neurohipofisario en aproximadamente la mitad de los estudios de imagen disponibles [20,24,37,38,41]. En un subconjunto representativo, se documentaron lesiones expansivas francas (masas sellar o suprasellar, o lesiones intraparenquimatosas hipotalámicas) acompañadas de realce tras el contraste paramagnético (gadolinio) [22,30,41,42], a menudo

con progresión documentada en estudios de RMN en serie incluso después del tratamiento.

- **Discordancia clínico-imagenológica:** Un hallazgo notable es la discordancia temporal entre la confirmación bioquímica de DIC en algunos estudios y las anomalías estructurales visibles en la RMN. En al menos 4 casos, la RMN inicial fue normal aunque se observó DIC bioquímicamente confirmado y solo mostró cambios estructurales en los estudios de seguimiento [22,23,28,31], y postulamos que el deterioro funcional de las neuronas vasopresinérgicas puede ocurrir antes de los cambios estructurales aparentes bajo la imagenología convencional.
- **Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET/CT):** Esto se utilizó cada vez más en trabajos más recientes como complemento, mostrando en al menos 2 casos [28,38] que puede detectar la afectación hipofisaria y la infiltración sistémica (incluyendo sitios clínicamente insospechados como páncreas, hueso o ganglios linfáticos) antes que la RMN clásica, y la capacidad de cuantificar la respuesta al tratamiento sistémico.

5. DISCUSION

Esta revisión de alcance ha permitido el mapeo sistemático, la integración y la categorización de evidencia cualitativa y cuantitativa a nivel mundial sobre la diabetes insípida central (DIC) secundaria a xantoma diseminado (XD). A pesar de las limitaciones inherentes a la adquisición de datos principalmente de informes y series de casos aislados (debido a que es una enfermedad huérfana), los resultados

de este estudio proporcionan información sobre patrones epidemiológicos, clínicos y de imagen que pueden ser relevantes para las prácticas de atención médica y para estudios clínicos.

5.1. Significado e implicancias de la secuencia temporal diagnóstica:

Un hallazgo relevante de la revisión es que la secuencia clásica de XD no se sigue consistentemente. La tríada sintomática tradicional ve la afectación cutánea como el evento inicial para el diagnóstico. Sin embargo, en el 20.6% de los casos analizados, el DIC precedió a la aparición de características dermatológicas por años [21,22,23,33,34,35,36]. Para los intervalos de latencia más extremos, de 5 a 10 años, como explican Woollons [21], Curtò [22], Hisanaga [23] y Gupta [35], el infiltrado histiocítico de las neuronas vasopresinérgicas puede permanecer inactivo y subclínico durante períodos prolongados de tiempo.

La implicación práctica es que los pacientes que han sido diagnosticados con DIC inicialmente categorizado como idiopático deben tener un seguimiento dermatológico a largo plazo, y la sospecha de histiocitosis de células no Langerhans es importante no solo por la ausencia de lesiones cutáneas per se.

También se encontró que el DIC era persistente e irreversible incluso cuando la porción infiltrativa se resolvía completamente anatomopatológicamente y radiológicamente [18,20,35]. Esto sugiere que el daño al hipotálamo es temprano e irreversible, por lo que la terapia de reemplazo con desmopresina es necesaria de por vida.

5.2. Contraste y validación de las manifestaciones clínicas y de laboratorio:

En cuanto a las manifestaciones clínicas y de laboratorio, la distribución de las lesiones dermatológicas (morfología papulonodular simétrica en la región flexural y periorbitaria) [17,20,21,25,26,28,30,35,38,41,42,43,44] y el compromiso mucoso documentado en casi la mitad de los estudios (15 de 34), respalda lo de Mija et al. [16] y Vargas-Mora [3]. No obstante, esta revisión descubrió una información clave: la infiltración de la laringotraquea puede ser clínicamente significativa [21,23,25,34,36,44]. En varios casos, el estridor, la disfonía y la disnea obstructiva resultaron en el desarrollo de procedimientos quirúrgicos invasivos, incluidas traqueotomías y aritenoidectomías [21,23,25,34,36,44], confirmando el hecho de que la XD no se limita a una enfermedad cutánea cosmética.

El perfil normolipémico es el principal indicador de laboratorio de la XD en contraste con los xantomas hiperlipidémicos primarios. No obstante, no menos de 4 estudios reportaron dislipidemia tipo IIb concomitante [21,36], sugiriendo que un cambio lipídico basal no excluye el diagnóstico en pacientes con tal condición y siempre que la histopatología sea compatible.

A nivel inmunohistoquímico, la positividad para CD68 y la negatividad para S-100 y CD1a son los marcadores utilizados para diferenciar la XD de la histiocitosis de células de Langerhans (LCH) o la enfermedad de Erdheim-Chester [20,30], clínicamente relevante ya que la LCH tiene un curso agresivo y difiere en términos de regímenes de quimioterapia.

5.3.Discordancia neuroimagenológica y la emergencia del PET/CT

Un aspecto fascinante en los patrones de imagen es que la confirmación bioquímica de DIC precede a los hallazgos estructurales en la resonancia magnética convencional al menos en 4 casos [22,23,28,31]: la resonancia magnética inicial fue normal con solo modificaciones (engrosamiento del tallo o masas seláricas) observadas en el seguimiento [22,23,28,31]. Esto indica que existe un límite de resolución dentro de la resonancia magnética estructural en la infiltración histiocítica en etapa temprana.

Como tal, nuevos estudios que emplean PET/CT con 18F-FDG [28,38] demuestran que el PET/CT detecta el compromiso metabólico del área infundíbulo-neurohipofisaria antes de los cambios estructurales aparentes en la resonancia magnética [28,38].

Además, el PET/CT permite mapear el cuerpo completo para focos infiltrativos extracutáneos (óseos, pancreáticos o pulmonares) que pueden pasarse por alto clínicamente [28,38] y funciona como una evaluación imparcial de la respuesta a terapias inmunomoduladoras o quimioterapia con cladribina [28,38].

5.4.Limitaciones metodológicas de la evidencia

Una limitación metodológica de la evidencia actual es que hemos tenido un dominio casi total de informes de casos únicos, resúmenes de conferencias y 15 textos completos que no fueron recuperables. Esto lleva a un prejuicio hacia las formas más vívidas, severas o anormales de la enfermedad, y por lo tanto a una incapacidad

para el cálculo directo y apropiado de la ocurrencia de DIC entre pacientes con XD normolipémica.

Además, las heterogeneidades en la presentación de los retrasos de tiempo entre diagnósticos y las heterogeneidades en la aplicación histórica de los criterios bioquímicos (la ADH sérica o la coceptina rara vez se evaluaron directamente), añaden un sesgo de medición a la literatura revisada.

6. CONCLUSIONES

- Las manifestaciones clínicas se presentan con mayor frecuencia en relación con la diabetes insípida central secundaria a xantoma diseminado como poliuria y polidipsia en forma de pápulas y/o nódulos amarillo-marrón a rojo-naranja dispuestos bilateralmente con una distribución selectiva en las regiones flexurales. La enfermedad encontró compromiso mucoso en el 44% de los estudios incluidos (15/34 de los pacientes), que van desde dolor tipo bronquitis y disnea obstructiva (estridor) hasta una gravedad potencialmente mortal en un grupo secundario de casos debido al compromiso de las vías respiratorias (estridor y disnea obstructiva), y al compromiso sistémico extracutáneo (óseo, hepático, gastrointestinal o pulmonar) de un subconjunto relacionado de casos.
- Se confirmó que el perfil bioquímico normolipémico para el diagnóstico era válido, aunque la presencia de dislipidemia de fondo concurrente no excluye la confirmación de xantoma diseminado.

- El hallazgo de imagen más prominente en la resonancia magnética (MRI) fue la pérdida de la hiperintensidad T1 normal de la neurohipófisis (punto brillante) seguido por el engrosamiento del tallo hipofisario. En un subconjunto de casos, la confirmación bioquímica de la diabetes insípida ocurrió antes de la aparición de lesiones macroscópicas detectables por MRI por meses o años en estudios que utilizan tomografía por emisión de positrones (PET/CT con 18F-FDG), que mostró utilidad como herramienta complementaria con respecto a la detección temprana de la enfermedad metabólica.

7. RECOMENDACIONES

- Aplicar un enfoque de seguimiento dermatológico cercano en cada paciente con un diagnóstico inicial idiopático primario de diabetes insípida central de manera seriada.
- Confirmar la sospecha clínica de histiocitosis de células no Langerhans incluso cuando las lesiones cutáneas están ausentes en la evaluación endocrinológica e inmunológica.
- Realizar una evaluación endoscópica completa y oportuna de las vías respiratorias superiores en casos de xantoma diseminado con disfonía sutil o estridor.

- Necesitamos evaluar la utilidad del panel inmunohistoquímico molecular que consiste en CD68, S-100 y CD1a en cada biopsia cutánea sospechosa confirmando el diagnóstico diferencial.
- No excluir el diagnóstico de xantoma diseminado al encontrar dislipidemia metabólica basal concomitante si los criterios histopatológicos e inmunofenotípicos son compatibles.
- Buscar un seguimiento persistente y seriado por resonancia magnética de la hipófisis en pacientes con diabetes insípida para entender que una neuroimagen basal normal no es suficiente para excluir una lesión estructural posterior.
- Se debe considerar el uso temprano de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT con 18F-FDG) para el mapeo corporal total en la sospecha de focos infiltrativos sistémicos ocultos.
- Planificar y combinar un registro nacional multicéntrico de enfermedades histiocíticas raras en Perú para reducir el sesgo de información debido a informes recopilados de manera aislada.
- Debido a que las fuentes agregadas revisadas incluyeron del 22.9% al 44% de los pacientes con xantoma diseminado, se propone que se pueden realizar estudios multicéntricos y prospectivos primarios para lograr una evaluación más precisa de la verdadera prevalencia de la diabetes insípida central.

