

CASO CLÍNICO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON TUMOR PARDO MIMETIZANDO ENFERMEDAD ÓSEA MALIGNA.

Yorly Guerrero¹, Lilia Uzcátegui¹, Pierina Petrosino², Clory Uzcatégui³, José Luis Valderrama⁴, Demian Spinetti⁴.

¹Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

²Anatomía Patológica, Centro Clínico Marcial Ríos, Mérida, Venezuela. ³ Unidad de Ecografía Clínica Mérida, Venezuela.

⁴Cirugía Oncológica IAHULA, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 191-199

RESUMEN

Objetivo: Los tumores pardos son una manifestación infrecuente del hiperparatiroidismo primario (HPTP). Se presenta la evaluación diagnóstica en una paciente con lesión ósea e imágenes osteolíticas extensas que confunden y orientan a tumor óseo metastásico.

Caso clínico: Paciente femenina de 49 años de edad, con dolor lumbosacro irradiado a cresta ilíaca izquierda y limitación para la marcha de dos años de evolución, con episodios de pancreatitis aguda e hipertrigliceridemia; en el último episodio se le realiza TAC abdomino-pélvica, con hallazgo incidental de lesión sacro ilíaca izquierda, que sugiere tumor óseo; se realizan estudios de extensión en pesquisa de metástasis. La biopsia ósea muestra células gigantes con proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo, sugestivo de tumor de células gigantes, el USG tiroideo muestra imagen hipoecoica, hipervascularizada, USG renal con nefrolitiasis renal. Laboratorio: PTH 1250 pg/mL y otra en 986,7 pg/mL. Calcio 9,8 mg/mL, Fosfatasa alcalina 570 U/L, Marcadores tumorales negativos. La Rx de cráneo muestra imágenes líticas en región frontal en "sal y pimienta". DXA: osteoporosis cortical, T-score antebrazo izquierdo -3,1. TAC de cadera: lesión osteolítica expansiva con irrupción de la cortical, de 7 x 3,5 cm en cresta ilíaca izquierda y múltiples imágenes osteolíticas sacroilíacas y vertebrales (L4-L5). El CT-PET con áreas múltiples de hipercaptación que sugieren infiltración ósea por enfermedad metastásica, sin captación en cuello. Se realiza Gammagrama ^{99m}Tc-MIBI que revela imagen sugestiva de adenoma de paratiroides en el lóbulo izquierdo. Se realiza extirpación del mismo.

Conclusiones: Las lesiones óseas múltiples son enfocadas en el contexto metastásico y pueden confundir el diagnóstico de HPTP. Los tumores pardos son causa potencial de falsos positivos con CT/PET en la evaluación de pacientes con tumor primario desconocido o metástasis esqueléticas. Análisis básicos de metabolismo cálcico y gammagrama paratiroideo con ^{99m}Tc-MIBI, son herramientas diagnósticas en estos pacientes.

Palabras clave: neoplasia ósea, tumor pardo, adenoma de paratiroides, enfermedad metabólica ósea.

ABSTRACT

Objective: Brown tumors are an uncommon manifestation of Primary Hyperparathyroidism (PHPT). We provide diagnostic evaluation in a patient with bone lesion and extensive osteolytic images that suggesting metastatic bone tumor.

Case report: Female patient 49 years old with lumbosacral pain radiating to the left iliac crest and walking limitation of two years of evolution with episodes of acute pancreatitis and hypertriglyceridemia; in the last episode, abdominal and pelvic CT images were performed, with incidental finding of left sacroiliac bone lesion, that suggests a bone tumor. Extension studies on screening for metastases were performed. Bone biopsy showed giant cells with fibroblastic proliferation and reactive bone formation, suggestive of giant cell tumors; thyroid USG showed hypoechoic image, hypervascularized; renal USG showed nephrolithiasis. Laboratory: PTH 1250 pg/mL and another at 986.7 pg/mL, calcium 9.8 mg/mL, alkaline phosphatase 570 U/L and tumor markers negatives. X ray of skull showed multiple lytic lesions in the frontal region, like "salt and pepper". DXA: cortical osteoporosis, with a left forearm T-score of -3.1. Computed tomographic of pelvis showed expansive osteolytic lesion with cortical irruption of 7 cm x 3.5 cm in the left iliac crest and multiple osteolytic vertebral and sacroiliac images (L4-L5). The CT-PET showed multiple areas of increased uptake suggesting infiltration by metastatic bone disease, no neck pickup. A ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy revealed an image suggestive of parathyroid adenoma

Artículo recibido en: Mayo 2014. Aceptado para publicación en: Junio 2014.

Dirigir correspondencia a: Yorly Guerrero; Email: yorlyg@gmail.com

in the left lobe, which is excised.

Conclusion: Multiple bone lesions are focused as metastasis and may confuse the diagnosis of PHPT. Brown tumors are potential causes of false positives with CT / PET in the evaluation of patients with unknown primary tumor or skeletal metastases. Basic analysis of calcium metabolism and parathyroid scintigraphy ^{99m}Tc .MIBI are diagnostic tools in these patients.

