












Caso clínico

Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico

Gustavo Aroca Martínez ¹, Carlos Reyes Jaraba ², Oscar Vergara Serpa  ²,
Nehomar Pájaro Galvis ², Sandra Hernández Agudelo ¹, Luis Atilano Vellojin ³,
Cristian Castro Hernandez ⁴, María Paola León Díaz ³, Daniel Antonio Montes Sierra ⁵,
Jorge Eduardo Rico Fontalvo ⁶

¹Servicio de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

²Facultad de Medicina, Posgrado de Medicina Interna,
Universidad del Sinú, seccional Cartagena, Cartagena, Colombia

³Universidad del Sinú, Montería, Colombia

⁴Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

⁵Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁶Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia

Cómo citar: Aroca-Martínez G, Reyes-Jaraba C, Vergara-Serpa O, Pájaro-Galvis N, Hernández-Agudelo S, Atilano-Vellojin L, *et al.* Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(2):e708. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.708>

Recibido: 26/Mayo/2020

Aceptado: 29/Jul/2021

Publicado: 15/Oct/2021

Resumen


Introducción: el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados de hormona paratiroidea; se puede manifestar como tres fenotipos clínicos: clásico, asintomático y normocalcémico.

Objetivo: presentar un caso de hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico y discutir su fisiopatología, abordaje y tratamiento.

Presentación del caso: mujer de 36 años quien consultó por tres fracturas patológicas simultáneas y disminución en la densidad mineral ósea (DMO), asociado al hallazgo intrahospitalario de nefrocalcinosis, insuficiencia renal, hipercalcemia y niveles aumentados de hormona paratiroidea. Según estos hallazgos, se dio diagnóstico de hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico, secundario a adenoma paratiroideo izquierdo y que recibió tratamiento quirúrgico.

Discusión y conclusión: el hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico es una entidad patológica poco frecuente y se relaciona con graves complicaciones esqueléticas y renales. Hay pocos casos descritos en la literatura, por lo que se requiere realizar más estudios en nuestro medio para definir las particularidades epidemiológicas de los pacientes, logrando de esta manera evitar los casos con manifestaciones clínicas en etapas avanzadas de la enfermedad.

Palabras clave: adenoma, fractura, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, nefrocalcinosis.

 **Correspondencia:** Oscar Vergara, Avenida al Bosque, Transversal 54 # 30-453, Universidad del Sinú (Seccional Cartagena), Sede Campus Santillana, Cartagena de Indias, Colombia.

Classic phenotype primary hyperparathyroidism

Abstract

Introduction: primary hyperparathyroidism is characterized by hypercalcemia and high levels of parathyroid hormone; It can manifest as three clinical phenotypes: classic, asymptomatic, and normocalcemic.

Purpose: to present a case of classical phenotype of Primary hyperparathyroidism, discuss its pathophysiology, approach and treatment.

Case presentation: 36-year-old woman who consulted for three simultaneous pathological fractures and a decrease in bone mineral density, associated with the in-hospital finding of nephrocalcinosis, renal failure, hypercalcemia and increased levels of parathyroid hormone. Given these findings, a diagnosis was made of primary hyperparathyroidism with a classic phenotype, secondary to a left parathyroid adenoma, and that she received surgical treatment.

Discussion and conclusion: classic phenotype primary hyperparathyroidism is a rare pathological entity, it is related to serious skeletal and kidney complications; there are few cases described in the literature, so more studies are required in our environment to define the epidemiological characteristics of the patients, thus avoiding cases with clinical manifestations in advanced stages of the disease.

Keywords: adenoma, fracture, hypercalcemia, hyperparathyroidism, nephrocalcinosis.