- Implementar políticas que requieran consulta multidisciplinaria que involucre los servicios de Endocrinología, Dermatología, Radiología y Patología para guiar mejor las decisiones terapéuticas y maximizar el pronóstico.
- Se debe informar a los pacientes y sus familias que el manejo de las manifestaciones cutáneas espontáneas o relacionadas con el tratamiento del xantoma diseminado no ofrece la oportunidad de resolver la diabetes insípida central existente.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hansen-Abeck I, Hillemans M, Abeck F, Schneider SW. Treatment of Xanthoma disseminatum – a systematic literature review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2025;23(4):379-88. doi:10.1111/ddg.15824
2. Nakahara T, Uchida N, Santa K, Yoshida M, Tajima H, Terashi A, et al. Xanthoma disseminatum: a case report and literature review. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):398-400. doi:10.1080/000155599750010255
3. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Podlipnik S, Ferrando J. A systematic review of clinical features and treatment outcomes of xanthoma disseminatum. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):367-85. doi:10.1007/s40257-020-00504-y
4. Emile JF, Ablu O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-81. doi:10.1182/blood-2016-01-690636
5. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):2701-15. doi:10.1210/clinem/dgac381
6. Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101449. doi:10.1016/j.beem.2020.101449
7. Coggins CH, Leaf A. Diabetes insipidus. *Am J Med.* 1967;42(5):807-13. doi:10.1016/0002-9343(67)90076-9

8. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med*. 2000;343(14):998-1007. doi:10.1056/NEJM200010053431403
9. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54. doi:10.1038/s41572-019-0103-2
10. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101398. doi:10.1016/j.beem.2020.101398
11. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290(1):73-87. doi:10.1111/joim.13261
12. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi:10.1186/s12874-018-0611-x
13. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIEvid Synth*. 2020;18(10):2119-26. doi:10.11124/JBIES-20-00167
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi:10.7326/M18-0850

15. Wang Y, Li Y, Peng R, Gao Y, Chen D, Zhao Y. Xanthoma disseminatum in the largest single-center real-world cohort: over five years of follow-up. *J Invest Dermatol*. 2025;145:e82.
16. Mija LA, Zhu CK, Mukovozov I. A systematic review of clinical features and treatment outcomes of xanthoma disseminatum. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(6):572-6.
17. Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature. *Dermatology*. 1995;190:19-24.
18. Khezri F, Gibson LE, Tefferi A. Xanthoma disseminatum: effective therapy with 2-chlorodeoxyadenosine in a case series. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):459-64.
19. Taneja N, Sharma A, Sharma R. Therapeutic outcomes in xanthoma disseminatum with cladribine: a long-term experience of six patients from a tertiary care institute. *Br J Dermatol*. 2023;189(Suppl 1):ljad113.115.
20. Park HY, Cho DH, Kang HC, Yun SJ. A case of xanthoma disseminatum with spontaneous resolution over 10 years: review of the literature on long-term follow-up. *Dermatology*. 2011;222:236-43.
21. Woollons A, Darley CR. Xanthoma disseminatum: a case with hepatic involvement, diabetes insipidus and type IIb hyperlipidaemia. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23:277-80.

22. Curtò L, Cannavò SP, Lentini M, Cannavò S. Xanthoma disseminatum with hypothalamus-pituitary infiltration and partial hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:116-20.
23. Hisanaga Y, Akaike Y, Kuroda K. Xanthoma disseminatum with large plaques confined to the back, pulmonary involvement and multiple intestinal xanthomas. *Dermatology*. 2004;208:164-6.
24. Paucar S, Paredes G. Xantoma diseminado. *Folia Dermatol Peru*. 2008;19(3):142-5.
25. Kumakiri M, Sudoh M, Miura Y. Xanthoma disseminatum. Report of a case, with histological and ultrastructural studies of skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(3):291-9.
26. Wu B, Konnick EQ, Kimble EL, Hendrie PC, Shinohara MM, Moshiri AS. A novel GAB2::BRAF fusion in cutaneous non-Langerhans-cell histiocytosis with systemic involvement. *J Cutan Pathol*. 2022;49:727-30.
27. Diop MTN, Niang B. Xanthoma disseminatum in dark-skinned people: diagnostic delay and difficulties in treatment in a patient who had a fatal outcome in sub-Saharan Africa. *Pan Afr Med J*. 2021;39:248. doi:10.11604/pamj.2021.39.248.30724
28. Jin S, Chae SY, Chang SE, Suh C, Lee SW, Ryu JS. A case of xanthoma disseminatum: evaluation and monitoring by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Br J Dermatol*. 2014;170:1177-81.

29. Pinto ME, Escalaya GR, Escalaya ME, Pinto JL, Chian CA. Xanthoma disseminatum: case report and literature review. *Endocr Pract*. 2010;16:1003-6.
30. Oka M, Oniki S, Komatsu M, Ikeda T, Matsuo M, Miyamoto Y, Akita H, Kondo T, Nishigori C. Xanthoma disseminatum with intracranial involvement: case report and literature review. *Int J Dermatol*. 2010;49:193-9.
31. Khandpur S, Manchanda Y, Sharma VK, Singh MK, Tandon N. Rare association of xanthoma disseminatum with skeletal involvement. *Australas J Dermatol*. 2003;44:190-3.
32. DeMoss P, Tang N, Yeom K, Chiang A, Marqueling AL, Jeng MR. Central nervous system xanthoma disseminatum: response to 2CdA in an adolescent. *Case Rep Pediatr*. 2022;2022:9906668.
33. Odell WD, Doggett RS. Xanthoma disseminatum, a rare cause of diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):777-80.
34. Ben Hamouda M, et al. Atypical presentation of xanthoma disseminatum. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2020;12(2).
35. Gupta V, Khaitan BK, Patra S, Yadav R. Xanthoma disseminatum: improvement in disfiguring facial lesions with cladribine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. doi:10.1111/jdv.13289
36. Cantarella G, Marzano AV, Neglia CB, Ottaviani A. Bilateral laryngeal pseudoparalysis in xanthoma disseminatum treated by endoscopic laser medial arytenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:263-7.

37. Balasubramanian P, et al. Xanthoma disseminatum - a rare cause of diabetes insipidus. *J Endocr Soc.* 2024;8(Suppl 1):A722. doi:10.1210/jendso/bvae163.1380
38. Chandekar KR, Satapathy S, Sharma A, Taneja N, Tripathi M, Bal C. Utility of 18F-FDG PET/CT in assessment of disease extent and response to treatment in xanthoma disseminatum. *J Nucl Med Technol.* 2023;51:335-6.
39. Mustafa OM, Daoud YJ. Corneoscleral xanthogranuloma treated with chemotherapy: the room for nonsurgical management. *Eur J Ophthalmol.* 2019. doi:10.1177/1120672119832187
40. Sawatkar GU, Vinay K, Malhotra P, Nahar Saikia U, Dogra S. A case of xanthoma disseminatum treated with imatinib mesylate. *Dermatol Ther.* 2017;e12489. doi:10.1111/dth.12489
41. Campero M, Campero S, Guerrero J, Aouba A, Castro A. Cerebral and cutaneous involvements of xanthoma disseminatum successfully treated with an interleukin-1 receptor antagonist: a case report and minireview. *Dermatology.* 2016;232:171-6.
42. Alexander AS, Turner R, Uniate L, Pearcy RG. Xanthoma disseminatum: a case report and literature review. *Br J Radiol.* 2005;78:153-7.
43. Hui Y, Zhang CZ, Chen J, Kong QT, Chen H, Du X, Sang H. Xanthoma disseminatum in a young patient with diabetes insipidus. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:e144-5.

44. Heald P (discussant), Zeitels SM, Duncan LM. Case 12-1998: a 68-year-old man with a rash, diabetes insipidus, and laryngeal stenosis. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1137-43.
45. Kobayashi K, Kurihara Y, Yamagami J, Ito J, Shima H, Shimada H, Ichimura C, Ishiko A, Amagai M, Ouchi T. Generalized eruptive histiocytoma developing into xanthoma disseminatum with central diabetes insipidus. *J Dermatol*. 2019.
46. Sawatkar GU, Keshavamurthy V, Malhotra P, Saikia UN, Dogra S. A case of xanthoma disseminatum treated with imatinib mesylate [abstract]. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(Suppl 3):S64.
47. Noh TK, Moon HR, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Xanthoma disseminatum with intracranial involvement [abstract]. *J Dermatol*. 2012;39(Suppl):P17-15.
48. Margolis S. Cutaneous xanthomatosis, diabetes insipidus, and hyperprolactinemia [editorial]. *Endocr Pract*. 2010;16:933.