Key words: bone tumor, brown tumor, parathyroid adenoma, metabolic bone disease.

INTRODUCCIÓN: El hiperparatiroidismo es la causa más común de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios¹. Es un trastorno generalizado del metabolismo óseo producido por un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que cursa con aumento de la reabsorción renal de calcio, y así mismo disminución de la excreción de este electrolito, lo que se traduce en hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperfosfaturia e incremento en la síntesis de vitamina D. La causa del hiperparatiroidismo puede ser primaria, secundaria o terciaria de acuerdo a la localización de la lesión que provoque la hipersecreción de la PTH. Dentro de las posibles etiologías que generan un hiperparatiroidismo primario se encuentran el adenoma solitario, la hiperplasia de paratiroides y el carcinoma de paratiroides. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) tiene una incidencia de 1% en la población adulta en general, y del 2% en los pacientes mayores de 55 años, de predominio en el sexo femenino^{2,3}. En el hueso, la PTH tiene efectos tanto anabólicos como catabólicos; la secreción pulsátil de PTH incrementa la formación ósea, mientras que altas dosis continuas incrementan la resorción ósea, lo cual predispone a osteoporosis de predominio cortical⁴.

El HPTP es una enfermedad cuya forma de presentación, diagnóstico y recomendaciones de tratamiento se han modificado de forma importante en los últimos años. Con la aparición de los autoanalizadores y la determinación sistemática de la calcemia, han desaparecido las formas de presentación clásicas con afección ósea y renal, y se detectan más en el estudio de individuos con osteoporosis o nefrolitiasis. Sin embargo, en raras ocasiones el diagnóstico puede hacerse en etapas avanzadas con la aparición de lesiones focales, conocidas como

tumores pardos (TP) que son la lesión clásica de la osteítis fibrosa quística generalizada o enfermedad de Von Recklinghausen del hueso, no son verdaderos tumores sino lesiones benignas histológicamente, pero se originan del exceso de actividad osteoclástica producto de la hipersecreción de PTH debido a un hiperparatiroidismo primario o secundario⁵. Son tumores altamente vascularizados, siendo lesiones óseas líticas por lo general multiloculares, bien delimitadas y con adelgazamiento de las corticales óseas que representan un proceso celular de reparación mediado por células gigantes. En estos casos es importante el diagnóstico diferencial con otras lesiones de células gigantes. Pueden cursar con edema, fracturas patológicas y dolor óseo en el sistema esquelético. Si los tumores pardos son prominentes en el HPTP, la anormalidad del esqueleto puede ser diagnosticada como metástasis óseas múltiples o tumor óseo primario⁶. Los tumores pardos son lesiones óseas benignas, pero localmente destructivas, cuyo diagnóstico diferencial con metástasis u otros tipos de tumores primarios puede ser complicado. Desde el punto de vista microscópico son diagnóstico diferenciales el granuloma reparativo de células gigantes, el tumor de células gigantes, la displasia fibrosa y el quiste óseo aneurismático.

El presente caso ilustra el hallazgo de una paciente con un tumor pardo en el contexto de un HPTP, que muestra alta acumulación de FDG en la PET/ CT. Estos tumores pueden dar resultados falsos positivos en la evaluación de un paciente para la localización de un tumor primario desconocido, y confundir y retrasar el diagnóstico de HPTP.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 49

años de edad, quien inicia enfermedad actual con dolor lumbosacro irradiado a cresta ilíaca izquierda y limitación para la marcha de dos años de evolución, concomitantemente dos episodios de pancreatitis aguda e hipertrigliceridemia. Al examen físico Peso 73,7 Kg, Talla 1,54 m, IMC 31,04 Kg/m², Cintura 90 cm, TA 120/70 mm Hg, FC 78 x'. Se evidencia tumoración palpable en el lóbulo izquierdo de tiroides. Dolor en cadera izquierda, sin edema, ni cambios flogóticos, pero limitación para la marcha. En el último episodio de pancreatitis se realiza una tomografía axial computarizada abdominal y pélvica que muestra en cadera izquierda, lesión osteolítica expansiva con irrupción de la cortical de 7 x 3,5 cm de tamaño en cresta ilíaca, a la altura de la articulación sacroilíaca que sugiere tumor óseo y cambios óseos degenerativos leves. Lesiones múltiples a nivel de huesos ilíacos, sacro y segmento proximal del fémur y artrosis sacroilíaca bilateral a predominio

derecho. La TAC lumbosacra con contraste, evidencia pinzamiento posterior L5-S1 y múltiples imágenes osteolíticas en sacroilíacas y vertebrales (L4-L5). Posteriormente se solicita una resonancia magnética nuclear (RMN) sin contraste de pelvis, en la que se reporta lesión ocupante de espacio a nivel de hueso ilíaco izquierdo que se extiende hasta el borde articular sacroilíaco de comportamiento heterogéneo en T2, pero homogéneo e isoíntenso en T1, de bordes hipointensos esclerosados que mide AP 6,3 cm x T 2,9 cm x L 6,5 cm (ver Fig 1). Es destacable mencionar que en los exámenes de laboratorio las inmunoglobulinas estaban dentro de los parámetros normales, al igual que los marcadores tumorales y la proteína de Bence Jones, con hallazgo de hipercalcemia, e hiperfosfatemia; solo en la evaluación endocrina se solicita la PTH cuyos resultados muestran altos niveles (descritos en la Tabla 1).