Destacados

- El HPTP de fenotipo clásico se asocia a graves complicaciones esqueléticas y renales.
- El diagnóstico de HPTP requiere hipercalcemia marcada (calcio sérico entre 11,5 y 16,8 mg/dl, ajustando el nivel de calcio con la albúmina sérica) y un nivel de PTH intacta elevada (valor normal entre 10 a 55 pg/mL); ambos valores deben estar altos simultáneamente.
- Sugerimos realizar pruebas de detección bioquímica del metabolismo del calcio, en pacientes mayores de 55 años, principalmente en mujeres postmenopáusicas.
- El tratamiento definitivo del HPTP es la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH), manifestándose como tres fenotipos clínicos: clásico, asintomático y normocalcémico.

Se describió por primera vez en Europa en 1925 y en Estados Unidos en 1926, como una enfermedad grave y sintomática, caracterizada por "cálculos, huesos y gemidos" (1). En el 80% de los casos se asocia a un adenoma paratiroideo solitario (2-4).

La incidencia del HPTP aumenta con la edad y es mayor en mujeres y afroamericanos. El 50% de los casos ocurren en mujeres posmenopáusicas (5). Las estimaciones de su incidencia

varían entre 0,4 y 82 casos por 100.000 habitantes/año. En los Estados Unidos, la prevalencia es del 0,86% (5) y en América Latina la información sobre la prevalencia y la presentación clínica del hiperparatiroidismo primario no es clara, existiendo estudios en los que la mitad de los pacientes eran asintomáticos. Un estudio brasilero realizado por Eufrazino *et al.* (6) con una muestra de 4207 pacientes, documentaron una prevalencia de PHTP del 0,78% (33 pacientes), en los cuales solo el 18,2% eran sintomáticos, con una proporción mujer:hombre de 7,2:1 y donde el 89,7% de las mujeres eran posmenopáusicas. La edad de los pacientes osciló entre 25 y 88 años, con una edad media de 61,12±15,73 años. En otro estudio se documentó

que el 44% de los pacientes presentó nefrolitiasis (7).

La fisiopatología del HPTP no está clara en la mayoría de los pacientes. El calcio es el principal regulador de la secreción de PTH, con una relación inversa entre la concentración de calcio y la liberación de PTH, la cual está mediada por la interacción del calcio con el receptor sensor de calcio (CASR) que está presente en la superficie de las células paratiroides. La forma activa de vitamina D (sintetizada principalmente en el riñón) es la 1 alfa, 25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D), la cual suprime la transcripción de PTH y la proliferación de células paratiroides (8, 9). Estos efectos no solo se deben a la 1,25(OH)2D circulante sintetizada en el riñón, sino también a la sintetizada localmente por la enzima 1α -25hidroxivitamina D hidroxilasa que está presente en las células paratiroides (10). Además, un aumento indirecto en los niveles séricos de fosfato estimula la síntesis y la secreción de PTH, así como la proliferación de células paratiroides al unirse al calcio, lo que reduce su concentración (11) (figura 1) (6). Por otra parte, algunos estudios han sugerido que el fosfato sérico puede afectar directamente la función de las células paratiroides al aumentar la estabilidad del ARNm de la PTH (12).

En este artículo, presentamos un caso de HPTP de fenotipo clásico, el cual se asocia a graves complicaciones esqueléticas y renales, siendo esta una de las primeras formas de presentación

clínica descritas en la literatura después de la década de 1970, tiempo en el que las pruebas de detección bioquímica se emplearon de manera rutinaria.

Presentación del caso

Paciente femenina de 36 años, natural y procedente de la ciudad de Barranquilla, Colombia, con antecedente de dolor óseo, pérdida de peso y depresión desde hace dos años. Consultó en septiembre del 2019, en la Clínica de la Costa (Barranquilla-Colombia), por haber presentado trauma contundente a nivel de miembro superior e inferior izquierdo secundario, debido a una caída desde su propia altura, al perder el equilibrio durante la marcha. Presentó deformidad, limitación funcional y dolor. En el examen físico se evidenció: presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 106 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, temperatura de 36,5°C, malas condiciones músculo-nutricionales con un índice de masa corporal en 14,8 kg/m² y palidez mucocutánea generalizada. A nivel del cuello, se palpó y detectó que el lóbulo tiroideo izquierdo estaba aumentado de tamaño pero no doloroso, en el examen cardiopulmonar y abdominal no se reportaron alteraciones, extremidades con acortamiento y deformidad en rotación externa de miembro inferior izquierdo, acortamiento y deformidad en rotación externa de miembro inferior derecho y deformidad en codo izquierdo.