Anexo 1. Checklist PRISMA-ScR

Nº	Ítem	Descripción	Ubicación
1	Título	Identificar el informe como una revisión de alcance.	Carátula
2	Resumen estructurado	Proporcionar un resumen estructurado.	Resumen
3	Justificación	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo ya conocido.	Pág. 2
4	Objetivos	Proporcionar un enunciado explícito de las preguntas que la revisión pretende responder.	Pág. 3
5	Protocolo y registro	Indicar si existe un protocolo y proporcionar información de registro.	Pág. 5
6	Criterios de elegibilidad	Especificar los criterios de elegibilidad.	Pág. 6
7	Fuentes de información	Describir todas las fuentes de información en la búsqueda.	Pág. 9
8	Búsqueda	Presentar la estrategia de búsqueda completa para al menos una base de datos.	Anexo 2 (pág. 43)
9	Selección de fuentes de evidencia	Indicar el proceso de selección de estudios.	Pág. 10
10	Proceso de extracción de datos	Describir el método de extracción de datos.	Pág. 11
11	Elementos de datos	Listar los elementos de datos extraídos.	Pág. 7
12	Evaluación crítica de fuentes individuales	No aplicable: conforme a la metodología JBI y PRISMA-ScR, la evaluación crítica del riesgo de sesgo de fuentes individuales no es un requisito obligatorio en revisiones de alcance, dado su propósito descriptivo/de mapeo y no de síntesis de efectividad.	No aplica
13	Síntesis de resultados	Describir los métodos de manejo y síntesis de datos.	Pág. 13
14	Selección de fuentes de evidencia	Presentar el número de fuentes examinadas, evaluadas e incluidas, con un diagrama de flujo.	Pág. 16
15	Características de las fuentes de evidencia	Presentar las características de las fuentes incluidas.	Pág. 17 / Anexo 3 (pág. 45)
16	Evaluación crítica dentro de las fuentes	No aplicable, por el mismo motivo señalado en el ítem 12.	No aplica
17	Resultados de fuentes individuales	Presentar los datos relevantes recopilados de las fuentes incluidas.	Pág. 18
18	Síntesis de resultados	Resumir/presentar los resultados de la síntesis de datos.	Pág. 21
19	Limitaciones	Discutir las limitaciones del proceso de revisión.	Pág. 30
20	Conclusiones	Proporcionar una interpretación general de los resultados en relación con los objetivos de la revisión.	Pág. 32

Anexo 2. Estrategias de búsqueda por base de datos

Software utilizado para la gestión de referencias y sistematización: Zotero (gestión bibliográfica) y Microsoft Excel (tamizaje, consenso y extracción de datos).

Anexo 2.1. PubMed/MEDLINE

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed/MEDLINE
Plataforma	PubMed (NLM)
Fecha de búsqueda	25/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Sin filtros de idioma ni fecha de publicación.
Estrategia de búsqueda completa	("Histiocytosis, Non-Langerhans-Cell"[Mesh] OR "xanthoma disseminatum"[tiab] OR "disseminated xanthoma"[tiab]) AND ("Diabetes Insipidus"[Mesh] OR "Diabetes Insipidus, Neurogenic"[Mesh] OR "cranial diabetes insipidus"[tiab])
Referencias identificadas	76

Anexo 2.2. Embase

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Ovid (cobertura 1974–jun.2026)
Fecha de búsqueda	28/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Sin filtros de idioma ni fecha de publicación.
Estrategia de búsqueda completa	1. exp xanthoma disseminatum/ (135) 2. xanthoma disseminatum.ti,ab. (216) 3. 1 or 2 (244) 4. exp diabetes insipidus/ (18012) 5. (diabetes insipidus or central diabetes insipidus or cranial diabetes insipidus or arginine vasopressin deficiency).ti,ab. (13160) 6. 4 or 5 (19721) 7. 3 and 6 (74) — resultado final.
Referencias identificadas	74

Anexo 2.3. SciELO

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	SciELO
Plataforma	SciELO (búsqueda avanzada, todas las colecciones)

Fecha de búsqueda	28/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Sin restricción de idioma ni fecha.
Estrategia de búsqueda completa	("xantoma diseminado" OR "xanthoma disseminatum") AND ("diabetes insípida" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insípida neurogénica" OR "diabetes insípida central" OR "central diabetes insipidus")
Referencias identificadas	1

Anexo 2.4. LILACS

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS (Biblioteca Virtual en Salud)
Fecha de búsqueda	28/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Filtro: Base de datos = LILACS.
Estrategia de búsqueda completa	("xantoma diseminado" OR "xanthoma disseminatum") AND ("diabetes insípida" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insípida neurogénica" OR "diabetes insípida central" OR "central diabetes insipidus")
Referencias identificadas	4

Anexo 2.5. Google Scholar

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva (literatura gris)
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	29/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Revisión manual secuencial por relevancia; punto de saturación confirmado tras 9 páginas consecutivas sin resultados nuevos (páginas 61-69).
Estrategia de búsqueda completa	"xanthoma disseminatum" "diabetes insipidus"
Referencias identificadas	~30 candidatos evaluados

Anexo 2.6. Elicit (Research Agent)

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva (apoyo exploratorio con IA)
Base de datos	Elicit (Research Agent)
Plataforma	Elicit
Fecha de búsqueda	30/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Herramienta de apoyo exploratorio; no constituye fuente principal de decisión. 4

	búsquedas internas ejecutadas por la herramienta.
Estrategia de búsqueda completa	Pregunta en lenguaje natural: "What is the association between xanthoma disseminatum and neurogenic diabetes insipidus or other disorders of fluid balance regulation?"
Referencias identificadas	3

Anexo 2.7. Semantic Scholar

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva (apoyo exploratorio con IA)
Base de datos	Semantic Scholar
Plataforma	Semantic Scholar
Fecha de búsqueda	30/06/2026
Restricciones de idioma	No
Otros límites/filtros	Filtro: Fields of Study = Medicine. Páginas 1-6 revisadas; saturación confirmada en página 6.
Estrategia de búsqueda completa	"xanthoma disseminatum diabetes insipidus" (búsqueda semántica en lenguaje natural)
Referencias identificadas	~96 (estimado)

Anexo 3. Listado completo de los 34 estudios incluidos

El listado completo de los 34 estudios incluidos en la síntesis de resultados con autor, año, país, tipo de publicación, diseño, tamaño muestral, edad y sexo se presenta a continuación.

Ref.	Autor(es)	País	Diseño	n	Edad	Sexo
33	Odell y Doggett, 1993	Estados Unidos	Reporte de caso	1	Adulto	Masculino
25	Kumakiri et al., 1981	Japón	Reporte de caso	1	40 años	Femenino
20	Park et al., 2011	Corea del Sur	Reporte de caso + revisión	1	16-24 años	Femenino
15	Wang et al., 2025	China	Cohorte retrospectiva	25	No agregado	18H / 7M
37	Balasubramanian et al., 2024	No especificado	Reporte de caso (abstract)	1	69 años	Masculino
38	Chandekar et al., 2023	India	Reporte de caso	1	23 años	Femenino
19	Taneja et al., 2023	India	Serie de casos (abstract)	6	No agregado	4H / 2M
26	Wu et al., 2022	Estados Unidos	Reporte de caso	1	22 años	Femenino
27	Diop y Niang, 2021	Senegal	Reporte de caso	1	8-13 años	Masculino

39	Mustafa y Daoud, 2019	Estados Unidos	Reporte de caso	1	9 años	Femenino
34	Ben Hamouda et al., 2020	No especificado	Reporte de caso (abstract)	1	50 años	Femenino
40	Sawatkar et al., 2017	India	Reporte de caso	1	Adulto	Masculino
35	Gupta et al., 2016	India	Reporte de caso	1	23 años	Masculino
41	Campero et al., 2016	Chile	Reporte de caso	1	32 años	Masculino
46	Sawatkar et al., 2016	India	Reporte de caso (abstract)	1	Joven	Masculino
28	Jin et al., 2014	Corea del Sur	Reporte de caso	1	21 años	Masculino
47	Noh et al., 2012	Corea del Sur	Reporte de caso (abstract)	1	21 años	Masculino
18	Khezri et al., 2011	Estados Unidos	Serie de casos	8	25-75 años	7H / 1M
29	Pinto et al., 2010	Perú	Reporte de caso	1	23 años	Femenino
22	Curtò et al., 2005	Italia	Reporte de caso	1	26-34 años	Masculino
42	Alexander et al., 2005	Canadá	Reporte de caso + revisión	1	18-22 años	Masculino

36	Cantarella et al., 2001	Italia	Reporte de caso	1	36 años	Femenino
17	Caputo et al., 1995	Italia / Argentina	Serie de casos + revisión	7	9 meses-42 años	4M / 3H
48	Margolis, 2010 (editorial)	Estados Unidos	Editorial de comentario	No aplica	No aplica	No aplica
16	Mija et al., 2024	Canadá	Revisión sistemática	166 (agregado)	35.3 años (media)	106M / 60H
43	Hui et al., 2017	China	Reporte de caso	1	4 años	Masculino
45	Kobayashi et al., 2019	Japón	Reporte de caso	1	2-7 meses/2 años	Masculino
21	Woollons y Darley, 1998	Reino Unido	Reporte de caso	1	37 años	Masculino
30	Oka et al., 2010	Japón	Reporte de caso + revisión	1	30 años	Masculino
24	Paucar y Paredes, 2008	Perú	Reporte de caso	1	16-23 años	Femenino
44	Heald et al. (NEJM), 1998	Estados Unidos	Reporte de caso clásico	1	68 años	Masculino
31	Khandpur et al., 2003	India	Reporte de caso	1	10 años	Masculino
32	DeMoss et al., 2022	Estados Unidos	Reporte de caso	1	12 años	Femenino

