



REPORTE DE CASOS / *Case Report*

CRISIS HIPERCALCÉMICA, PRESENTACIÓN INUSUAL DE ADENOMA PARATIROIDEO: REPORTE DE 2 CASOS

Delia R. Martínez Turizo^{1*}, Enrique Armella², María Josefina Bomarito¹, Magdalena Rey¹, Juan Manuel Fernández Vila², María Josefina Pozzo¹, María Pía Lozano Bullrich¹

1. Servicio Endocrinología y Metabolismo. 2. Servicio Cirugía General, sector Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La crisis hipercalcémica (CH) es una emergencia endocrina inusual, definida por la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a disfunción renal, alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y del sensorio; también podría considerarse en pacientes con síntomas graves y calcemia menor. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas son las etiologías más comunes de la hipercalcemia (90% de los casos); sin embargo, rara vez el primero se presenta como CH. Debido a la alta mortalidad asociada a esta entidad, es de gran importancia establecer diagnóstico y tratamiento precoces.

Presentamos dos pacientes con crisis hipercalcémica como primera manifestación del HPTP, el 1.º con bloqueo auriculoventricular

(AV) completo y el 2.º con pancreatitis aguda. La anatomía patológica (AP) reveló adenoma oxifílico en ambos casos, que es una variante histológica poco frecuente y puede manifestarse clínicamente de forma grave.

Conclusiones: los adenomas paratiroides son causa poco frecuente de CH. Consideramos el tipo histológico observado (adenoma oxifílico) como probable factor condicionante. La pancreatitis y especialmente el bloqueo AV son manifestaciones poco frecuentes de la CH. Resaltamos la importancia de la determinación de los niveles de calcio dentro de la evaluación inicial de todo paciente con bloqueo AV.

Palabras clave: crisis hipercalcémica, hiperparatiroidismo primario, pancreatitis aguda, bloqueo auriculoventricular, adenoma oxifílico.

*E-mail: delia1612@hotmail.com

Abstract

HYPERCALCEMIC CRISIS, UNUSUAL PRESENTATION OF PARATHYROID ADENOMA

Hypercalcemic crisis (HC) is an unusual endocrine emergency, defined as the presence of serum calcium > 14 mg/dl related to kidney dysfunction, cardiovascular, gastrointestinal and sensory disturbances. It could also be considered in patients with severe symptoms and lower serum calcium levels. Primary hyperparathyroidism (PHPT) and malignant neoplasms are the most common hypercalcemia etiologies (90% of cases), nevertheless, the former hardly ever occurs as HC. Due to the high mortality associated with HC, it is crucial to establish early diagnosis and treatment.

We report two patients with HC as the first manifestation of PHPT; the former with atrioventricular (AV) block and the latter with acute pancreatitis. Pathology revealed oxyphilic adenoma in both cases, which is an infrequent histological variant that can have a severe clinical manifestation.

Conclusions: parathyroid adenomas are a rare cause of HC. We consider the histological type observed (oxyphilic adenoma) as a probable conditioning factor. Pancreatitis and especially AV block are rare manifestations of HC. We emphasize the importance of determining calcium levels in the initial evaluation of all patients with AV block.

Keywords: hypercalcemic crisis, primary hyperparathyroidism, acute pancreatitis, atrioventricular block, oxyphilic adenoma.

Introducción

La crisis hipercalcémica (CH) se define como la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a disfunción renal, alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y del sensorio; también podría considerarse en pacientes con síntomas graves y valores de calcemia menor. Si bien, el hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una de las etiologías más frecuentes de hipercalcemia, rara vez se presenta con CH (1,6-6,7%); sin embargo, en países como la India se han reportado frecuencias mayores (hasta 21%). Ante la presencia de CH se debe sospechar carcinoma, especialmente en pacientes con tumores de mayor tamaño y niveles marcadamente elevados de PTH.¹⁻³ Esta entidad implica una alta mortalidad, que alcanza 93% en reportes iniciales y, si bien ha disminuido en recientes revisiones tras la intervención quirúrgica, continúa siendo elevada (7-8%), por lo que exige diagnóstico y tratamiento precoces.²⁻⁴ El manejo habitual se

realiza con hidratación parenteral, calcitonina, bifosfonatos y hemodiálisis, la cual es una herramienta de gran valor para el mejor control de la calcemia, hasta la intervención quirúrgica recomendada en la misma internación. Los adenomas paratiroideos representan el 85% de los HPTP esporádicos. Histológicamente, la mayoría de ellos están compuestos por células principales. Presentamos dos pacientes con crisis hipercalcémica como manifestación inicial de HPTP, el primero con bloqueo auriculoventricular (AV) y el segundo con pancreatitis aguda. La anatomía patológica en ambos casos fue compatible con adenoma oxifílico, el cual es un tipo histológico infrecuente.