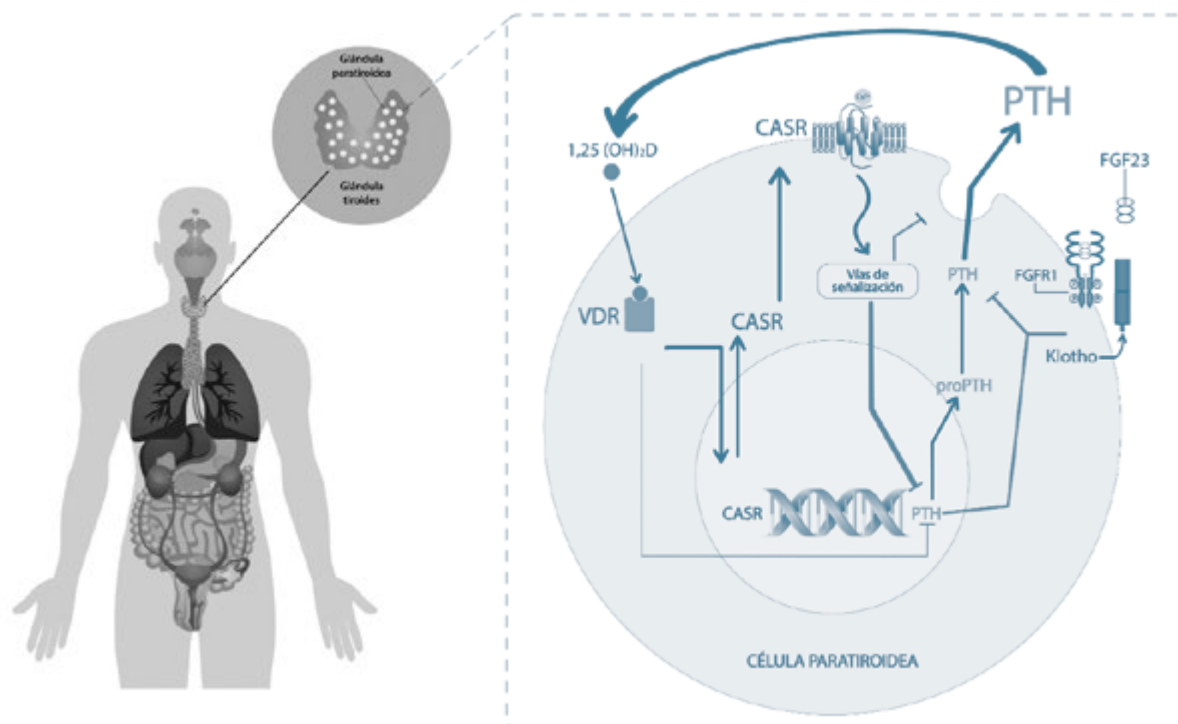


Figura 1. Fisiología de la síntesis y la secreción de hormona paratiroidea

Nota explicativa de la imagen: en el cromosoma 11 se encuentra el gen de la hormona paratiroidea (PTH). La formación de PTH madura requiere de la escisión de veinticinco (25) presecuencias de residuos de aminoácidos y la escisión de seis (6) prosecuencias de residuos de aminoácidos. El péptido PTH maduro contiene en total 84 aminoácidos, este se empaqueta en vesículas secretoras y viaja por el citoplasma hasta la membrana de las células principales paratiroideas, donde puede secretarse por exocitosis y degradarse dentro de las vesículas que así mismo producen fragmentos que se liberan en la circulación o se almacenan en reservas. Los principales reguladores de la secreción de PTH son el calcio ionizado extracelular (Ca^{2+}), por lo que un aumento en los niveles de calcio ionizado extracelular activa el receptor sensor de calcio (CASR) y la 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) $_2$ D) que se une al receptor de vitamina D (VDR) y suprimen la expresión de PTH. Otros reguladores potencialmente importantes incluyen en la supresión de la expresión de PTH, ellos son el fosfato sérico y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) unido al receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1).