23	Hisanaga et al., 2004	Japón	Reporte de caso	1	61-68 años	Masculino
----	--------------------------	-------	-----------------	---	---------------	-----------

Anexo 4. Registros excluidos tras evaluación de texto completo (n=13)

Autor, año	Motivo de exclusión	Categoría
Mahnel et al., 2002	Diagnóstico diferencial no resuelto entre XD, enfermedad de Erdheim-Chester y xantogranuloma necrobiótico; paciente no normolipémico.	Dx ambiguo
Miranda et al., 2007	Diagnóstico final de los autores: "sugestivo de xantogranuloma juvenil", no XD confirmado.	Dx ambiguo
Chasseur et al., 2019	Diagnóstico diferencial abierto entre XD y enfermedad de Erdheim-Chester, no resuelto por los autores.	Dx ambiguo
Puig et al., 1987	Hallazgo atípico de cuerpos de Birbeck en microscopía electrónica (habitualmente ausentes en XD).	Dx ambiguo
Behera et al., 2017	Sin diabetes insípida documentada en el paciente.	Sin DI
Pruvost et al., 2004	Sin diabetes insípida ni compromiso hipofisario documentado.	Sin DI
Halprin y Lorincz, 1960	Caso propio de los autores sin diabetes insípida documentada.	Sin DI
Tang y Natarajan, 2015	Sin evidencia de compromiso sistémico (abstract de congreso).	Sin DI
Wassilew et al., 1977	Sin asociación con diabetes insípida (declarado explícitamente en el abstract).	Sin DI

Bharti y Bhari, 2020	Sin historia de poliuria o polidipsia; investigaciones para DI normales.	Sin DI
Mishkel et al., 1977	"Failure to develop diabetes insipidus to date" (declarado explícitamente en el abstract).	Sin DI
Lee et al., 2012	Sin diabetes insípida documentada en el paciente.	Sin DI
Mills et al. (NEJM Case 25-2008)	Diagnóstico final confirmado: enfermedad de Erdheim-Chester, no xantoma diseminado.	Otro diagnóstico

Anexo 5. Registros elegibles no recuperados en texto completo (n=9)

A pesar de una búsqueda exhaustiva en PubMed, Google Scholar, ProQuest y LILACS, así como contacto directo con los autores correspondientes, no fue posible recuperar el texto completo de los siguientes 9 registros, considerados elegibles tras el proceso de tamizaje:

- Zha S, et al. Topical simvastatin ointment improves xanthoma disseminatum lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023.
- Posada MCD, Sanchez HM. Xanthoma disseminatum and convulsive syndrome: case report. J Dermatol Nurses Assoc. 2020.
- Xu C-C, Liu Y-H. Xanthoma disseminatum with pituitary involvement, osteoclasia and diabetes insipidus. J Clin Dermatol. 2015.
- Cannavò SP, Curto L, Guarneri C, et al. Xanthoma disseminatum with hypothalamus-pituitary infiltration and partial hypopituitarism. G Ital Dermatol Venereol. 2006.
- Bang SH, Shin JH, Choi HY, Myung KB. A case of xanthoma disseminatum. Korean J Dermatol. 2003.
- Luo S, Tan Y, Zhang G. A rare case of pediatric xanthoma disseminatum with diabetes insipidus and BRAF p.V600E mutation. Am J Dermatopathol. 2022.
- Milman LM. Xantoma disseminado: relato de caso e revisão da literatura. AMRIGS. 2017.

- Tercedor J, López de la Torre M, Ródenas JM. Disseminated xanthoma with diabetes insipidus: therapeutic failure of thalidomide. Rev Clin Esp. 1996.
- Registros muy antiguos (1953-1985) de difícil digitalización: Hrueza (1964), Mamou et al. (1953), Saric et al. (1959), Beurey et al. (1979), Dionyssopoulos et al. (1985), Levine y Taylor (1979), Duperrat (1959).

Anexo 6. Matriz resumen de hallazgos por objetivo específico (Objetivos 1, 2 y 3; n=34)

A continuación se presenta la matriz resumen de hallazgos documentados en los 34 estudios incluidos en la síntesis, organizada según los tres objetivos específicos del protocolo: manifestaciones clínicas (Objetivo 1), hallazgos de laboratorio (Objetivo 2) y hallazgos de imagen (Objetivo 3).

Anexo 6.1. Manifestaciones clínicas (Objetivo 1)

#	Autor(es), año	Manifestaciones clínicas documentadas
5	Park HY, Cho DH, Kang HC, Yun SJ	Pápulas/nódulos cutáneos; compromiso laríngeo/faríngeo extenso; poliuria, polidipsia, amenorrea secundaria
9	Odell WD, Doggett RS	Poliuria y polidipsia (DI idiopática inicial); pápulas cutáneas rojizas/rosadas; lesiones óseas líticas/blásticas asintomáticas; pansinusitis radiológica asintomática
10	Kumakiri M, Sudoh M, Miura Y	Máculas y pápulas amarillo-parduzcas en pliegues (cuello, axilas, región periorbitaria, abdomen, sacro), xantomas en

		paladar blando, poliuria (diabetes insípida)
61 — ABSTRACT de congreso (cohorte retrospectiva de 25 pacientes, no caso individual)	Wang Y, Li Y, Peng R, Gao Y, Chen D, Zhao Y	Compromiso mucoso oral (68%), ocular/genital (56%), vía aérea superior (44%), hipofisario/DI (44%)
64 — SOLO ABSTRACT, TEXTO COMPLETO NO DISPONIBLE EN EL PROYECTO	Balasubramanian P. et al.	Máculas/pápulas cutáneas simétricas en axilas e ingles; poliuria y nicturia con ingesta hídrica de 100-120 oz/día; hipogonadismo hipogonadotrópico leve
65	Chandekar KR, Satapathy S, Sharma A, Taneja N, Tripathi M, Bal C	Pápulas/placas/nódulos cutáneos extensos; poliuria, polidipsia, amenorrea, aumento de peso, fatiga
68 — SERIE DE 6 CASOS (abstract de congreso, no manuscrito completo)	Taneja N, Sharma A, Sharma R	Pápulas cutáneas periorbitarias/periorales/flexurales; compromiso mucoso en 4/6; diabetes insípida en 5/6; compromiso óseo en la mitad de los pacientes (3/6); infiltrados cerebrales extensos con síntomas

		neurológicos en 2/6; compromiso laríngeo en al menos 1 paciente
69	Wu B, Konnick EQ, Kimble EL, Hendrie PC, Shinohara MM, Moshiri AS	Pápulas rojo-parduzcas faciales, orales, axilares y genitales; poliuria, polidipsia, pérdida de peso; nuevas lesiones faciales/axilares/genitales durante el seguimiento pese al tratamiento
70	Diop MTN, Niang B	Pápulo-nódulos xantomatosos cutáneos difusos; diabetes insípida; compromiso sistémico mediastino-pulmonar y abdomino-pélvico; neumopatía con disnea que no respondió a prednisona
71	Mustafa OM, Daoud YJ	Pápulas cutáneas xantomatosas extensas; xantogranuloma corneoescleral (con riesgo de compromiso visual); diabetes insípida central
73 — SOLO ABSTRACT; el PDF cargado bajo este número corresponde a OTRO artículo	Ben Hamouda M. et al.	Pápulas simétricas en pliegues axilares/inguinales; dolor óseo; antecedente de carcinoma papilar de tiroides tratado (cirugía + radioyodo, tiroglobulina negativa)

(Schoenberg 2019, NXG) y fue descartado		
82 — MANUSCRITO COMPLETO del mismo caso que teníamos como abstract en #85 (Sawatkar 2016, Histiocyte Society)	Sawatkar GU, Vinay K, Malhotra P, Nahar Saikia U, Dogra S	Pápulas/nódulos/placas desfigurantes periorbitarias, periorales, en labios, axilas e ingles; poliuria y polidipsia
83	Gupta V, Khaitan BK, Patra S, Yadav R	Pápulas/placas cutáneas confluentes periorales y periorbitarias; poliuria y polidipsia de larga data
84	Campero M, Campero S, Guerrero J, Aouba A, Castro A	Cefalea leve, polidipsia, poliuria, impotencia, oligozoospermia, reducción del crecimiento de la barba, episodios de epilepsia del lóbulo temporal (molestia epigástrica + flashbacks de memoria + sudoración profusa); pápulas cutáneas amarillo-parduzcas
85 — Abstract embebido en un libro de resúmenes de	Sawatkar GU, Keshavamurthy V,	Pápulas cutáneas amarillentas en cara/axila/ingles; compromiso de mucosa oral; poliuria y polidipsia

congreso (Histiocyte Society 2016, pág. S64)	Malhotra P, Saikia UN, Dogra S	
90	Jin S, Chae SY, Chang SE, Suh C, Lee SW, Ryu JS	Pápulas/placas cutáneas extensas; compromiso laríngeo/traqueal; polidipsia y poliuria; sin síntomas neurológicos al examen inicial pese al compromiso de SNC evidenciado por imagen
93 — Abstract MUY BREVE embebido en un libro de pósters de congreso (no es un PDF de artículo real)	Noh TK, Moon HR, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC	El abstract solo indica 'compromiso mucocutáneo e intracraneal' en un hombre de 21 años; no se describen síntomas neurológicos específicos de este paciente (el texto sobre cefalea, náusea, vómito, convulsiones y alteración visual corresponde a información GENERAL sobre XD con compromiso de SNC, no al caso puntual)
94 — SERIE DE 8 CASOS; SOLO 1 (caso 5) tiene diabetes insípida confirmada	Khezri F, Gibson LE, Tefferi A	Lesiones papulo-nodulares extensas con compromiso mucoso (ocular, oral, subglótico); diabetes insípida; compromiso de vía aérea

