

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM: PRIKAZ 3 SLUČAJA

Jovan Pešović¹, Ivan Paunović², Ljubiša Acimović¹, Radisav Bogojević¹, Branko Stanković¹, Nikola Mirković¹ i Dragan Čanović¹

¹ Hirurška klinika, Klinički centar, Kragujevac

² Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: THREE CASE REPORTS

Jovan Pesovic¹, Ivan Paunovic², Ljubisa Acimovic¹, Radisav Bogojevic¹, Branko Stankovic¹, Nikola Mirkovic¹ and Dragan Canovic¹

¹ Surgical Clinic, Clinical Center, Kragujevac

² Endocrine Surgery Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade

SAŽETAK

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) je oboljenje koje se karakteriše povećanim lučenjem paratireoidnog hormona (PTH), koji direktno utiče na metabolizam kalcijuma, tako da on izlazi iz fizioloških okvira. Kod PHPT dolazi do povećanja mase funkcionalnih paratireoidnih ćelija, kao i do poremećaja njihove funkcija. Kliničkom slikom PHPT dominiraju promene na kostima, kalkuloza bubrega kao i hiperkalcemijski sindrom. Simptomi oboljenja su bolovi u kostima i zglobovima, iscrpljenost, zamor, poliurija, renalne kolike, gubitak apetita, povraćanje, pankreatitis, pojava ulkusa, opstipacija. Kardiovaskularni poremećaji su najčešći uzrok smrti kod primarnog hiperparatireoidizma. U radu smo predstavili 3 bolesnika koji su operisani zbog oboljenja paratireoidnih žlezda (PT). Kod jednog bolesnika radilo se o karcinomu ektopične PT koja se nalazila u zadnjem medijastinumu. Kod druga dva bolesnika radilo se o adenomu donje leve i adenomu donje desne PT. Bolesnik sa karcinomom PT je dva puta operisan, zato što pre prve operacije nije provedena lokalizaciona dijagnostika, odnosno scintigrafija PT i CT grudnog koša. Sva tri bolesnika su hirurški tretirana. Rezultat operativnog lečenja kod sva tri bolesnika bio je zadovoljavajući.

Cljučne reči: hiperparatireoidizam, dijagnostika, operacija

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disorder caused by excessive secretion of the parathyroid hormone (PTH), affecting directly the metabolism of calcium to raised levels. A mass of functional parathyroid cells grows and their function is disturbed. In a large number of cases, PHPT is connected with bone changes, kidney calculosis and hypercalcemia syndrome. The symptoms are bone and joint pain, exhaustion, fatigue, polyuria, renal colic, loss of appetite, vomiting, pancreatitis, ulcer and obstipation. Cardiovascular disorders are the most often cause of death in primary hyperparathyroidism. This paper deals with three cases - three patients having been operated for parathyroid gland disorders (PT), the first of which was carcinoma arising in ectopic parathyroid glands in the mediastinum, and the other two related to adenoma of the lower parathyroid gland on the left and to adenoma of the lower parathyroid gland on the right. The first mentioned patient was operated twice since localization diagnostics had not been introduced, as well as parathyroid gland scintigraphy and chest CT. All three patients were operated and the results of the surgical operation treatment in all three were satisfactory.

Key words: hyperparathyroidism, diagnostics, operation

UVOD

Hiperparatireoidizam (HPT) je stanje organizma uzrokovano povećanom sekrecijom paratireoidnog hormona (PTH) od strane paratireoidnih žlezda (PT) (1). Povećan nivo PTH dovodi do poremećaja metabolizma kalcijuma sa reperkusijama na mišićno-skeletni sistem, bubrege, gastrointestinalni trakt, nervni i vaskularni sistem. HPT može biti primarni, sekundarni i terciarni. Na osnovu mnogih studija i naučnih radova može se reći da je PHPT genetski uslovljeno stanje autonomne hipersekrecije PTH. Adenom, hiperplazija i karcinom PT su osnovni patoanatomski supstrat PHPT. Karcinom kao uzrok PHPT je redak i nađen je kod 0,5-5% slučajeva (1,2). Hiperplazija PT kao uzrok PHPT se javlja u oko 10-