Tabla I. Datos de laboratorio al ingreso.

QUÍMICA SANGUÍNEA		HORMONAS		MARCADORES TUMORALES		VALORES URINARIOS	
Glicemia	77 mg/dl	TSH	2,39 UI/ml	Ca 125:	3,50 UI/ml		
Creatinina	1,5 mg/ml	T4L	1,43 ng/ml	Ca 19-9:	9,34 UI/ml	Creatinina urinaria	0,80 mg/dl
TGO	20 UI/ml	T3L	3,8 pg/ml	Ca 15-3:	3,98 UI/ml	Calciuria/24h	287 mg
TGP	29 UI/ml	PTH	1250 pg/ml			Fosfuria/24h	0,55 gr
		PTH	986,7 pg/ml				
GGTP	33 UI/L	PRL	8,44 ng/dl	AFP:	1,68 UI/ml		
Proteínas Totales	6,6 mg/dl			CAE	0,50 mcg/L		
Albúmina	3,53 mg/dl			Proteínas de Bence Jones			
				Negativo			
Amilasa	29 UI/L						
Calcio	9,8 mg/m						
Calcio	11,3 mg/dl						
Fósforo	3,98 mg/dl						
Magnesio	1,51 mg/dl						
LDH	289 UI/L						
Fosfatasa alcalina	570 UI/L						
	473 UI/L						
Sodio	145 mEq/L						
Potasio	4,9 mEq/L						

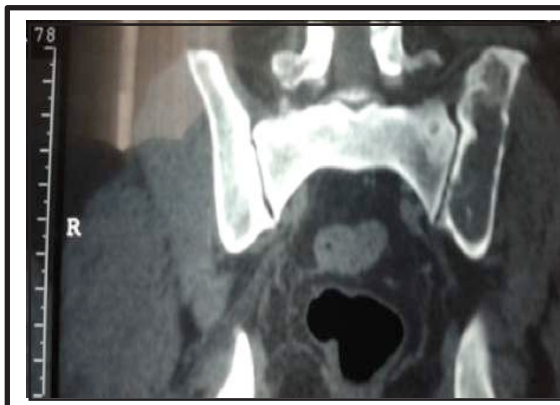


Fig. 1: RMN de pelvis: se aprecia lesión a nivel de hueso ilíaco izquierdo que se extiende hasta el borde articular sacroilíaco, de comportamiento heterogéneo en T2, pero homogéneo e isointenso en T1, de bordes hipointensos esclerosados que mide AP 6,3 cm x T 2,9 cm x L 6,5 cm.

Se solicitan estudios de extensión para descartar de Mieloma Múltiple (MM) o Metástasis (MT), solicitando valoración por Traumatología para realizar biopsia percutánea de lesión del ilíaco izquierdo, con hallazgo de células gigantes con

proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo, sugestivo de tumor de células gigantes, no se observa actividad mitótica ni pleomorfismo nuclear significativo, sin células epiteliales fibroblásticas (Fig 2).

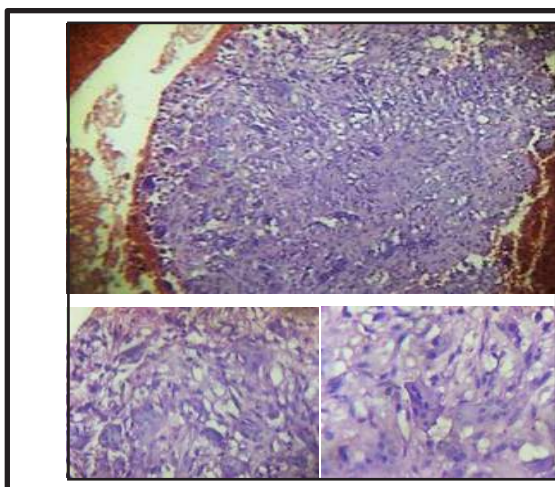


Fig. 2: Biopsia de lesión de cresta ilíaca izquierda muestra hallazgos histológicos del tumor. Muestra células gigantes (con células gigantes multinucleadas) con proliferación fibroblástica y formación de hueso reactivo.