95	Pinto ME, Escalaya GR, Escalaya ME, Pinto JL, Chian CA	Polidipsia, poliuria, galactorrea, amenorrea secundaria, aumento de peso; xantomas cutáneos y mucosos extensos; sin alteraciones campimétricas ni de agudeza visual
103	Curtò L, Cannavò SP, Lentini M, Cannavò S	Diabetes insípida; hipogonadismo hipogonadotrópico; déficit de hormona de crecimiento; hipotiroidismo central (diagnosticado en junio 2004); posteriormente, pápulas cutáneas amarillas simétricas en extremidades, tronco y abdomen
104	Alexander AS, Turner R, Uniate L, Pearcy RG	Pérdida de visión bilateral progresiva (por masa que desplazaba el quiasma óptico); diabetes insípida; pápulas cutáneas; posteriormente hipoacusia derecha, ataxia cerebelosa, lesión intramedular T6-T9 con debilidad de piernas y alteración sensitiva, estenosis

		subglótica con disnea/estridor, lesiones bronquiales progresivas
107	Cantarella G, Marzano AV, Neglia CB, Ottaviani A	Pápulas cutáneas pruriginosas rojo-parduzcas; lesiones en mucosa oral/faríngea; diabetes insípida vasopresina-sensible; posteriormente (1 año después), disnea de esfuerzo progresiva por compromiso laríngeo masivo con pseudoparálisis vocal bilateral (bloqueo mecánico de articulaciones cricoaritenoides)
116 — SERIE DE 7 CASOS (no un solo paciente); ficha resume el conjunto, ver observaciones para detalle por paciente	Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR	Pápulo-nódulos cutáneos simétricos con tendencia a confluir; compromiso mucoso (oral, laríngeo, faríngeo) en 4/7; lesiones óseas osteolíticas en 1/7 (caso 2); disfonía/disnea por compromiso laríngeo en casos 4, 5 y 6; hipoacusia en caso 6; anemia importante en caso 7
123 — REVISIÓN SISTEMÁTICA (no es un caso individual);	Mija LA, Zhu CK, Mukovozov I	Compromiso gastrointestinal (hepatomegalia, quistes hepáticos, diverticulitis), renal/vesical,

datos AGREGADOS de 166 casos de 151 estudios		adrenal, articular (rizartrosis, coxalgia, poliartrosis), ORL (disfonía, disnea, disfagia, rinorrea, hiposmia, sordera, estridor), SNC (ceguera/visión borrosa, atrofia óptica, parálisis hemifacial, compromiso espinal), respiratorio (pulmón/mediastino), oculares (ectropión)
126	Hui Y, Zhang CZ, Chen J, Kong QT, Chen H, Du X, Sang H	Pápulas rojo-parduzcas en párpados, cara, cuello, tronco y extremidades; polidipsia; poliuria; compromiso intracraneal (protuberancia) evidenciado por RM
127	Kobayashi K, Kurihara Y, Yamagami J, Ito J, Shima H, Shimada H, Ichimura C, Ishiko A, Amagai M, Ouchi T	Pápulas rojo-parduzcas generalizadas (inicialmente GEH) → pápulas amarillas de tope plano en cuello/párpados (XD); poliuria y polidipsia progresivas; sin otro compromiso visceral
128	Woollons A, Darley CR	Pápulas cutáneas rojo-parduzcas en tronco/antebrazos; poliuria/polidipsia (DI); quistes

		hepáticos grandes en lóbulo izquierdo; elevación progresiva de ALT (75→117 UI/L)
129	Oka M, Oniki S, Komatsu M, Ikeda T, Matsuo M, Miyamoto Y, Akita H, Kondo T, Nishigori C	Pápulas/placas cutáneas extensas; compromiso mucoso (lengua, paladar, vía aérea superior, conjuntivas); poliuria/polaquiuria; mareos de varios meses de evolución; posteriormente paresia leve de extremidades y episodio de crisis de ausencia
131	Paucar S, Paredes G	Pápulas cutáneas y de mucosa oral; poliuria/polidipsia nocturna; irregularidades menstruales; galactorrea escasa bilateral; caída de cabello; náuseas; aumento de peso; cansancio y somnolencia
132	Heald P (discutidor), Zeitels SM, Duncan LM (Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case 12-1998)	Estenosis laríngea progresiva con estridor inspiratorio (motivo de la admisión actual); pápulas/placas cutáneas extensas; poliuria/polidipsia; hipopituitarismo parcial (testosterona baja); antecedentes

		de nefrolitiasis, enfermedad coronaria (bypass), enfermedad carotídea bilateral (endarterectomías), aneurisma aórtico abdominal reparado — con intubación traqueal difícil en cada cirugía por el compromiso laríngeo subyacente
133	Khandpur S, Manchanda Y, Sharma VK, Singh MK, Tandon N	Dolor y rigidez matutina en hombro y cadera derechos con dificultad para caminar (2.5 años); pápulas/placas cutáneas (1.5 años); poliuria y polidipsia (6 meses); sin fiebre, convulsiones, dificultad respiratoria ni otros síntomas constitucionales
135	DeMoss P, Tang N, Yeom K, Chiang A, Marqueling AL, Jeng MR	Pápulas cutáneas dolorosas con maceración intertriginosa que dificultaba la marcha y limitaba el rango de movimiento; amenorrea secundaria; poliuria/polidipsia; hipoacusia derecha; náuseas/arqueo; nódulo tiroideo con proliferación histiocítica;

		posible compromiso gastrointestinal
136	Hisanaga Y, Akaike Y, Kuroda K	Disnea de 1 año de evolución; placas cutáneas asintomáticas en espalda (6 meses); antecedente de DI craneal idiopática (7 años); sin compromiso de mucosas ORL
137 — asignado por Ricardo; no proviene del tamizaje original de 135 registros, se incorpora como artículo adicional (revisión sistemática de tratamiento)	Hansen-Abeck I, Abeck F, Booken N, Hillemans M, Schneider SW	No aplica a nivel individual — datos agregados de 25 pacientes de 20 estudios (ver observaciones)

Anexo 6.2. Hallazgos de laboratorio (Objetivo 2)

#	Autor(es), año	Hallazgos de laboratorio (generales)	Confirmación de laboratorio de DI
5	Park HY, Cho DH, Kang HC, Yun SJ	FSH y estradiol disminuidos; resto de hormonas hipofisarias normales; hiperlipidemia	Sí — prueba de restricción hídrica y prueba de estimulación hormonal compatibles con diabetes insípida

		leve tardía (LDL 151 en 2005)	neurogénica y amenorrea secundaria; FSH y estradiol disminuidos; LH, TSH, T4 libre, ACTH, prolactina y cortisol matutino normales
9	Odell WD, Doggett RS	Prueba de restricción hídrica compatible con DI central; función hipofisaria anterior normal en todas las evaluaciones	Sí — prueba de restricción hídrica: osmolalidad sérica basal 297 aumentando a 312 mOsm/L, con osmolalidad urinaria persistentemente menor a la sérica; respuesta completa a dDAVP
10	Kumakiri M, Sudoh M, Miura Y	Perfil lipídico normal (normolipémica); hemograma, calcio, fósforo, creatinina, glucosa, bilirrubina, transaminasas (SGOT/SGPT), fosfatasa alcalina, BUN, proteínas totales e	Sí — diuresis >4000 mL/24h; diabetes insípida confirmada mediante prueba de vasopresina (Pitressin)

		inmunolectroforesis normales	
61 — ABSTRACT de congreso (cohorte retrospectiva de 25 pacientes, no caso individual)	Wang Y, Li Y, Peng R, Gao Y, Chen D, Zhao Y	Subconjunto de perfil inmunológico exploratorio: disminución direccional de IL-6/TNF- α y de células B (CD19) con terapia de análogo de purina (cladribina), consistente con un eje tentativo célula B- inmunoglobulina	No aplica a nivel individual — datos agregados de cohorte de 25 pacientes (ver observaciones)
64 — SOLO ABSTRACT, TEXTO COMPLETO NO DISPONIBLE EN EL PROYECTO	Balasubramanian P. et al.	Electrolitos normales; osmolalidad sérica 299 mOsm/kg, sodio 144 mmol/L, osmolalidad urinaria 280 mOsm/kg (DI parcial); función hipofisaria anterior conservada excepto hipogonadismo hipogonadotrópico leve	Sí — prueba de restricción hídrica nocturna: osmolalidad sérica 299 mOsm/kg, sodio 144 mmol/L, osmolalidad urinaria 280 mOsm/kg, compatible con DI central parcial
65	Chandekar KR, Satapathy S, Sharma A, Taneja N,	Hiperosmolalidad sérica, hipoosmolalidad urinaria, hipotiroidismo secundario, panhipopituitarismo	Sí — hiperosmolalidad sérica (314 mOsm/kg, normal 275-295) e hipoosmolalidad