Caso 1: mujer de 75 años, con antecedentes de bocio multinodular e hipertensión arterial. Consultó a la guardia por mareos, náuseas, palpitaciones de 3 días de evolución y episodio sincopal en las 24 horas previas. Durante la evaluación presentó nuevo síncope,



con bloqueo AV completo y posterior asistolia, que requirió reanimación cardiopulmonar y colocación de marcapaso transitorio. Al examen físico: somnolencia, sin signos de insuficiencia cardíaca.

Laboratorio: calcemia: 24 mg/dl (VR: 8,8-10,2), fósforo: 4,2 mg/dl (VR: 2,7-4,5), fosfatasa alcalina: 115 UI/L (VR: 35-104 UI/L), albúmina: 4,8 mg/dl (VR:3,8-5), creatinina: 2,2 mg/dl (VR: 0,5-0,9), urea: 69 mg/dl (VR: 17-48) y PTH: 2740 pg/ml (VR: 15-65 pg/ml). Angiotomografía de tórax sin tromboembolismo pulmonar.

Ante el diagnóstico de CH secundaria a HPTP, se inicia hidratación con solución salina 0,9% y calcitonina 100 UI por vía subcutánea cada 8 horas.

La ecografía de cuello informó bocio multinodular, con nódulo dominante en lóbulo derecho con extensión endotorácica (42x34x26 mm), sin visualizar paratiroides, y el centellograma paratiroideo con Tc-99 sestamibi (99mTc-MIBI) intensa captación en región inferior derecha (Figura 1).

Durante el procedimiento quirúrgico realizado a las 12 horas del diagnóstico, se halló nódulo de 4 cm y se realizó hemitiroidectomía

con sospecha de paratiroides intratiroidea, dado que en el lado homolateral solo se visualizó una paratiroides normal similar a las contralaterales. La patología intraoperatoria informó tumor de 20 g con necrosis, compatible con tejido paratiroideo; sin embargo, las PTH intraoperatoria y posoperatoria no presentaron descenso (> 1050 pg/ml). La persistencia de hipercalcemia motivó la indicación de terapia dialítica, con administración de ácido ibandrónico intravenoso (IV) intradiálisis con descenso de calcemia (13,8 mg/dl). En busca de patología ectópica se revisó la angiotomografía, identificándose imagen nodular retroesofágica de aproximadamente 36 mm (Figura 2). Se reoperó a las 48 horas, con descenso de PTH (668 pg/ml y 131 pg/ml previa y posterior a la escisión, respectivamente). La AP en la primera cirugía fue compatible con hiperplasia adenomatosa tiroidea y, en la segunda, con adenoma paratiroideo oxifílico de 3,5 cm y 3295 mg (Figura 3) La paciente evolucionó con resolución del bloqueo AV y con hipoparatiroidismo transitorio. Al año de la cirugía mantiene niveles de calcemia y PTH normales.