Fuente: adaptado de Eufrazino, Veras y Bandeira (6).

Por imágenes radiográficas, a la paciente se le diagnosticó: fractura de fémur derecho, fractura de cadera izquierda y húmero izquierdo (figuras 2-a, 2-b y 2-c). Llamó la atención, que las múltiples fracturas no se correlacionaron con el mecanismo del trauma y el hallazgo radiológico que compartían todas, era una DMO notoriamente disminuida,

por lo que se indicó que se realizara un estudio del metabolismo del calcio (tabla 1). También se encontró una elevación en niveles de azoados, diagnosticando lesión renal aguda Kdigo 2 (Kidney Disease: Improving Global Outco) (tabla 1) y hallazgo en urografía por tomografía axial computarizada (Urotac) de nefrocalcinosis bilateral (figura 3).



Figuras 2. a) Fractura de fémur derecho, b) fractura de cadera izquierda y c) fractura húmero izquierdo

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Laboratorios realizados

Hemograma tipo IV	Leucocitos: 12,3 $10^3/\text{mm}^3$, polimorfonucleares: 78,8%, hemoglobina: 7,2 g/dl, hematocrito: 23,2%, volumen corpuscular medio: 67,6 fl, hemoglobina corpuscular media: 21 pg
Perfil renal e ionograma	Urea: 96,3 mg/dl, magnesio 1,6 mg/dl, BUN: 45 mg/dl, creatinina: 1,8 mg/dl, sodio 138 meq/l, potasio 3,6 meq/l, cloro 104 meq/l, fósforo 3,6 mg/dl
Perfil infeccioso	Elisa VIH: negativo, serología VDRL: no reactiva.
Otros	Creatinina quinasa (CPK) 25 u/l, deshidrogenasa láctica (LDH) 194 u/l, fosfatasa alcalina (FA): 1440 u/l
Estudios del metabolismo del calcio	Niveles de calcio sérico: 13,5 mg/dl, PTH: 4173 pg/mL, albúmina 2,7 mg/dl, fósforo 3 mg/dl, calcio en orina 24 h: 126,36 mg/24h

Fuente: elaboración propia.



Figura 3. Urografía por tomografía axial computarizada con reconstrucción en 3D, donde se evidencia nefrocalcinosis bilateral

Fuente: elaboración propia.

La ecografía de cuello reportó: nódulo sólido sospechoso en el lóbulo tiroideo izquierdo, por lo que se ordenó gammagrafía de tiroides y paratiroides que concluyó adenoma paratiroideo altamente sugestivo (figura 4), a correlacionar con estudios complementarios y se consideró como alta sospecha de HPTP y se solicitó valoración por Endocrinología por hallazgo gammagráfico. Posteriormente, fue valorada por cirugía de cabeza y cuello, donde realizaron una biopsia por aspiración con aguja fina (Bacaf) del nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo y se planeó una cirugía de resección

de adenoma de paratiroides de forma ambulatoria y se realizó corrección quirúrgica de las fracturas en tres tiempos. La paciente requirió manejo multidisciplinario por Medicina Interna, Nefrología, Endocrinología, Ortopedia, Fisioterapia y Nutrición.