	Tripathi M, Bal C	(LH/FSH/ACTH bajos), lípidos normales	urinaria (56 mOsm/kg, normal 100-800), patrón consistente con diabetes insípida; además hipotiroidismo secundario y panhipopituitarismo (LH, FSH y ACTH reducidas)
68 — SERIE DE 6 CASOS (abstract de congreso, no manuscrito completo)	Taneja N, Sharma A, Sharma R	No detallado específicamente en el abstract más allá de la mención de DI	No detallado por paciente en el abstract
69	Wu B, Konnick EQ, Kimble EL, Hendrie PC, Shinohara MM, Moshiri AS	Hipernatremia al momento del diagnóstico de DI; sin otras alteraciones de laboratorio destacadas	Hipernatremia documentada al presentarse a atención de urgencia (valores específicos no detallados) — diagnóstico de diabetes insípida central secundaria

70	Diop MTN, Niang B	Perfil lipídico normal; sin otros datos de laboratorio detallados	No detallado en el texto disponible
71	Mustafa OM, Daoud YJ	No detallado específicamente más allá del diagnóstico de DI	No detallado específicamente (diagnóstico clínico de DI, sin valores de osmolaridad reportados)
73 — SOLO ABSTRACT; el PDF cargado bajo este número corresponde a OTRO artículo (Schoenberg 2019, NXG) y fue descartado	Ben Hamouda M. et al.	Perfil lipídico normal; búsqueda de compromiso de mucosas negativa	No detallado en el abstract (solo se menciona el antecedente de DI diagnosticada 12 años antes)
82 — MANUSCRITO COMPLETO del mismo caso que teníamos como abstract	Sawatkar GU, Vinay K, Malhotra P, Nahar Saikia U, Dogra S	Hematología y bioquímica de rutina normales; perfil lipídico normal; proteínas de Bence-Jones en orina negativas; electroforesis	Sí — prueba de restricción hídrica sugestiva de diabetes insípida central

en #85 (Sawatkar 2016, Histiocyte Society)		sérica sin banda M (descarta gammopatía monoclonal)	
83	Gupta V, Khaitan BK, Patra S, Yadav R	Perfil lipídico en ayunas normal; resto de análisis de rutina normales	Sí — prueba de restricción hídrica sugestiva de diabetes insípida central
84	Campero M, Campero S, Guerrero J, Aouba A, Castro A	TC de tórax y abdomen sin hallazgos; radiografías de esqueleto sin anormalidades óseas; sin mutación BRAF V600E en la biopsia	No se detallan valores específicos de laboratorio para DI (osmolaridad/restricción hídrica) en el texto disponible; el diagnóstico de panhipopituitarismo (que incluye DI) se hizo clínicamente
85 — Abstract embebido en un libro de resúmenes de congreso (Histiocyte	Sawatkar GU, Keshavamurthy V, Malhotra P, Saikia UN, Dogra S	No detallado en el abstract	No reportado en el abstract (no se detallan pruebas de restricción hídrica ni osmolaridad)

Society 2016, pág. S64)			
90	Jin S, Chae SY, Chang SE, Suh C, Lee SW, Ryu JS	Glucosa levemente elevada; osmolalidad urinaria alterada compatible con DI; resto de electrolitos y función renal normales	Sí — osmolalidad urinaria de 95 osmol/L que aumentó a 592 osmol/L tras 12 horas de restricción hídrica, compatible con diabetes insípida neurogénica
93 — Abstract MUY BREVE embebido en un libro de pósters de congreso (no es un PDF de artículo real)	Noh TK, Moon HR, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC	No reportado — el abstract disponible es extremadamente breve y no describe hallazgos específicos del paciente más allá de su edad, sexo y el compromiso mucocutáneo e intracraneal	No reportado — el abstract disponible es extremadamente breve y no describe hallazgos específicos del paciente más allá de su edad, sexo y el compromiso mucocutáneo e intracraneal
94 — SERIE DE 8 CASOS; SOLO 1 (caso 5) tiene diabetes insípida confirmada	Khezri F, Gibson LE, Tefferi A	Perfil lipídico normal (caso 5)	No detallado específicamente en el texto (no se reportan valores de osmolaridad o prueba de restricción hídrica para este caso)

95	Pinto ME, Escalaya GR, Escalaya ME, Pinto JL, Chian CA	Hiperprolactinemia (75.64 ng/mL); resto de ejes hormonales (tiroideo, gonadotrópico, corticotropo) normales; glucosa, creatinina, electrolitos y lípidos normales	Sí — prueba de restricción hídrica compatible con DI neurogénica parcial; prolactina elevada 75.64 ng/mL (normal 2-29); TSH, T4 libre, FSH, LH, estradiol libre y cortisol matutino normales
103	Curtò L, Cannavò SP, Lentini M, Cannavò S	FSH y LH bajas; testosterona libre y total bajas; GH basal y estimulada con arginina+GHRH deficiente; IGF-1 bajo; hipotiroidismo central posterior	Diagnóstico de DI central ya establecido antes de la referencia; evaluación hormonal confirmó también hipogonadismo hipogonadotrópico (FSH y LH bajas, testosterona libre y total bajas)
104	Alexander AS, Turner R, Uniate L, Percy RG	DI central confirmada, respuesta embotada de LH; resto de eje hipofisario normal	Sí — estudios de laboratorio confirmaron diabetes insípida central, con respuesta

			embotada de hormona luteinizante; resto de hormonas hipofisarias normales
107	Cantarella G, Marzano AV, Neglia CB, Ottaviani A	Estudios sistémicos completos (endoscopia digestiva alta, biopsia de médula ósea, radiografía esquelética, TC de tórax/abdomen, TC de cráneo, evaluación oftalmológica y endocrinológica) sin hallazgo de compromiso sistémico adicional, EXCEPTO la diabetes insípida	Descrita como 'vasopressin-sensitive' (sensible a vasopresina) y bien compensada con terapia sustitutiva; no se detallan valores específicos de osmolaridad en el texto disponible
116 — SERIE DE 7 CASOS (no un solo paciente); ficha resume el conjunto, ver observaciones	Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR	Perfil lipídico normal en los 7 casos; inmunolectroforesis normal en 6/7	No se detallan pruebas específicas de laboratorio (osmolaridad/restricción hídrica) para cada caso; se documenta buen

para detalle por paciente			control con vasopresina en los casos #3 y #4
123 — REVISIÓN SISTEMÁTICA (no es un caso individual); datos AGREGADOS de 166 casos de 151 estudios	Mija LA, Zhu CK, Mukovozov I	No aplica a nivel individual — datos agregados de 166 casos de la literatura (ver observaciones)	No aplica a nivel individual — datos agregados de 166 casos de la literatura (ver observaciones)
126	Hui Y, Zhang CZ, Chen J, Kong QT, Chen H, Du X, Sang H	Urinálisis, hemograma completo y bioquímica sanguínea normales	Análisis de orina normal; no se detalla prueba de restricción hídrica específica — diagnóstico basado en cuadro clínico + hallazgos de RM
127	Kobayashi K, Kurihara Y, Yamagami J, Ito J, Shima H, Shimada H, Ichimura C,	Aumento de volumen urinario, reducción de densidad urinaria específica	Aumento del volumen urinario con reducción de la densidad específica; diagnóstico de DI central confirmado por

	Ishiko A, Amagai M, Ouchi T		hallazgos de RM y respuesta a desmopresina (no se detalla prueba formal de restricción hídrica)
128	Woollons A, Darley CR	Hemograma, VSG, ácido úrico, inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas séricas, función renal y tiroidea normales; hiperlipidemia tipo IIb (colesterol y triglicéridos elevados); ALT elevada y en ascenso; resto de pruebas hepáticas y cribado de hepatitis normales	Sí — osmolalidad sérica elevada (304 mosm/kg) con osmolalidad urinaria baja (104 mosm/kg), que aumentó significativamente tras desmopresina (DDAVP) intranasal; función hipofisaria anterior normal; sin anticuerpos antihipofisarios
129	Oka M, Oniki S, Komatsu M, Ikeda T, Matsuo M, Miyamoto Y, Akita H, Kondo T, Nishigori C	Leucocitosis leve (8800/mm ³), PCR elevada, GGT elevada (264), ALT elevada (63), fosfatasa alcalina elevada (484), LDH elevada (235); ADH baja; prolactina elevada; resto de hormonas hipofisarias (GH,	Sí — hormona antidiurética (ADH) baja: <0.15 pg/mL (normal 0.3-4.2); prolactina elevada 44.7 ng/mL (normal 3.58- 12.78), compatible con efecto de

		TSH, LH, cortisol, testosterona, PTH) normales	compresión/infiltración del tallo hipofisario
131	Paucar S, Paredes G	Leucopenia leve, trombocitosis, hematocrito 33%, prolactina levemente elevada; FSH/LH/estradiol/tiroideas normales; antecedente de anemia (Hb 8.9) 7 años antes	Sí — diagnóstico de DI central confirmado mediante prueba de supresión de agua de Miller Moses modificada; prolactina levemente elevada; FSH, LH, estradiol y hormonas tiroideas normales
132	Heald P (discutidor), Zeitels SM, Duncan LM (Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case 12-1998)	Hematocrito 39.3%, leucocitos 9600 (73% neutrófilos), plaquetas 136,000 (límite bajo); función renal, hepática, glucosa, calcio, electrolitos y fosfatasa alcalina normales; colesterol normal	Sí — osmolalidad sérica 304 mOsm/kg; hormona antidiurética (ADH) <0.9 pg/mL (normal 1-13.3), testosterona baja, con FSH/LH/prolactina/TSH normal-bajas (hipopituitarismo parcial)