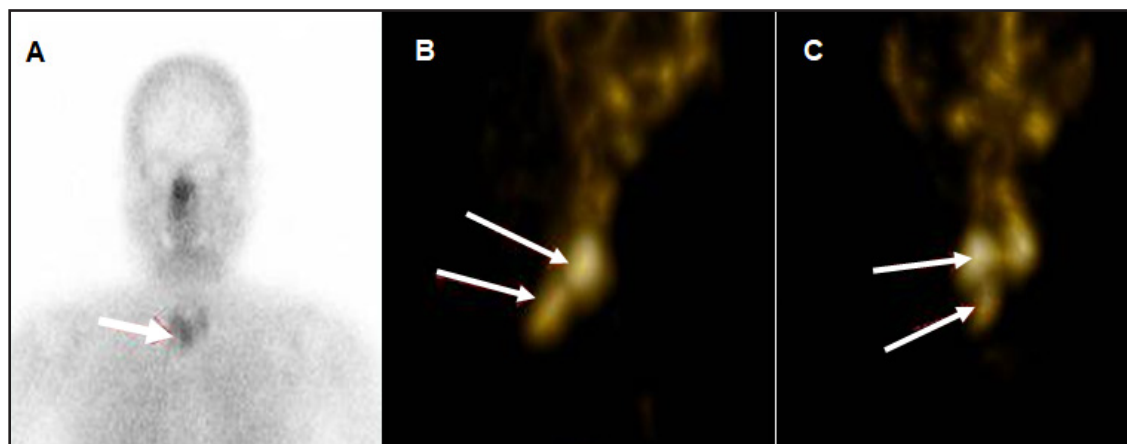


Figura 1. Caso 1: centellograma paratiroideo con 99m Tc-MIBI: captación en región inferior derecha (A) y SPECT: hipercaptación de probable origen paratiroideo inferior derecho (B y C).

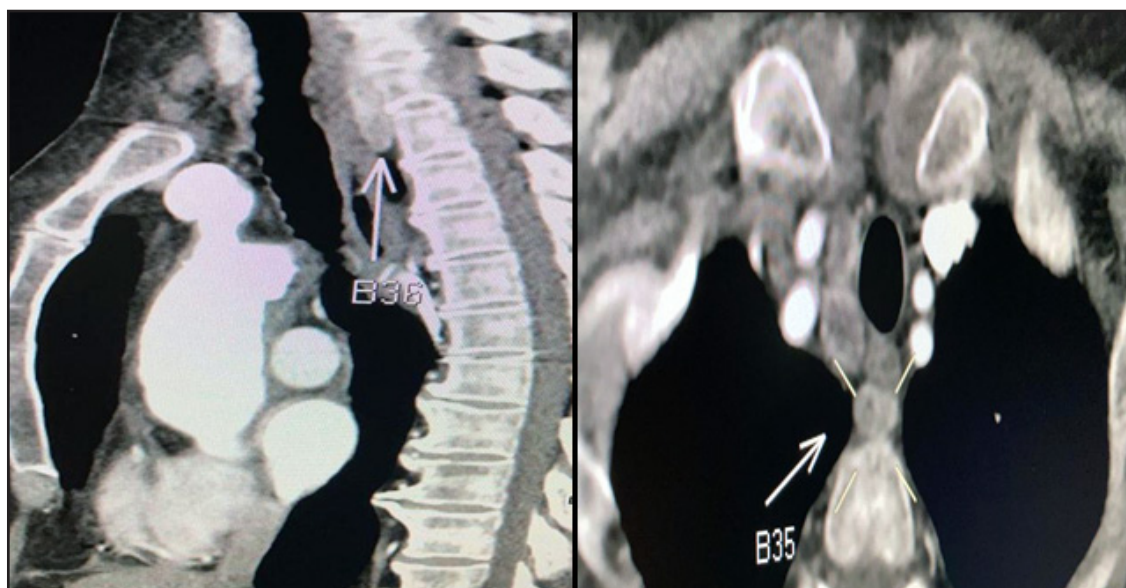


Figura 2. Caso 1: angiotomografía de tórax con contraste IV: corte sagital (A) y corte axial (B). En topografía prevertebral, imagen nodular hipervascularizada a nivel de C7, T1 y T2 de aproximadamente 36 mm en su diámetro máximo (craneocaudal).