Médula ósea con panhiperplasia. La multiplicidad de las lesiones plantea diagnóstico diferencial con una lesión de células gigantes relacionadas con hiperparatiroidismo Vs tumor de células gigantes. En vista del tumor óseo se decide solicitar estudio de CT-PET con 18-FDG en búsqueda de lesiones metastásicas, apoyados en las imágenes descritas por tomografía; el estudio muestra áreas de hipercaptación múltiple en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, apófisis espinosa de columna torácica más acentuada en T3, ilíacos bilaterales, acetábulo izquierdo, isquion izquierdo, pubis derecho y fémures que sugieren infiltración ósea, enfermedad metastásica, sin captación en cuello (Fig 3,4). Se solicita valoración por endocrinología que ante

el hallazgo clínico y de estudios de extensión por lesión esquelética y la presencia de LOE cervical palpable en el lóbulo izquierdo tiroideo, solicita ecosonograma cervical (USG) que revela en glándula tiroides: Lóbulo Derecho de 7,29 ml de volumen y Lóbulo Izquierdo de 12,0 ml, con imagen hipoecóica, hipervascularizada al doppler, volumen de 4,4 mL que pareciera corresponder a glándula paratiroides (Fig 5A). Se realiza PAAF de paratiroides, dirigida por US informando negativo para neoplasia. El USG renal muestra nefrolitiasis. Se realiza Rx de cráneo evidenciando imágenes líticas en región frontal, en “sal y pimienta”. El estudio fosfocálcico revela PTH elevada, hiperfosfatemia e hipercalcemia. Adicionalmente se le realiza densitometría ósea

(DXA) con hallazgo de osteoporosis cortical (Tabla 2). La gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc MIBI reveló imagen compatible con adenoma de paratiroides (zona focal de intensa actividad que

se relaciona con lóbulo izquierdo en su aspecto medio e interno, compatible con hiperplasia o adenoma paratiroideo) en el lóbulo izquierdo (Fig 6).

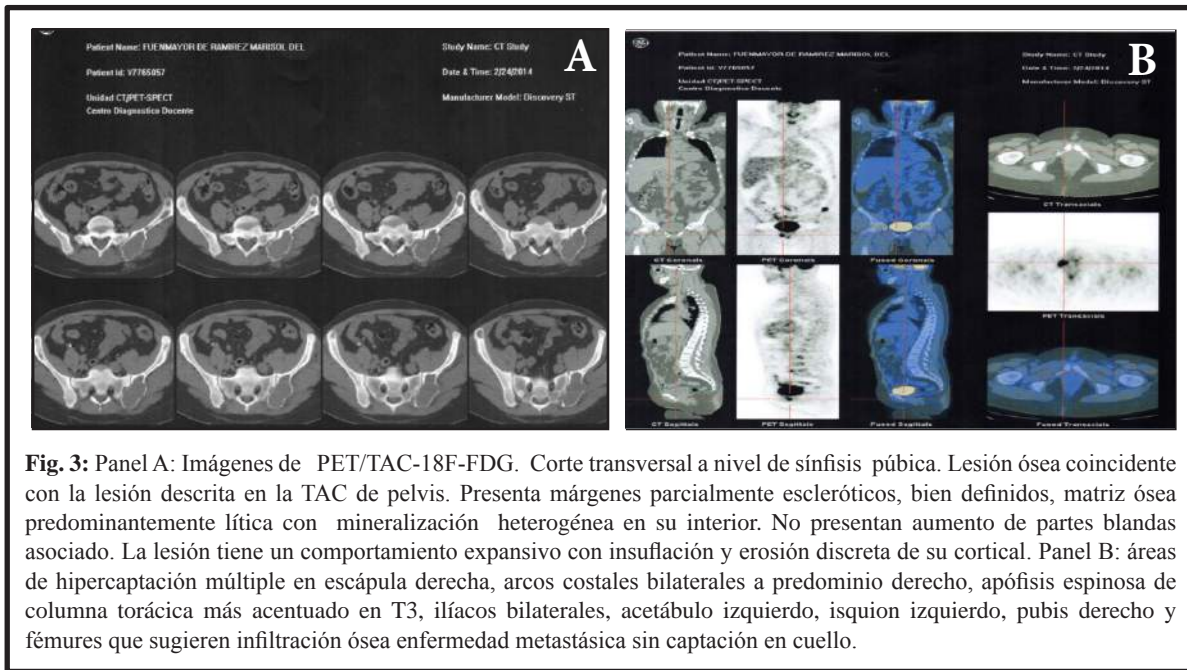


Fig. 3: Panel A: Imágenes de PET/TAC-18F-FDG. Corte transversal a nivel de sínfisis púbica. Lesión ósea coincidente con la lesión descrita en la TAC de pelvis. Presenta márgenes parcialmente escleróticos, bien definidos, matriz ósea predominantemente lítica con mineralización heterogénea en su interior. No presentan aumento de partes blandas asociado. La lesión tiene un comportamiento expansivo con insuflación y erosión discreta de su cortical. Panel B: áreas de hipercaptación múltiple en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, apófisis espinosa de columna torácica más acentuada en T3, ilíacos bilaterales, acetábulo izquierdo, isquion izquierdo, pubis derecho y fémures que sugieren infiltración ósea enfermedad metastásica sin captación en cuello.