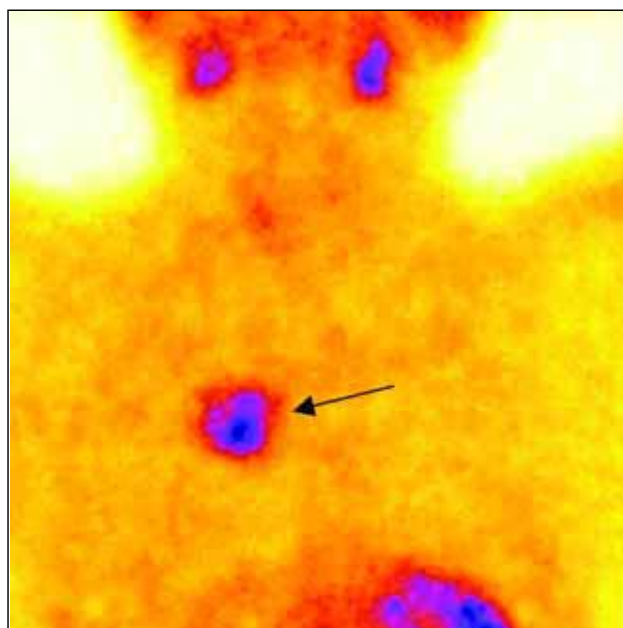
15% slučajeva. Adenom PT je tumor kod kojeg se klon abnormalnih paratireoidnih ćelija pojavljuje kao dominantan u regulacionom sistemu metabolizma kalcijuma, dovodeći do neadekvatne korelacije između nivoa PTH i nivoa kalcijuma u krvi (3). Povećanje produkcije PTH dovodi i do povećanja mase izmenjenog paratireoidnog tkiva. Bolest je češća kod žena i najčešće se javlja između 30. i 50. godine života. PHPT se može javiti kao nasledno ili sporadično oboljenje. Kod naslednih oblika ispoljava se kao izolovano - familijarni hiperparatireoidizam (pri čemu se nasleđuje samo primarni hiperparatireoidizam) ili u sklopu multiple endokrine neoplazije tip 1 i 2 (MEN1 i MEN2) (4,5). Dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma postavlja se isključivo laboratorijskim analizama (6,7,8,9). Osnovni parametri su:

hiperkalcemija, povećan PTH i kalcurija. PHPT se leči hirurški. Hirurško lečenje oboljenja PT odnosno PHPT zahteva jasnu lokalizaciju istih, što potencira značaj lokalizacionih ispitivanja u preoperativnoj proceduri (3,10,11,12,13,14,15,16). Vrednosti kalcijuma, kalcurija i PTH su osnova za postavljanje dijagnoze oboljenja PT. Bitne laboratorijske analize su još i vrednosti magnezijuma, fosfora, kreatinina, hlorida i alkalna fosfataza. Lokalizaciona ispitivanja mogu biti neinvanzivna i invanzivna. U neinvanzivne metode spadaju: ultrazvučna dijagnostika (UZ), scintigrafija (prvenstveno se koristi scintigrafija Tc-99m-MIBI), kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MRI) i rentgen dijagnostika (17,18,19). U invanzivnim lokalizacionim ispitivanjima se koristi biopsija tankom iglom pod kontrolom ultra zvuka, selektivna arteriografija i selektivna venska kateterizacija (19).