Discusión

El HPTP se describió por primera vez hace aproximadamente 90 años como una enfermedad grave y sintomática, caracterizada por "cálculos, huesos y

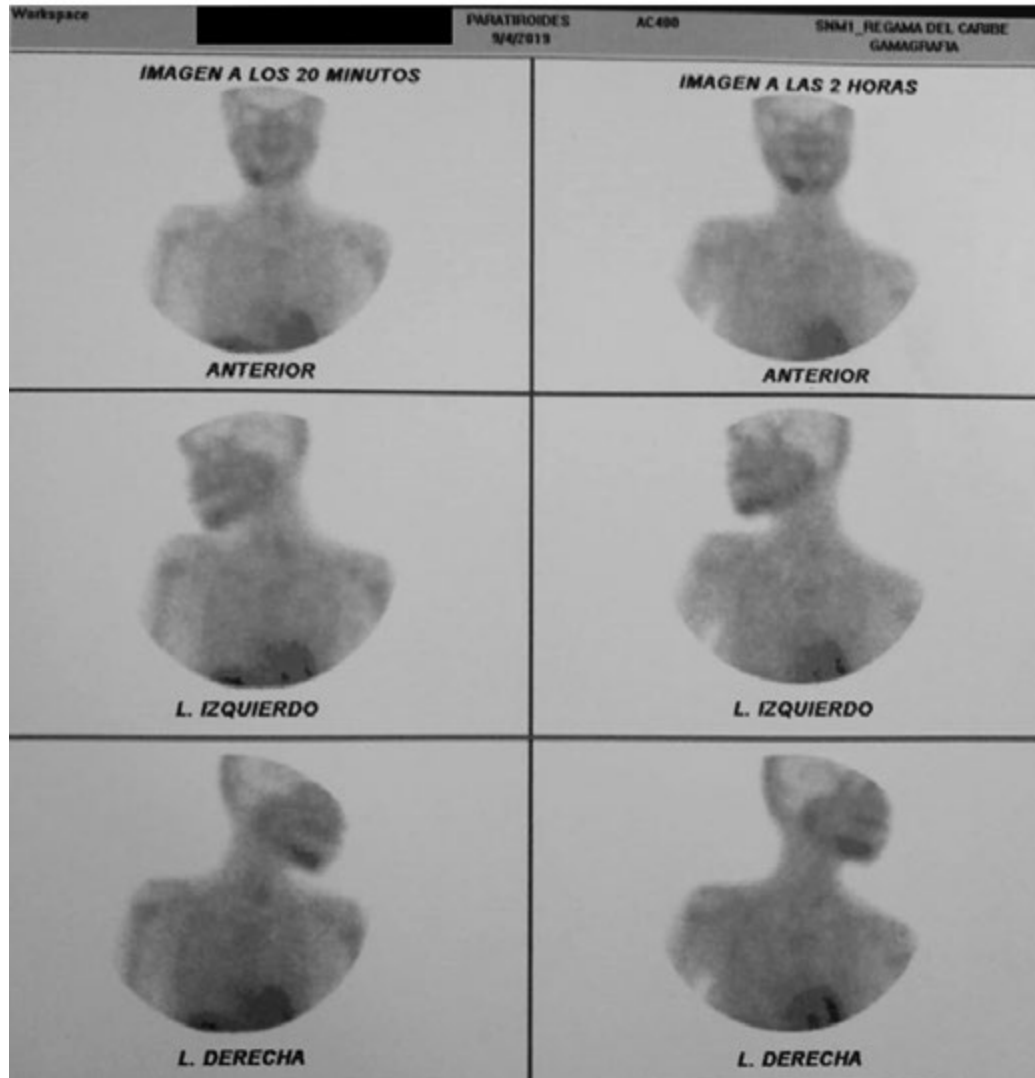


Figura 4. Gammagrafía de tiroides y paratiroides, altamente sugestiva de adenoma paratiroideo

Fuente: elaboración propia.

gemidos” (1). Actualmente, definimos HPTP como un trastorno endocrino común determinado por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea, la cual se diagnostica con base en la alteración bioquímica (13). Este se asocia a un adenoma paratiroideo solitario en el 80% de los casos, mientras que la hiperplasia de las cuatro glándulas representa

un 10-15% de ellos, los adenomas múltiples representan un 5% y el cáncer de paratiroides para < 1% de los casos (5). Por otra parte, su asociación con el adenoma paratiroideo de glándula múltiple surge dependiendo del número de glándulas comprometidas (dos glándulas en el 2-12%, tres glándulas < 1-2% y cuatro o más en < 1- 15% de los casos) (14).