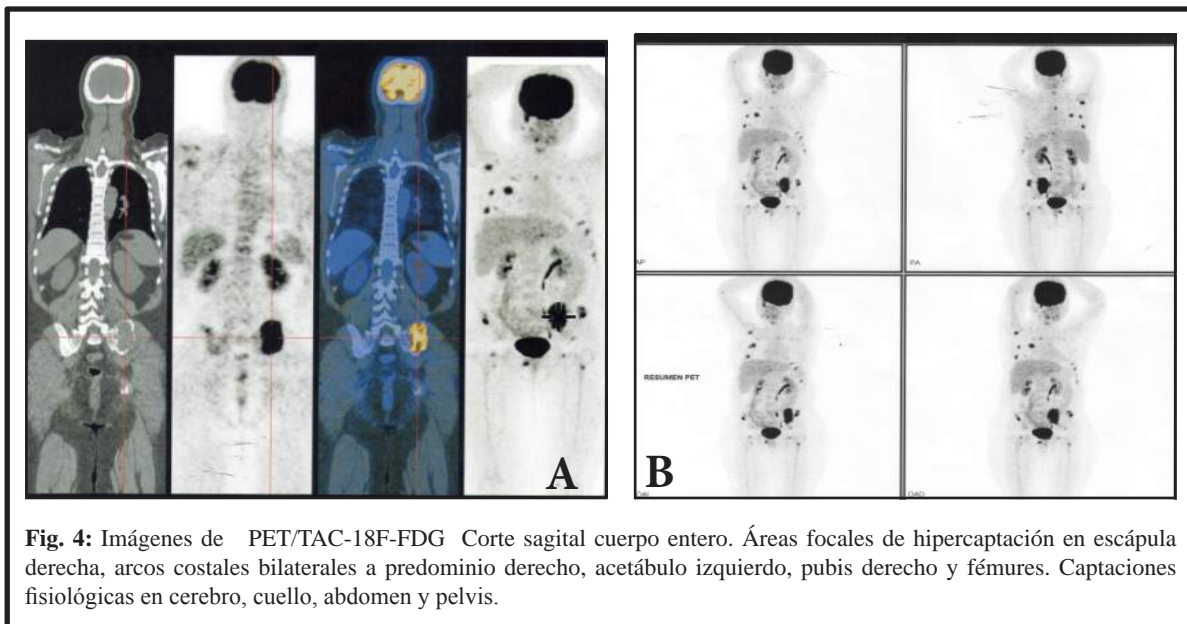
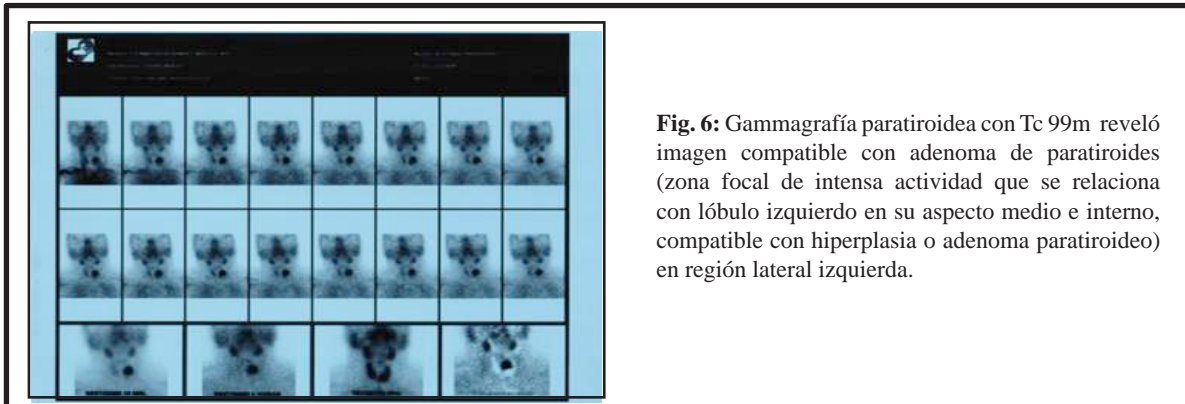
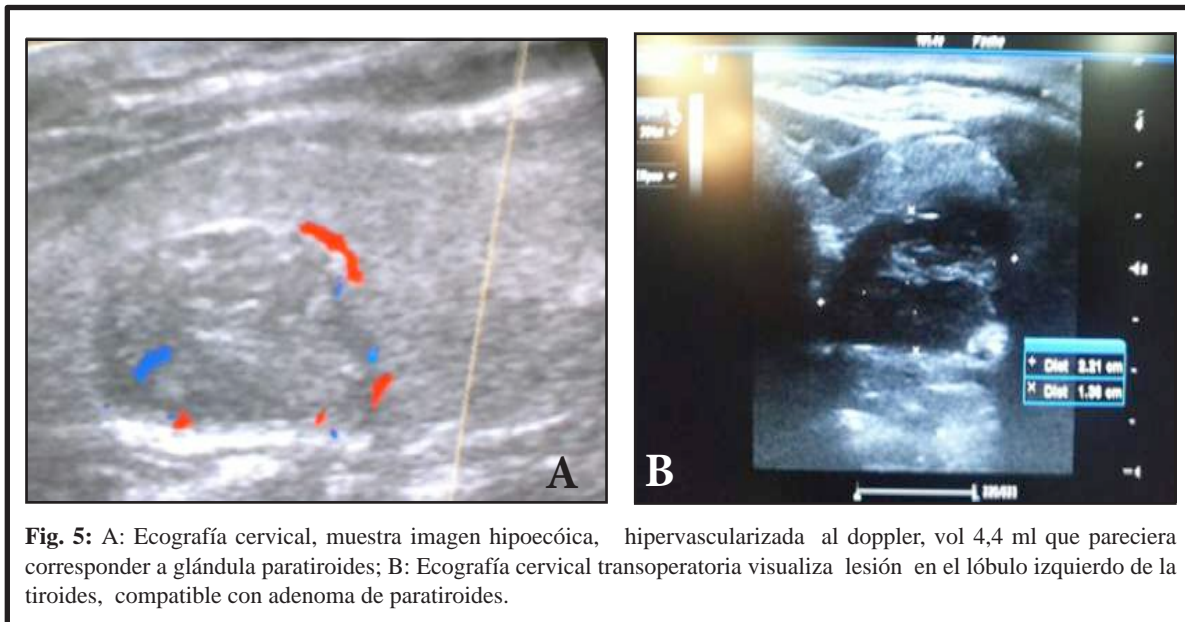