PRIKAZ BOLESNIKA

Prvi bolesnik, muškarac star 54 godina, više godina unazad imao je tegobe: iscrpljenost, poliuriju, renalne kolike, hipertenziju, depresiju, bolove u mišićima i kostima, kao i patološke prelome kostiju leve potkolenice i leve podlaktice. Posle više hospitalizacija postavljena je dijagnoza PHPT na osnovu povišenog serumskog kalcijuma i PTH, kao i kalcurije (Tabela 1). Takođe, bolesniku je urađen UZ i scintigrafija štitaste žlezde. Ustanovljeno je nodozno oboljenje levog režnja tireoidne žlezde (hladni solitarni nodus). Posle endokrinološke preoperativne pripreme koja se sastojala od primene antagonista kalcijuma (30mg pamidronata-Aredia), bifosfonata, kortikosteroida, kao i infuzija kristaloidnih rastvora, bolesnik je podvrgnut hirurškoj intervenciji. Urađena je loboistmektomija levo, subtotalna paratireoidektomija desno i paratireoidektomija levo sa resekcijom cervikalnog timusa. PH nalazom (n.br.326 od 31.01.2005) je konstatovana hiperplazija odstranjenih paratireoidnih žlezda. Posle operativno serumski kalcijum je neznatno pao od 3,21 do 2,87 mmol/L. Pacijent je otpušten kući, međutim na kontrolnim pregledima ustanovljeno je da i dalje postoje simptomi PHPT (serumski kalcijum - 3,16 mmol/L, neorganski fosfat - 0,36 mmol/L i PTH - 1150 pg/mL), što je ukazivalo na prisustvo ektopične paratireoidne žlezde. Zato su urađena lokalizaciona ispitivanja (Tc-99m - MIBI scintigrafija i CT). Tc-99m - MIBI scintigrafijom registrovana je patološka akumulacija radioobeleživača u gornjoj desnoj polovini zadnjeg medijastinuma. Urađena je dvofazna scintigrafija područja vrata i medijastinuma, 10 minuta posle iniciranja 555 MBq Tc-99m-MIBI-a, i zatim posle 2 sata. Na dobijenim ranim scintigramima (tireoidna

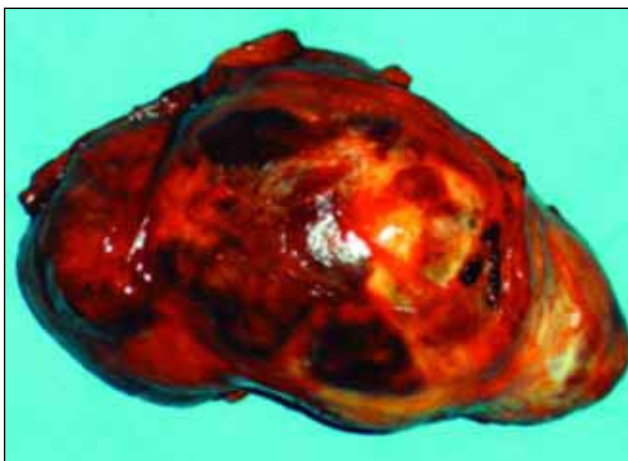
faza) uočava se nakupljanje radiofarmaka u operativnim ostacima štitaste žlezde (desni režanj), uz uočljivo nakupljanje radiofarmaka u projekciji gornjeg medijastinuma (neposredno uz plućne vrhove). Na kasnom scintigramu (paratireoidna faza) posle ispiranja vidi se neznatno nakupljanje radiofarmaka u projekciji ostataka štitaste žlezde, a takođe se detektuje i područje akumulacije radiofarmaka u gornjem medijastinumu (uz plućne vrhove, više desno), što scintigrafski odgovara ektopično lokalizovanom tkivu paratireoidne žlezde (Slika 1). CT sa prozorom



Slika 1 Scintigrafija paratireoidee kasna faza (strelica).
Izotop Tc-99m-MIBI (kod prvog pacijenta)

za medijastinum u srednje zadnjem medijastinumu retro i paratrahealno desno uočava se multilokularna septirana tumorska senka sa perifernim kalcifikatima i kalcifikacijom septi, atenuacija mekih tkiva, promera 45x55x65mm. Promena dislocira ezofagus i traheu na suprotnu stranu i u bliskom je kontaktu sa ascedentnom aortom. Po aplikaciji kontrasta dolazi do rubnog prebojavanja tumora sa jasnom demarkacijom cistično degenerisanih delova. Lokalizacionim ispitivanjima je ustanovljeno postojanje ektopične paratireoidne žlezde, uzročnika PHPT. Druga hirurška intervencija se sastojala od parcijalne sternotomije i ekstirpacije tumorske promene veličine od oko 6x10 cm (Slika 2). PH nalaz ekstirpirane tumorske promene (n.br. 1225 od 01.04.2005) pokazao je da se radi o karcinomu glandule PT. Posle urađenog operativnog zahvata došlo je posle 3 meseca do normalizovanja serumskog kalcijuma i parathormona.