133	Khandpur S, Manchanda Y, Sharma VK, Singh MK, Tandon N	VSG elevada (24 mm/h); resto de hemograma, glucosa, función hepática/renal, electrolitos, coagulación, perfil lipídico, tiroideo y hormonal sexual normales; médula ósea hipocelular sin histiocitosis	Sí — diagnosticada por reducción en la relación de osmolalidad urinaria/sérica (osmolalidad urinaria 78 mosm/kg vs sérica 287 mosm/L, cercana a lo normal)
135	DeMoss P, Tang N, Yeom K, Chiang A, Marqueling AL, Jeng MR	PCR elevada (13 mg/dL), VSG elevada (40 mm/h), triglicéridos elevados y en ascenso (172→227 mg/dL), CBC normal, colesterol/HDL/LDL/VLDL normales	Diagnosticada mediante historia clínica y estudios de orina (no se detallan valores específicos de osmolaridad); buena respuesta a hormona antidiurética (desmopresina)
136	Hisanaga Y, Akaike Y, Kuroda K	Leucocitosis (12,300/mL, 81% neutrófilos), PCR elevada (8.9 mg/dL); perfil lipídico normal; citología de líquido pleural sin células atípicas/malignas; cultivos	Sí — relación de osmolalidad urinaria/sérica disminuida, con aumento significativo de la osmolalidad urinaria tras administración de

		negativos para bacterias/hongos	desmopresina intranasal (confirmatorio de DI central)
137 — asignado por Ricardo; no proviene del tamizaje original de 135 registros, se incorpora como artículo adicional (revisión sistemática de tratamiento)	Hansen-Abeck I, Abeck F, Booken N, Hillemans M, Schneider SW	No aplica a nivel individual — datos agregados de 25 pacientes de 20 estudios (ver observaciones)	No aplica a nivel individual — datos agregados de 25 pacientes de 20 estudios (ver observaciones)

Anexo 6.3. Hallazgos de imagen (Objetivo 3)

#	Autor(es), año	Hallazgos de imagen (generales)	Hallazgo de imagen específico de DI
5	Park HY, Cho DH, Kang HC, Yun SJ	RM: engrosamiento del tallo hipofisario con pérdida del	Sí — RM: engrosamiento difuso del tallo hipofisario con pérdida de la

		brillo neurohipofisario (hallazgo inicial); tras 10 años, el engrosamiento del tallo YA NO estaba presente en la RM de control	hiperintensidad normal del lóbulo posterior de la hipófisis ('bright spot')
9	Odell WD, Doggett RS	RM: ausencia de brillo neurohipofisario, engrosamiento del infundíbulo; gammagrafía ósea con captación aumentada en senos paranasales y huesos largos; radiografías con lesiones líticas/blásticas	Sí — RM sin el 'bright spot' habitual de la neurohipófisis; engrosamiento leve del infundíbulo que progresó con el tiempo, con realce con gadolinio compatible con sarcoidosis/histiocitosis
10	Kumakiri M, Sudoh M, Miura Y	Radiografías de cráneo/silla turca y estudio	No — radiografías de cráneo y silla turca sin alteraciones; sin

		esquelético sin alteraciones patológicas	hallazgos patológicos en estudio óseo (no se disponía de RM en la época)
61 — ABSTRACT de congreso (cohorte retrospectiva de 25 pacientes, no caso individual)	Wang Y, Li Y, Peng R, Gao Y, Chen D, Zhao Y	No aplica a nivel individual — datos agregados de cohorte de 25 pacientes (ver observaciones)	No aplica a nivel individual — datos agregados de cohorte de 25 pacientes (ver observaciones)
64 — SOLO ABSTRACT, TEXTO COMPLETO NO DISPONIBLE EN EL PROYECTO	Balasubramanian P. et al.	RM: engrosamiento e hiperrealce del tallo hipofisario	Sí — RM de hipófisis con y sin contraste: engrosamiento e hiperrealce del tallo hipofisario
65	Chandekar KR, Satapathy S, Sharma A,	PET/CT basal: lesiones cutáneas múltiples + lesión	Sí — PET/CT con 18F-FDG: lesiones metabólicamente activas

	Taneja N, Tripathi M, Bal C	metabólicamente activa en silla turca/región supraselar + lóbulos temporales mesiales bilaterales + engrosamiento mural difuso de vesícula biliar y estómago + lesiones óseas medulares (pedículo derecho de L5) — varias de estas lesiones NO eran clínicamente sospechadas antes del PET/CT	en silla turca y región supraselar, consistentes con el panhipopituitarismo clínico
68 — SERIE DE 6 CASOS (abstract de	Taneja N, Sharma A, Sharma R	RM cerebral y PET repetidas en 4/6 pacientes tras	RM cerebral y PET repetidas en 4 pacientes tras 3-6 ciclos mostraron

congreso, no manuscrito completo)		3-6 ciclos de cladribina, mostrando mejoría significativa de enfermedad extracutánea	mejoría significativa de la enfermedad extracutánea
69	Wu B, Konnick EQ, Kimble EL, Hendrie PC, Shinohara MM, Moshiri AS	PET-CT inicial: captación de FDG en hipófisis/infundíb ulo y adenopatías; RM: engrosamiento/rea lce del tallo- glándula hipofisaria con efecto de masa sobre quiasma óptico; PET de control tras 7 meses de prednisona mostró disminución lenta	Sí — PET-CT: captación intensa de FDG en hipófisis, infundíbulo y ganglios linfáticos cervicales/axilares/ingui nales bilaterales; RM cerebral con contraste: engrosamiento y realce homogéneo del tallo y la glándula hipofisaria con efecto de masa leve sobre el quiasma óptico

		de la captación hipofisaria, pero aumento de la captación axilar/vaginal en el seguimiento posterior	
70	Diop MTN, Niang B	No detallado específicamente; se documentó una masa mediastínica voluminosa que comprimía órganos, resecada quirúrgicamente	No detallado en el texto disponible (no se mencionan estudios de imagen hipofisaria específicos)
71	Mustafa OM, Daoud YJ	Biomicroscopía: nódulo elevado 1.8×1.9mm con centro amarillento y periferia vascular salmón en limbo corneoescleral, posición 1 en	No detallado en el texto disponible

		punto; agudeza visual, campo visual, pupilas, músculos extraoculares y presión intraocular normales bilateralmente	
73 — SOLO ABSTRACT; el PDF cargado bajo este número corresponde a OTRO artículo (Schoenberg 2019, NXG) y fue descartado	Ben Hamouda M. et al.	RM de hipófisis, ecocardiograma, TC de tórax y abdomen normales; imagen ósea con hiperfijación en clivus y costillas (compromiso óseo)	RM de hipófisis normal; imagen ósea mostró hiperfijación sospechosa en clivus y costillas sugestiva de compromiso óseo
82 — MANUSCRITO	Sawatkar GU, Vinay K, Malhotra P,	RM cerebral con contraste: silla	RM cerebral con contraste: SIN anomalía de la silla

COMPLETO del mismo caso que teníamos como abstract en #85 (Sawatkar 2016, Histiocyte Society)	Nahar Saikia U, Dogra S	turca sin anormalidades	turca (discordancia entre el diagnóstico bioquímico de DI y la imagen normal, patrón visto en otros casos de este lote)
83	Gupta V, Khaitan BK, Patra S, Yadav R	RM de silla turca: ausencia del brillo neurohipofisario habitual en T1; RM de control tras el tratamiento mostró normalización de los parámetros anatómicos	Sí — RM en T1 de la silla turca: no visualización del 'bright spot' normal de la neurohipófisis, sugestivo de DI central
84	Campero M, Campero S, Guerrero J,	RM seriada (anual) mostró progresión de lesiones realzantes	Sí — RM cerebral (2005): lesión heterogénea en la región selar y en el lóbulo