Fig. 4: Imágenes de PET/TAC-18F-FDG Corte sagital cuerpo entero. Áreas focales de hipercaptación en escápula derecha, arcos costales bilaterales a predominio derecho, acetábulo izquierdo, pubis derecho y fémures. Captaciones fisiológicas en cerebro, cuello, abdomen y pelvis.

Tabla II. Datos de la Densitometría ósea (DXA).

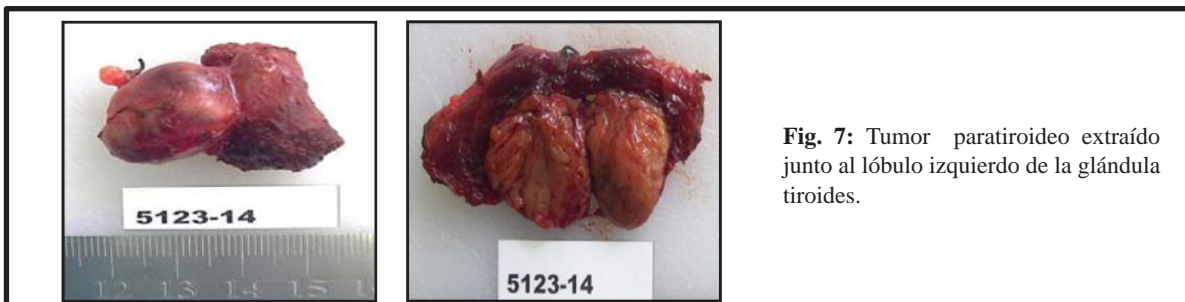
	Tscore	CMO (g/cm ²)
Columna lumbar	0,7	0,970
Fémur	-0,9	0,749
Cuerpo total	-1,7	0,956
Antebrazo izquierdo	-3,1	0,404



La paciente es referida a cirujano oncológico, se realiza la cervicotomía exploradora realizando ultrasonido transoperatorio, localizando lesión compatible con adenoma paratiroideo ubicado en lóbulo izquierdo de la glándula tiroides (Fig 5B), con toma de muestra sérica de PTH basal con valor de 1204 pg/mL y calcio sérico de 11,03 mg/dL; 20 minutos posterior a la exéresis del tumor la determinación de PTH intraoperatoria fue de 132 pg/mL y de calcio 9,0 mg/mL, siendo

éste un marcador clave cuando se realiza un buen manejo quirúrgico. Durante el postoperatorio se cumple infusión con gluconato de calcio al 10%, para prevención de síndrome de hueso hambriento; la paciente egresa al segundo día con suplementación de calcio y calcitriol.

El estudio histopatológico reportó Adenoma de Glándula Paratiroides (ver Fig 7 macro y Fig. 8 micro).



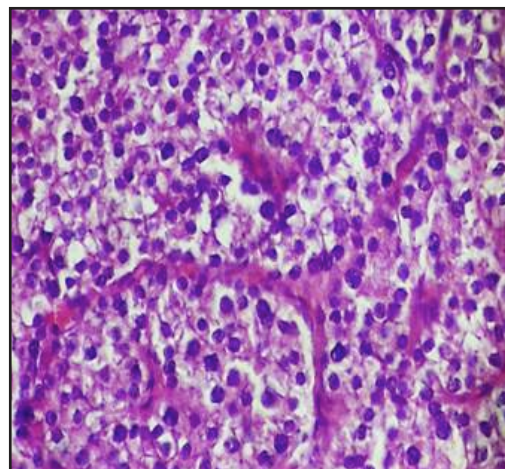
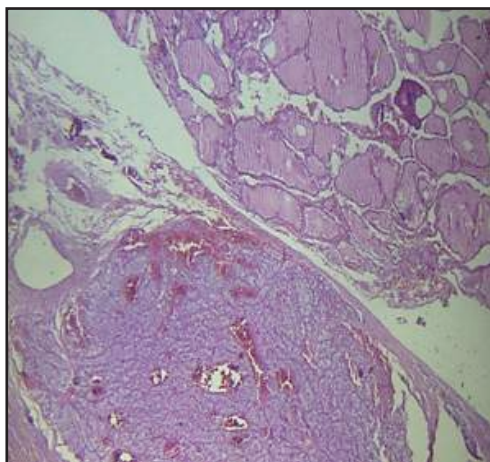