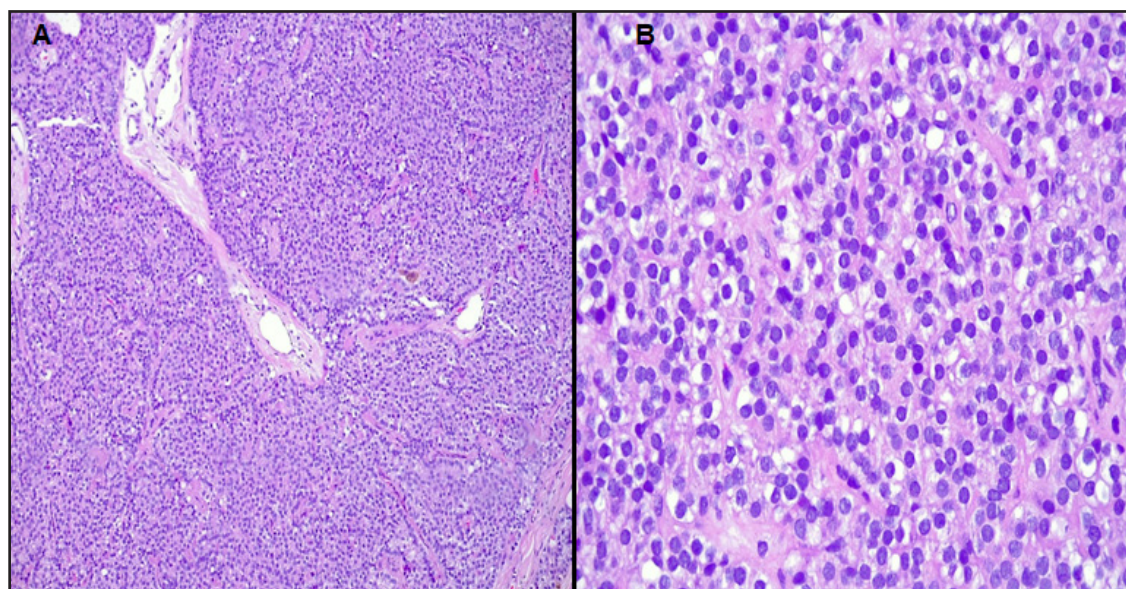


Figura 3. Caso 1: Anatomía patológica (microscopia, tinción hematoxilina eosina): se observa proliferación celular de células oxifilas predominante (> 90%) de disposición sólida y microfolicular (A) y, con mayor aumento, se muestra la clásica apariencia de células con abundante citoplasma eosinófilo granular y núcleos redondeados con cromatina gruesa y nucléolo prominente (B).



Caso 2: varón de 78 años, que consultó por traumatismo craneoencefálico sin pérdida del conocimiento, secundario a caída de su altura. Al examen físico: lúcido, normotenso. Se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro sin lesiones parenquimatosas. A las 24 horas de su ingreso presentó dolor abdominal difuso y deterioro del sensorio. Laboratorio: creatinina: 2,21 mg/dl (VR: 0,7-1,2) urea: 115 mg/dl (VR: 17-48), amilasa: 1794 UI/L (VR: 28-100), lipasa: 890 UI/L (VR: 8-57), albúmina: 3,7 mg/dl (VR: 3,8-5), calcemia: 16,1 mg/dl (VR: 8,8-10,2), fósforo: 3,8 mg/dl (VR: 2,7-4,5), fosfatasa alcalina: 89 UI/L (VR: 40-129), PTH: 801 pg/ml (VR: 15-65). TC de cerebro, sin cambios a la previa y TC de abdomen con páncreas aumentado de tamaño en forma difusa asociado a alteración de planos grasos adyacentes y con incremento de líquido peripancreático, con leve incremento de heterogeneidad del parénquima glandular. Se descartaron otras causas de pancreatitis.

Con diagnóstico de CH secundaria a HPP, se indicó hidratación parenteral con solución fisiológica. Evolucionó con mejoría de la función renal a las 48 horas (creatinina: 1,6 mg/dl), por lo cual se administró ácido zoledrónico 5 mg IV, y con normalización de calcemia (9,5 mg/dl). La ecografía de cuello reveló formación

nodular hipoecoica de 14x9,5x12,5 mm, de bordes algo lobulados, sugerente de nódulo paratiroideo en topografía inferior izquierda, mientras que el centellograma/SPECT con 99mTc-MIBI evidenció foco hipercaptante adyacente a cara posterior de la mitad inferior del lóbulo tiroideo derecho (Figura 4). Durante la exploración se observó lóbulo derecho globuloso con una proyección posterior compatible con un tubérculo de Zuckerkandl, que macroscópicamente impresionaba como glándula paratiroides aumentada de tamaño, por lo cual se decidió la lobectomía tiroidea homolateral, pero, la AP por congelación evidenció nódulo folicular (descartando tejido paratiroideo). Se continuó con la exploración constatándose nódulo pardo rojizo de 2 cm aproximadamente en la misma localización, compatible con paratiroides aumentada de tamaño, AP por congelación: paratiroides de 2708 mg. PTH 257 pg/ml y 81,9 pg/m (preescisión y posescisión, respectivamente). La AP de la lesión tiroidea fue compatible con hiperplasia adenomatosa con marcada fibrosis estromal, y la paratiroidea, con adenoma oxifílico de 2 cm y 2708 mg. El paciente evolucionó con hipoparatiroidismo transitorio, resolución de la pancreatitis y normalización de la función renal.