En los factores etiológicos de la carcinogénesis en el HPTP, se cree que los genes implicados en el ciclo celular tienen un papel importante, debido a la naturaleza clonal de los adenomas paratiroideos esporádicos. Dos de estos genes documentados son el CCND1 (que codifica la ciclina D1 de 20 a 40%) y MEN1 (que codifica la menina de un 12 a 35%), los cuales van a activar mutaciones en el CASR (que codifica el sensor del receptor de calcio) (13, 15, 16) y otros genes implicados son: FIHP, GCM2, FIHP17, CDC73, CTNNB1, CDKN1B, AIP y PRUNE2 (14, 17, 18). Otros factores de riesgo incluyen el uso crónico de litio, al disminuir la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio, la exposición a radiación ionizante, especialmente en la infancia, y el uso de diurético de ASA (furosemida) (19-21).

La regulación del calcio juega un papel principal en la fisiopatología de la enfermedad. Los valores del calcio iónico varían entre 1,1 mmol/L a 1,3 mmol/L (calcio ajustado para albúmina 2,2-2,6 mmol/L) y se necesita un control preciso del calcio ionizado para garantizar la función óptima de los procesos fisiológicos, particularmente para señalización celular, función neural, función muscular y metabolismo óseo. La regulación fundamental del calcio ionizado depende de la secreción de la PTH desde las glándulas paratiroides, generalmente ubicadas en el cuello y que responden a los cambios en el calcio ionizado circulante a través del receptor sensor de calcio (CaSR), ubicado en la superficie de las células principales (22, 23).

Los principales órganos diana de la PTH son el hueso y el riñón (24).

La PTH es un regulador central de la homeostasis ósea, a través de su acción sobre los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos. El efecto final de la PTH sobre la masa ósea es anabólico o catabólico y dependerá de la dosis y periodicidad de la señalización de la PTH; por el contrario, en pacientes con HPTP, los niveles de PTH crónicamente aumentados conducen a la pérdida ósea mediada por el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-beta (RANKL, también conocido como TNFSF11), ocasionando osteoporosis (particularmente en sitios que son más ricos en hueso cortical), fragilidad y fracturas (8, 25, 26). En el riñón, la PTH estimula la reabsorción tubular del calcio, la excreción del fosfato y estimula la actividad de la 1,25(OH)2D hidroxilasa, es por esto que cuando los pacientes con HPTP desarrollan hipercalcemia, la carga de calcio filtrado es mayor que la capacidad del riñón para reabsorber calcio de manera eficiente, incluso bajo la influencia de PTH (27, 28).

Desde el punto de vista clínico, podemos clasificar el HPTP en tres fenotipos:

1. **Fenotipo clásico:** descrito por primera vez en 1930, la enfermedad se asoció con hipercalcemia grave y graves complicaciones esqueléticas y renales, manifestándose con cálculos renales, fracturas y síntomas secundarios a la hipercalcemia. Era muy frecuente hasta la década de 1970, cuando las pruebas de detección bioquímica se emplearon de manera rutinaria (5).
2. **Fenotipo asintomático:** caracterizado por hipercalcemia asintomática.

tica. Estos pacientes son descubiertos esencialmente en el contexto del examen bioquímico y no por signos o síntomas que hubieran llevado al médico a medir el calcio sérico (29).

3. **Fenotipo normocalcémico:** variante en la que las concentraciones de calcio sérico ionizado y corregido con albúmina son persistentemente normales, pero el nivel de PTH es persistentemente elevado (5, 30).