Fig. 8: Se observan células poliédricas, con abundante citoplasma eosinófilo, con núcleos de contornos regulares (células principales), dispuestas en masas sólidas y separadas en grandes lóbulos por delicados tabiques de tejido fibroconectivo (neoplasia benigna epitelial: Adenoma de paratiroides).

DISCUSIÓN:

Las metástasis esqueléticas aisladas de origen desconocido son relativamente raras. Alrededor del 90% de los pacientes con MTs óseas se presentan con lesiones múltiples y la probabilidad de ser metastásicas aumenta en relación con el número de focos encontrados por estudios de imágenes. Sin embargo, lesiones benignas múltiples pueden simular un cáncer y ser un verdadero reto para el clínico en el diagnóstico diferencial, lo que hace prudente investigar las causas benignas en pacientes con o sin cáncer establecido. Se presenta el caso de una paciente con múltiples lesiones líticas en estudios imagenológicos, hipercalcemia, y pancreatitis recurrente que condujo a la búsqueda etiológica de origen metastásico en el contexto de un tumor oculto.

El hiperparatiroidismo produce trastornos del metabolismo óseo como osteopenia, osteoporosis y en ocasiones tumores pardos. La incidencia de las lesiones óseas en el entorno del hiperparatiroidismo ha disminuido desde el 80% hasta el 15% en nuestros días, disminución que es atribuible al mejor control de la hipercalcemia en pacientes asintomáticos y a la generalización de los estudios bioquímicos. Los tumores pardos son lesiones óseas benignas, pero localmente destructivas, cuyo diagnóstico diferencial con MTs u otro tipo

de tumores primarios, puede ser complicado. Los tumores pardos, inicialmente pueden manifestarse clínicamente por crecimiento lento, masas dolorosas, debilidad y artralgias, similar a la presentación en nuestra paciente. Con mayor frecuencia se han visto asociados a HPTP en aproximadamente un 3% de los casos, en comparación con su asociación con el hiperparatiroidismo secundario que sólo se presenta en un 1,5-1,7% de los casos. Suelen aparecer en la quinta y sexta década de la vida, siendo las mujeres las más frecuentemente afectadas⁷.

El tumor pardo puede ser visto en todo el sistema esquelético, pero preferentemente se encuentra en los metacarpianos, falanges, mandíbula, cráneo, pelvis, clavícula, costillas, fémur, columna vertebral, y rara vez en el seno esfenoidal. Las anomalías del esqueleto pueden ser diagnosticadas como metástasis óseas múltiples o primarias de tumor óseo, ya que las MTs óseas del cáncer también se caracterizan por múltiples lesiones focales en localizaciones similares en la gammagrafía ósea. El 80% de los tumores pardos surgen como complicación del adenoma de paratiroides, como en nuestro caso, y de los restantes el 50% se debe a hiperplasia paratiroidea.

Actualmente los tumores pardos son un fenómeno clínico raro en los países desarrollados como

resultado de la mejora de las técnicas analíticas para el diagnóstico de hiperparatiroidismo, que se realiza en una fase asintomática de la enfermedad, aunque aún existe la posibilidad de encontrar pacientes con lesiones óseas avanzadas, por lo que lesiones múltiples benignas constituyen un verdadero reto en el diagnóstico diferencial con cáncer, como ocurrió en nuestra paciente.

La técnica habitual para la detección de patología paratiroidea es la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi. Presenta una sensibilidad del 85–100% en adenomas y una especificidad cercana al 100% si no existe patología tiroidea concomitante⁹⁻¹². No existen muchos trabajos que traten sobre la utilidad de la PET/TAC-18F-FDG en la patología tumoral paratiroidea, aunque parece que la combinación de ambas técnicas (PET/TAC-18F-FDG y ^{99m}Tc -sestamibi) tiene una sensibilidad del 80–90%^{9,11}.

La CT/PET- FDG se ha utilizado comúnmente para distinguir lesiones malignas de las lesiones benignas. Por otro lado, en el estudio inicial de nuestro paciente, la CT/PET-18F-FDG no permitió realizar el diagnóstico diferencial entre metástasis óseas y tumores pardos, ya que ambas lesiones pueden presentar una alta afinidad por la 18F-FDG. Se describe que en pacientes con niveles de calcio y PTH muy elevados, nefrolitiasis y presencia de múltiples lesiones destructivas esqueléticas⁸, el CT/PET con 18F-FDG arroja falsos positivos debido a la hipercaptación de este radionúclido por los macrófagos que se encuentran en estas lesiones, así como por los acúmulos de hemosiderina que le dan el nombre característico a dichos tumores⁹⁻¹². El mecanismo sugerido involucra el metabolismo de la glucosa intracelular en los macrófagos, que puede desempeñar un papel para la captación elevada de FDG en estos tumores¹³.