Figura 4. Caso 2: centellograma paratiroideo con 99m Tc-MIBI: hipercaptación tiroidea en fase inicial (A); en segunda fase se observa *wash-out* tiroideo casi total (B) y SPECT: foco hipercaptante adyacente a cara posterior de la mitad inferior del lóbulo tiroideo derecho de probable origen paratiroideo (C).

Discusión

La crisis hipercalcémica es una emergencia endocrina inusual que amenaza la vida. No existe una definición estandarizada o uniforme, lo que dificulta la comparación de la mayoría de los estudios publicados; sin embargo, podría definirse como la presencia de calcemia > 14 mg/dl asociada a compromiso multiorgánico.

Las causas principales de CH son el cáncer avanzado y el HPTP; sin embargo, este último rara vez se presenta con CH (1,6-6,7%); diferentes autores la describen como crisis paratiroidea, tormenta paratiroidea, intoxicación paratiroidea, hiperparatiroidismo agudo, entre otras. El adenoma solitario constituye el 80-85% de los casos de HPTP, mientras que el carcinoma se presenta en < 1%, incrementando su frecuencia en pacientes con CH, con reportes que varían de 4,5 a 12,5%.^{2,3,5-7}. Algunos factores podrían ser considerados de alto riesgo de patología maligna en los pacientes con HPTP, como el nivel de calcio > 14 mg/dl, sexo masculino, paciente joven, presencia de masa palpable en cuello (por lo general > 3 cm) y el compromiso óseo y renal concomitante.⁸⁻¹⁰ Por otra parte, Robert y cols. concluyeron que los niveles de PTH por debajo de 4 veces el límite superior de la normalidad excluyen malignidad.¹¹ En concordancia con lo hallado en nuestros pacientes, Fleischer y cols. describen dos casos con calcemias y PTH muy elevadas con adenomas de gran tamaño, lo que hizo sospechar carcinoma.¹²

Las manifestaciones clínicas pueden incluir: a) neuropsiquiátricas: letargo, confusión, estupor, coma, b) gastrointestinales: pancreatitis, c) renales: deshidratación; insuficiencia renal, d) cardíacas: arritmias, taquicardia ventricular, e) musculoesqueléticas: debilidad muscular. El grado de hipercalcemia se correlaciona con los síntomas, así como la velocidad con la que esta se instala.

Las alteraciones electrocardiográficas de la hipercalcemia incluyen: acortamiento del segmento ST que conduce a acortamiento

del intervalo QT corregido, a leve incremento de la duración de la onda T y rara vez a ondas Osborn y J. La influencia sobre el nodo AV no es tan clara. Experimentalmente se ha observado bloqueo AV por inyección intravenosa de calcio en perros.¹³ Se han comunicado algunos casos de disfunción del nodo sinoauricular (SA) y bloqueo AV inducido por hipercalcemia en hiperparatiroidismo^{14,15} y asociada a otras etiologías: intoxicación por vitamina D¹⁶ y cáncer¹⁷. Se especula que la disfunción del nodo AV puede deberse a alteraciones estructurales por depósito de calcio en los tejidos de conducción o por alteraciones en el potencial de acción. Este último mecanismo es el más probable en la primera paciente, ya que el bloqueo revirtió con la normalización de la calcemia.

Usualmente, la pancreatitis aguda se asocia a descenso del calcio sérico, siendo un factor pronóstico durante las primeras 48 horas del cuadro. Por lo tanto, la presencia de hipercalcemia aumenta la sospecha de HPT o malignidad. La prevalencia de la pancreatitis en HPTP varía según las diferentes series. La incidencia de pancreatitis en el HPTP asintomático es similar a la población general. En algunos países en desarrollo como la India, en los que hay mayor número de pacientes con formas sintomáticas de HPTP, la pancreatitis se observa en 10-16% de los casos, mientras que en países occidentales en los que predominan las formas asintomáticas se observan en 3,2 a 8,1% de los casos.¹⁸⁻²³ Aunque el mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis en el hiperparatiroidismo no se encuentra bien dilucidado, se han planteado 3 mecanismos: dos vinculados a hipercalcemia: a) activación de tripsinógeno a tripsina, generando autodigestión del páncreas y la subsiguiente pancreatitis, b) formación de cálculos pancreáticos, que conducen a obstrucción ductal y ataques de pancreatitis aguda o crónica y c) factores genéticos, como fue reportado por Felderbauer y cols., quienes documentaron que los paciente con HPTP y