El HPTP de fenotipo clásico (presentado en el caso) representa un trastorno sintomático y multisistémico caracterizado por manifestaciones esqueléticas, renales, gastrointestinales, neurológicas y psiquiátricas, que conllevan a un aumento en la mortalidad (31, 32). Otros signos y síntomas incluyen anorexia, estreñimiento, enfermedad ácido péptica, pancreatitis, debilidad y atrofia muscular (33, 34). Para confirmar el diagnóstico, se requiere hipercalcemia marcada (calcio sérico entre 11,5 y 16,8 mg/dl, importante ajustar el nivel de calcio sérico total por el nivel de albúmina sérica) y un nivel de PTH intacta y elevada (valor normal entre 10 a 55 pg/mL), donde ambos valores deben estar altos simultáneamente.

Los niveles de PTH deben medirse con un ensayo de segunda generación 'intacto' o con un ensayo de tercera generación (7, 35). La evaluación de los laboratorios debe incluir mediciones de fosfato en suero (valor normal entre 2,8 y 4,5 mg/dl), pruebas de función renal, niveles de calcio en orina de 24 horas (valores normales entre 100 y 300 mg/

día o 2,50 y 7,50 mmol/24 horas) y mediciones de 25-hidroxivitamina D en suero (valores normales entre 20 y 50 ng/mL) (7).

El tratamiento definitivo del HPTP es la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante (36), el cual conduce a la normalización de todos los índices bioquímicos y eventualmente a mayor DMO, menor riesgo de fractura y de cálculos renales (37). La cirugía está claramente indicada en pacientes sintomáticos con hipercalcemia o que tengan fracturas y cálculos renales (38, 39). En este caso, la paciente ingresó con manifestaciones esqueléticas, evidenciadas en múltiples fracturas patológicas y en la disminución de la DMO asociada a la presencia de nefrocalcinosis, lesión renal aguda, elevación de amilasa sérica, epigastralgia y marcada atrofia muscular, documentándose niveles elevados de calcio sérico y PTH, dando diagnóstico de HPTP de fenotipo clásico. Llama la atención que su diagnóstico fue tardío, pudiéndose explicar por la baja frecuencia o ausencia de datos locales, por la falta de sospecha clínica, falta de una búsqueda activa dentro de la consulta médica o desconocimiento por parte del personal de salud, aunque desde 1970 está disponible la medición de los niveles de calcio y PTH que permiten hacer un diagnóstico bioquímico oportuno, lo que nos llevó a preguntarnos qué mejoras son necesarias en nuestro sistema de salud para evitar los casos clínicos con alteraciones y secuelas tan severas.

Conclusiones

Por la rápida progresión de la enfermedad y su alta mortalidad, es necesario aprender sus características clínicas y realizar más estudios en nuestro medio para definir las particularidades epidemiológicas de los pacientes con HPTP en aras de implementar políticas de salud pública que permitan un diagnóstico temprano y la instauración de tratamiento oportuno, logrando de esta manera evitar los casos con manifestaciones clínicas en etapas avanzadas de la enfermedad, cuya amplia y variada morbilidad tienen un impacto marcado en la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Gustavo Aroca y a la Clínica de la Costa por contribuir en nuestra formación académica como futuros internistas.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió soporte financiero.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966 my. 26;274(21):1174-82. <https://doi.org/10.1056/NEJM196605262742105>
- [2] Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 oct.;8(10):612-22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- [3] Liu JM, Cusano NE, Silva BC, Zhao L, He XY, Tao B, *et al.* Primary Hyperparathyroidism: A tale of two cities revisited - New York and Shanghai. *Bone Res.* 2013 jun. 28;1(2):162-9. <https://doi.org/10.4248/BR201302005>
- [4] Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, *et al.* Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 mzo.;98(3):1122-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
- [5] Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 oct.;32(5):593-607. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
- [6] Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013 dic.