La mayoría de los falsos negativos en el ^{99m}Tc -sestamibi están en relación con el tamaño tumoral, de forma que pequeñas lesiones (menos de 300 g) pueden pasar desapercibidas, sin embargo, puede suceder que tumores de gran tamaño tampoco se detecten por la ^{99m}Tc -sestamibi (en nuestro caso el tumor medía 3,5×2,8×2 cm). No-

sotros logramos el diagnóstico mediante la gammagrafía mostrando el área hipercaptante en el lóbulo izquierdo (zona focal de intensa actividad que se relaciona con lóbulo izquierdo en su aspecto medio e interno, compatible con hiperplasia o adenoma) correspondiente al adenoma de paratiroides. El diagnóstico de tumores pardos debe ser considerado en pacientes con niveles elevados de calcio, de fosfatasa alcalina y de PTH, que presentan múltiples lesiones óseas destructivas que están imitando lesiones óseas metastásicas en las imágenes de TC/PET, donde el gammagrama ^{99m}Tc -sestamibi, sigue siendo el método ideal para el diagnóstico.

El tratamiento de estos tumores consiste en la corrección de la causa del hiperparatiroidismo. Así, la mayoría de los tumores involucionan, aunque en un tiempo variable que va de 6 meses a 5 años. Se piensa que el factor que más influye en esta evolución es la edad del paciente, con tiempos menores en los pacientes más jóvenes.

El tratamiento de nuestra paciente fue la cirugía, se resecó el adenoma de paratiroides izquierdo; esta descrito que el tratamiento del HPTP puede ser suficiente para generar la mineralización e incluso la desaparición de los tumores pardos. En los casos de tumores persistentes o de formas rápidamente progresivas podrían requerirse extirpación o curetaje del tumor pardo. Por otra parte, la severidad de la alteración de la masa ósea impone el manejo con bifosfonatos, calcio y vitamina D.

CONCLUSIÓN:

Aunque es raro en la actualidad que el HPTP cause tumor pardo como primera manifestación, es una importante entidad en el diagnóstico diferencial en pacientes que se presentan con múltiples lesiones óseas, enfocadas en el contexto metastásico. Los tumores pardos son causa potencial de falsos positivos con CT/PET en la evaluación de pacientes con tumor primario desconocido o MTS esqueléticas, donde análisis básicos de metabolismo fosfo-cálcico y gammagrama paratiroideo con ^{99m}Tc -sestamibi son las herramientas diagnósticas en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hatfield E, Turner J. Hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism. *Medicine*. 2005; 33:52–54.
2. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49–54.
3. Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J* 2008;12: 32–37.
4. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs* 2006; 66: 2189–2211.
5. Tan G, Shiran M, Swaminathan M, Phang K, Rohaizak M. Large retrosternal parathyroid carcinoma with primary hyperparathyroidism. *Asian J Surg* 2007; 30: 286-289.
6. Hsu CH, Liew PL, Wang W, Leung TK, Yang KM. Enhanced FDG uptake in brown tumors mimics multiple skeletal metastases in a patient with primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 2008; 49: 949- 950.
7. Nassar GM, Ayus JC. Images in clinical medicine. Brown tumor in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1652.
8. Miyakoshi M, Kamoi K, Takano T, Nishihara M, Kawashima T, Sudo N, Togashi K, Emura I, Williams D. Multiple Brown tumors in primary hyperparathyroidism caused by an adenoma mimicking metastatic bone disease with false positive results on computed tomography and Tc-99m Sestamibi imaging: MR findings. *Endocr J* 2007; 54: 205-210.
9. Su WA, Chen CF, Huang CK, Chen PC, Chen WM, Chen TH. Primary hyperparathyroidism with brown tumor mimicking metastatic bone malignancy. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 177-180.
10. Ullah E, Ahmad M, Asmat Ali S, Redhu N. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 1040-1042.
11. Seki K, Hashimoto K, Hisada T, Maeda M, Satoh T, Uehara Y, Matsumoto H, Oyama T, Yamada M, Mori M. A patient with classic severe primary hyperparathyroidism in whom both Tc-99m MIBI scintigraphy and FDG-PET failed to detect the parathyroid tumor. *Intern Med* 2004; 43: 816–823.
12. Sager S, Aliyev A, Halac M, Oztürk T. Positron emission tomography/computed tomography imaging of brown tumors mimicking multiple skeletal metastases in patient with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 850-852.
13. Meydan N, Barutca S, Guney E, Boylu S, Savk O, Culhaci N, Ayhan M. Brown tumors mimicking bone metastases. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 950-953.
14. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 639-47.