pancreatitis presentaban mayor frecuencia de mutaciones en el gen inhibidor de la serina proteasa Kazal tipo 1, el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y genes de la quimiotripsina C, los cuales han sido asociados con pancreatitis idiopática.^{24,25} Nuestro segundo caso presentó –entre las manifestaciones clínicas– pancreatitis con marcada respuesta inflamatoria, por lo cual la resolución quirúrgica del hiperparatiroidismo fue realizada después de la estabilización del cuadro de pancreatitis.

Dada la alta mortalidad de la CH, es de gran importancia establecer un diagnóstico y tratamiento en forma temprana. La amplia hidratación parenteral con solución fisiológica es la primera medida terapéutica que se debe implementar y, junto a los bifosfonatos y la calcitonina, son la piedra angular del manejo inicial. Los diuréticos de asa deberían ser utilizados únicamente en situaciones de sobrecarga hídrica secundaria a expansión de volumen. Si bien el uso de denosumab no ha sido tan ampliamente evaluado, podría utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal o ante la falta de respuesta al tratamiento con bifosfonato. Posterior a una dosis de 60 mg de denosumab subcutáneo, el descenso de la calcemia se inicia luego de las 12 horas de su administración y se puede observar normalización en la mayoría de los casos a partir del tercer día.²⁶ La hemodiálisis es una herramienta de gran valor para el mejor control de la calcemia, hasta la intervención quirúrgica recomendada en la misma internación.

En nuestro primer caso, debido a la falta de respuesta al tratamiento inicial, y persistiendo la hipercalcemia grave, se requirió la realización de 3 sesiones de hemodiálisis durante 3 días consecutivos y se administró ibandronato durante los primeros 30 minutos de la primera sesión, logrando un adecuado descenso de la calcemia, lo que permitió la segunda intervención quirúrgica. Si bien en la hemodiálisis la eliminación es similar para todos los bifosfonatos, el ácido ibandronico

presenta ventaja teniendo en cuenta su mayor porcentaje de unión a proteínas (87%) y su vida media más corta (24 días), si lo comparamos con el ácido zoledrónico (150-200 días).²⁷

Gracias a los estudios de imágenes utilizados en la actualidad para la localización de la patología paratiroidea, se ha logrado que las intervenciones quirúrgicas sean dirigidas; sin embargo en las CH, los abordajes pueden ser más complejos teniendo en cuenta la mayor prevalencia de patología ectópica que alcanza hasta un 28%.^{2,5,28} En nuestro primer caso, la localización ectópica requirió una segunda intervención y, en el segundo caso, si bien no fue una localización ectópica, la lesión no fue visualizada en la exploración inicial, requiriendo lobectomía tiroidea homolateral con nódulo tiroideo y posterior resección de la lesión paratiroidea.

Los adenomas paratiroideos representan el 85% de los hiperparatiroidismos esporádicos. Histológicamente, la mayoría de ellos están compuestos por células principales. Los compuestos exclusivamente por células oxifílicas (> 75%) se consideran raros.²⁹ Otras variantes más inusuales aún, como el lipoadenoma y el compuesto por células claras, raramente se asocian a HPT. Los adenomas con células oxifílicas, históricamente considerados de gran tamaño y silentes, pueden ser funcionantes e incluso estar asociados a formas más graves de hiperparatiroidismo. La literatura se limitaba inicialmente a descripciones anatomopatológicas y a casos reportados aislados, desconociéndose su verdadera frecuencia y funcionalidad. En un estudio retrospectivo de 500 pacientes operados por HPTP, Wolpert y cols. hallaron que los oxifílicos representaban solo el 3% de los casos.³⁰ Más recientemente, Howson y cols. hallaron una frecuencia de 8% (91/1140), superior a la reportada previamente. Entre las características clínicas de este grupo observaron mayores valores de calcemia y PTH pero no diferencias en el tamaño, en contraposición de lo previamente reportado. También existió una tendencia mayor a presentarse como crisis

hipercalcémica.³¹ En nuestros pacientes no se logró individualizar ninguno de los factores desencadenantes conocidos, como la deshidratación, la inmovilización, la degeneración quística y la necrosis tumoral, entre otros, por lo cual nos planteamos si solo este tipo histológico podría considerarse como causa de CH.