	Aouba A, Castro A	con contraste en tallo cerebral, núcleo caudado derecho y lóbulos temporales mediales bilaterales, pese a radioterapia	temporal medial izquierdo, con marcado realce con contraste paramagnético
85 — Abstract embebido en un libro de resúmenes de congreso (Histiocyte Society 2016, pág. S64)	Sawatkar GU, Keshavamurth y V, Malhotra P, Saikia UN, Dogra S	No detallado en el abstract	No reportado en el abstract
90	Jin S, Chae SY, Chang SE, Suh C, Lee SW, Ryu JS	PET/CT pretratamiento: lesiones hipermetabólicas en piel (cuello, axilas, escroto), subglotis,	Sí — PET/CT con 18F- FDG PRE-tratamiento ya mostraba una lesión hipermetabólica focal en la fosa hipofisaria (SUVmax 12.8), ANTES de que la RM mostrara

		múltiples ganglios mediastínicos/para -aórticos, cola de páncreas, apófisis mastoides derecha, cuerpo vertebral L1, y fosa hipofisaria (varios de estos NO sospechados clínicamente); RM cerebral inicial: lesiones realzantes en tronco encefálico, cerebelo, tálamos bilaterales y sustancia blanca subcortical bilateral, SIN hallazgos en hipófisis (discordante con el PET/CT). RM	alteraciones (RM inicial de hipófisis normal); 3 meses después, la RM de control mostró una NUEVA lesión en el tallo hipofisario, confirmando lo detectado antes por PET/CT
--	--	--	---

		de control a los 3 meses: progresión con nueva lesión en tallo hipofisario	
93 — Abstract MUY BREVE embebido en un libro de pósters de congreso (no es un PDF de artículo real)	Noh TK, Moon HR, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC	No reportado — el abstract disponible es extremadamente breve y no describe hallazgos específicos del paciente más allá de su edad, sexo y el compromiso mucocutáneo e intracraneal	No reportado — el abstract disponible es extremadamente breve y no describe hallazgos específicos del paciente más allá de su edad, sexo y el compromiso mucocutáneo e intracraneal
94 — SERIE DE 8 CASOS; SOLO 1 (caso 5) tiene diabetes	Khezri F, Gibson LE, Tefferi A	RM de seguimiento tras tratamiento: normalización de los parámetros anatómicos de la hipófisis	Sí — RM de seguimiento tras el tratamiento mostró normalización de los parámetros anatómicos de la hipófisis (no se describe RM inicial

insípida confirmada			previa al tratamiento en el texto disponible)
95	Pinto ME, Escalaya GR, Escalaya ME, Pinto JL, Chian CA	RM: engrosamiento del tallo hipofisario con señal aumentada en T1; sin otras lesiones en RM; campo visual y fondo de ojo normales	Sí — RM cerebral: engrosamiento del tallo hipofisario con señal aumentada en T1
103	Curtò L, Cannavò SP, Lentini M, Cannavò S	RM craneal seriada: inicialmente normal (1997), luego lesión isointensa en tuber cinereum/infundíb ulo con realce homogéneo tras gadolinio (~2000), estable en tamaño en controles cada 6 meses hasta la	RM inicial (1997) SIN anormalidades hipotálamo-hipofisarias; RM 2 años después (~2000) mostró lesión ocupante isointensa en hipotálamo (10×12 mm) a nivel del tuber cinereum e infundíbulo, con realce moderado y homogéneo tras gadolinio

		aparición de las lesiones cutáneas	
104	Alexander AS, Turner R, Uniate L, Pearcy RG	RM seriada mostrando progresión: masa del quiasma óptico con desplazamiento inferior y acortamiento de ambos nervios ópticos; múltiples focos realzantes en protuberancia, hemisferios cerebelosos y ventrículos laterales; lesión intramedular T6-T9; posteriormente lesiones bronquiales	Sí — RM cerebral al diagnóstico: múltiples focos de señal anormalmente alta (<1 cm) en protuberancia, cerebelo, astas temporales, fosa hipofisaria y nervio óptico derecho

107	Cantarella G, Marzano AV, Neglia CB, Ottaviani A	TC de cráneo sin hallazgos adicionales relevantes reportados en el texto disponible	No se detalla en el texto disponible (no se describe hallazgo específico de RM/TC hipofisaria más allá de 'sin compromiso sistémico excepto DI')
116 — SERIE DE 7 CASOS (no un solo paciente); ficha resume el conjunto, ver observaciones para detalle por paciente	Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR	No detallado sistemáticamente en el texto disponible más allá de hallazgos óseos (radiografías) en el caso 2	No se detallan hallazgos de imagen hipofisaria específicos por caso en el texto disponible
123 — REVISIÓN SISTEMÁTI CA (no es un caso individual);	Mija LA, Zhu CK, Mukovozov I	No aplica a nivel individual — datos agregados de 166 casos de la literatura (ver observaciones)	Compromiso hipofisario confirmado por imagen en 11% de los pacientes; compromiso general de la glándula pituitaria en 17.5% (29/166);

datos AGREGADO S de 166 casos de 151 estudios			compromiso de SNC en general 24.6% (41/166)
126	Hui Y, Zhang CZ, Chen J, Kong QT, Chen H, Du X, Sang H	RM: agrandamiento hipofisario, engrosamiento del tallo, nódulos anormales en pons, invasión intracraneal por xantomatosis — compromiso de SNC inusualmente extenso para un niño	Sí — RM de hipófisis: agrandamiento hipofisario, engrosamiento del tallo hipofisario, nódulos anormales en la protuberancia (pons) e invasión intracraneal por xantomatosis
127	Kobayashi K, Kurihara Y, Yamagami J, Ito J, Shima H, Shimada H,	RM: engrosamiento del tallo hipofisario, ausencia de brillo neurohipofisario	Sí — RM en T1: tallo hipofisario engrosado y ausencia de la señal de alta intensidad de la neurohipófisis (bright

	Ichimura C, Ishiko A, Amagai M, Ouchi T	en T1, hallazgos compatibles con infiltración xantomatosa de la hipófisis	spot); hallazgos de RM posteriormente consistentes con XD (no otro compromiso visceral)
128	Woollons A, Darley CR	Ecografía: quistes hepáticos grandes en lóbulo izquierdo; TC abdominal: cambio graso hepático generalizado con lesiones de baja densidad compatibles con infiltración xantomatosa hepática; TC/RM cerebral e hipofisaria normales; gammagrafía ósea normal	TC de cráneo/hipófisis en el momento de la DI: SIN anormalidades; TC/RM posteriores (una década después) también normales — es decir, sin evidencia estructural de infiltración hipofisaria pese a la DI clínica

129	Oka M, Oniki S, Komatsu M, Ikeda T, Matsuo M, Miyamoto Y, Akita H, Kondo T, Nishigori C	RM cerebral: múltiples lesiones realzantes en tronco encefálico (protuberancia), cerebelo y corteza temporal bilateral, con edema perilesional marcado; engrosamiento del tallo hipofisario	Sí — RM: hinchazón moderada del tallo hipofisario en T1 sagital, además de múltiples lesiones realzantes en tronco encefálico y corteza temporal bilateral con edema circundante marcado
131	Paucar S, Paredes G	RM de hipófisis con hallazgos descritos; ecografía abdominal: hepatopatía difusa crónica leve-moderada; ecografía ginecológica: poliquistosis ovárica bilateral;	Sí — RM de hipófisis: prominencia del tallo hipofisario (6mm) con discreto desplazamiento del quiasma óptico; con contraste: captación en adenohipófisis con hipointensidad de la neurohipófisis (pérdida del brillo neurohipofisario)

		radiografía y gammagrafía ósea normales; mielograma/biopsi a de médula ósea: médula hiporeactiva	
132	Heald P (discutidor), Zeitels SM, Duncan LM (Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case 12-1998)	RM: agrandamiento hipofisario con tallo engrosado; radiografía de tórax: cambios de cirugía cardíaca previa, pulmones normales; ECG: infarto anterior antiguo	Sí — RM de cabeza: agrandamiento de la glándula hipofisaria con tallo engrosado
133	Khandpur S, Manchanda Y, Sharma VK, Singh MK, Tandon N	Radiografías: húmero con expansión y esclerosis de la diáfisis media; pelvis con	RM de la silla turca reportada como NORMAL — discordancia entre el diagnóstico bioquímico de DI y la imagen

		lesiones quísticas multiloculadas expansivas de bordes escleróticos en ilium izquierdo y lesión lítica bien definida en techo acetabular derecho; fémur con lesión lítica mal definida en diáfisis superior con reacción perióstica; RM de silla turca normal; radiografía de tórax, cráneo y columna, y ecografía abdominal normales	(similar a otros casos de este lote donde la RM no mostró hallazgos pese a la disfunción hormonal)
135	DeMoss P, Tang N, Yeom	RM cerebral y PET de cuerpo	Sí — RM cerebral: tejido blando realzante en el

	K, Chiang A, Marqueling AL, Jeng MR	entero: múltiples lesiones de SNC (sustancia blanca, tronco, cerebelo, lóbulo temporal), tallo hipofisario con extensión a silla turca, nódulo tiroideo, actividad metabólica en mediastino/pared gástrica/vesícula biliar, ganglio portocava aumentado y compromiso vertebral	tallo hipofisario extendiéndose hacia la silla turca, además de múltiples lesiones realzantes en sustancia blanca subcortical, tronco encefálico, cerebelo y lóbulo temporal mesial/amígdala izquierda; PET de cuerpo entero con actividad metabólica anormal en cuello (tiroides), mediastino, pared gástrica y vesícula biliar
136	Hisanaga Y, Akaike Y, Kuroda K	TC de tórax: lesión nodular en lóbulo inferior izquierdo del pulmón con derrame pleural; endoscopia	RM de cerebro e hipófisis SIN anormalidades — discordancia entre el diagnóstico bioquímico de DI y la imagen normal

		digestiva: múltiples lesiones blanco- amarillentas (xantomas) en colon sigmoide y recto (PRIMER CASO REPORTADO de xantomas intestinales asociados a XD); biopsia transbronquial: infiltrado histiocítico SIN células espumosas (presentación atípica pulmonar); sin lesiones en faringe/vía aérea superior	
137 — asignado por	Hansen-Abeck I, Abeck F,	TC de tórax, RM de cabeza,	No aplica a nivel individual — datos

Ricardo; no proviene del tamizaje original de 135 registros, se incorpora como artículo adicional (revisión sistemática de tratamiento)	Booken N, Hillemans M, Schneider SW	laringoscopia y examen oftalmológico recomendados para excluir compromiso sistémico	agregados de 25 pacientes de 20 estudios (ver observaciones)
---	---	---	--