- 4;6:69-74. <https://doi.org/10.4137/CMED.S13147>
- [7] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018 en. 13;391(10116):168-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
- [8] Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, *et al.* Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 jul.;58(5):553-61. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003381>
- [9] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 febr.;14(2):115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
- [10] Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 sept.;2(9):494-503. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0265>
- [11] Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, *et al.* Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019 oct. 16;10(1):4693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>
- [12] Hwang S, Jeong JJ, Kim SH, Chung YJ, Song SY, Lee YJ, *et al.* Differential expression of miRNA199b-5p as a novel biomarker for sporadic and hereditary parathyroid tumors. *Sci Rep*. 2018 ag. 13;8(1):12016. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30484-9>
- [13] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 febr.;14(2):115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
- [14] DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol*. 2011 abr.;24(supl. 2):S78-93. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132>
- [15] Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, *et al.* Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 oct.;97(10):E1995-2005. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>
- [16] Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, *et al.* Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res*. 2002 nov.;17(supl. 2):N37-43.
- [17] Verdelli C, Avagliano L, Guarnieri V, Cetani F, Ferrero S, Vicentini L, *et al.* Expression, function, and regulation of the embryonic transcription factor TBX1 in parathyroid tumors. *Lab Invest*. 2017 dic.;97(12):1488-99. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.88>
- [18] Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, *et al.* Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet*. 1997 ag.;16(4):375-8. <https://doi.org/10.1038/ng0897-375>

- [19] García-Maldonado G, Castro-García RJ. Endocrinological Disorders related to the medical use of Lithium. A narrative review. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl ed.)*. 2019 en.-mzo.;48(1):35-43. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.003>
- [20] Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med*. 1980 febr.;140(2):205-7. <https://doi.org/10.1001/archinte.140.2.205>
- [21] Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 jun.;100(6):2396-404. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1619>
- [22] Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009 jul. 11;374(9684):145-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- [23] Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42(1):35-70. <https://doi.org/10.1080/10408360590886606>
- [24] Hamdy NA. A patient with persistent primary hyperparathyroidism due to a second ectopic adenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 mzo.;3(3):311-5. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0448>
- [25] Shibamoto A, Ogawa T, Duyck J, Vandamme K, Naert I, Sasaki K. Effect of high-frequency loading and parathyroid hormone administration on peri-implant bone healing and osseointegration. *Int J Oral Sci*. 2018 mzo. 13;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0009-y>
- [26] Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol*. 2013 nov.;9(11):681-92. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.182>
- [27] Kawakami K, Takeshita A, Furushima K, Miyajima M, Hatamura I, Kuro-O M, *et al.* Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2017 en. 17;7:40534. <https://doi.org/10.1038/srep40534>
- [28] Takeshita A, Kawakami K, Furushima K, Miyajima M, Sakaguchi K. Central role of the proximal tubular α Klotho/FGF receptor complex in FGF23-regulated phosphate and vitamin D metabolism. *Sci Rep*. 2018 my. 2;8(1):6917. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25087-3>
- [29] Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 oct.;99(10):3570-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1414>
- [30] Rosário PW. Primary Hyperparathyroidism with normal calcium and PTH. *World J Surg*. 2017 jun.;41(6):1649-50. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3888-8>

- [31] Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012 jun.;166(6):1093-100. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0032>
- [32] Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, *et al.* Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 jul.;94(7):2306-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2006>
- [33] Diniz ET, Bandeira F, Lins OG, Cavalcanti ÉN, de Arruda TM, Januário AM, *et al.* Primary hyperparathyroidism is associated with subclinical peripheral neural alterations. *Endocr Pract.* 2013 mzo.-abr.;19(2):219-25. <https://doi.org/10.4158/EP12207.OR>
- [34] Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA.* 1980 en. 18;243(3):246-7. <https://doi.org/10.1001/jama.243.3.246>
- [35] D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem.* 2003 dic.;49(12):2037-44. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021592>
- [36] Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, *et al.* Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ag.;92(8):3114-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>
- [37] Lundstam K, Heck A, Godang K, Mollerup C, Baranowski M, Pernow Y, *et al.* Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res.* 2017 sept.;32(9):1907-14. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3177>
- [38] Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery.* 2007 dic.;142(6):887-99. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.003>
- [39] Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, *et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 oct. 1;151(10):959-68. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>