Conclusiones

Los adenomas paratiroideos son causa poco frecuente de CH. Consideramos el tipo histológico observado (adenoma oxifílico)

como probable factor condicionante. La pancreatitis y especialmente el bloqueo AV son manifestaciones poco frecuentes de la CH. Resaltamos la importancia de la determinación de los niveles de calcio dentro de la evaluación inicial de todo paciente con bloqueo AV.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: Agosto 2022
Aceptado: Diciembre 2022

Referencias

1. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015;128:239-45.
2. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery* 2010;148:807-12.
3. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Mishra A, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:100-5.
4. James PR, Richards PG. Parathyroid crisis; treatment by emergency parathyroidectomy. *AMA Arch Surg* 1956;72:553-6.
5. Gücek Hacıyanli S, Acar N, Gür EÖ, et al. Severe hypercalcaemia of primary hyperparathyroidism: Could giant adenoma be the real culprit rather than carcinoma? *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102:363-8.
6. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid Crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008;206:1106-15.
7. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long WD 3rd, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011;35:331-5.
8. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:169-77.
9. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538-44.
10. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:2156-74.
11. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of



- nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005;12:526-32.
12. Fleischer J, Becker C, Hamele-Bena D, Breen TL, Silverberg SJ. Oxyphil parathyroid adenoma: a malignant presentation of a benign disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5948-51.
 13. Hoff H, Smith P, Winkler A. Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intravenous injection of calcium chloride. *Am J Physiol* 1939; 125:162-71
 14. Shah AP, López A, Wachsner RY, Meymandi SK, El-Bialy AK, Ichiuji AM. Sinus node dysfunction secondary to hyperparathyroidism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:145-7.
 15. Vosnakidis A, Polymeropoulos K, Zarogoulidis P, Zarifis I. Atrioventricular nodal dysfunction secondary to hyperparathyroidism. *J Thorac Dis.* 2013; 5:4-6.
 16. Garg G, Khadgwat R, Khandelwal D, Gupta N. Vitamin D toxicity presenting as hypercalcemia and complete heart block: An interesting case report. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S423-5.
 17. Thotakura S, Stafford J, Barnett B, Slicker K, Kramer D, Gupta R. Complete Atrioventricular Nodal Block Due to Malignancy-Related Hypercalcemia. *Fed Pract* 2016;33:23-5.
 18. Arya AK, Bhadada SK, Mukherjee S, et al. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res* 2018;148:721-7.
 19. Thareja S, Manrai M, Shukla R, et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism: Still a rare association! *Med J Armed Forces India* 2019;75:444-9.
 20. Misgar RA, Bhat MH, Rather TA, et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43:1493-8.
 21. Shepherd JJ. Hyperparathyroidism presenting as pancreatitis or complicated by postoperative pancreatitis. *Aust N Z J Surg* 1996;66:85-7.
 22. Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C, Gores PF, Sutherland DER. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988;75:158-60.
 23. Kopelberg T, Bartsch D, Printz H, Hasse C, Rothmund M. Die Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine Komplikation des fortgeschrittenen pHPT. *Dtsch.med.Wschr* 1994;119:719-24.
 24. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008;103:368-74.
 25. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for protective (PRSS2) and destructive (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:26-9.
 26. Eremkina A, Krupinova J, Dobreva E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect* 2020;9:1019-27.
 27. Torregrosa JV, Ramos AM. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2010;30:288-96.
 28. Schweitzer VG, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1978;113:373-81
 29. DeLellis R, Arnold A, Eng C, et al. Parathyroid adenoma. In: Llyod R, Osamura R, Kloppel G, et al (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. IARC: Lyon; 2017. pp. 153-8
 30. Wolpert HR, Vickery AL, Wang CA. Functioning oxyphil cell adenomas of the parathyroid gland. A study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:500-4.
 31. Howson P, Kruijff S, Aniss A, et al. Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation. *Endocr Pathol* 2015;26:250-4.