Drugi bolesnik, žena stara 53 godina, pre 14 godina lečena tireosupresivnim lekovima (oko godinu dana)

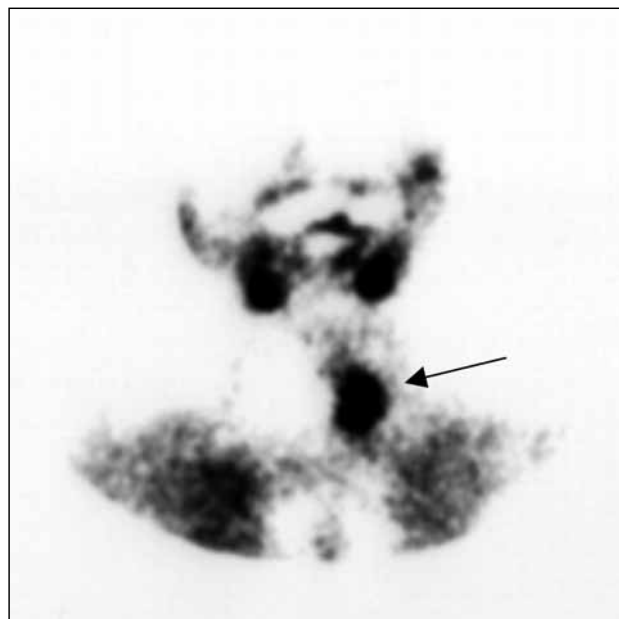


Slika 2. Carcinoma glandulae parathyreoideae - makroskopski preparat (kod prvog pacijenta)

zbog hipertireoze. Poslednjih 12 godina je bez terapije. Redovno su kontrolisani hormoni štitaste žlezde, koji su sve vreme bili u referentnom opsegu. Pre 10 godina je ispitivana zbog bolova po tipu renalne kolike, kada je dijagnostikovani kamen u desnom bubregu. Do avgusta 2005. godine bez izraženijih tegoba. Međutim, posle ovog perioda bolesnica je ponovo imala epizode bolova po tipu renalne kolike, kao i malaksalost, bolove u kostima i opstipaciju. Zbog navedenih tegoba postavljena je sumnja na PHPT pa su u tom smislu i urađena odgovarajuća dijagnostička ispitivanja. UZ pregledom bubrega verifikovana je kalkuloza oba bubrega. Utvrđene su povišene vrednosti serumskog kalcijuma (3,09 mmol/L), smanjene vrednosti neorganskog fosfora (0,61 mmol/L) i povišen nivo PTH (267,8 pg/mL) (Tabela 1). Scintigrafijom PT (Tc 99-

Lab. parametar	Bolesnik I	Bolesnik II	Bolesnik III
Serum kalcijum	3,41	3,09	2,76
Neorganski fosfat	0,50	0,61	1,04
Magnezijum	0,35	0,69	0,92
PTH	1270,0	267,8	165,2

tetrafosmin) ustanovljen je hipofunkcionalni nodus u levom režnju štitaste žlezde, a u projekciji ispod donjeg pola levog režnja ustanovljena je okrugla zona pojačanog nakupljanja Tc 99-tetrafosmina, koja, verovatno, predstavlja uvećanu donju levu PT (Slika 3). UZ pregledom viđeni su nodusi u oba režnja štitaste žlezde, kao i promena u donjem polu levog režnja koja bi odgovarala uvećanoj PT žlezdi. MRI je potvrdila prisustvo nodusa u oba režnja štitaste žlezde, kao i uvećanu levu donju PT žlezdu. Kod bolesnice su urađena dodatna ispitivanja u cilju isključivanja multiple endokrine neoplazije (MEN). Bolesnica je operisana, kada je urađena donja leva paratireoidektomija, totalna tireoidektomija,



Slika 3 Scintigrafija paratireoidee kasna faza (strelica). Izotop Tc 99-tetrafosmin (kod drugog pacijenta)

pretrahealna limfadenektomija i cervikalna timektomija. PH nalaz (n.br. 2765, 2766, 2767 od 06.07.2006) je pokazao da se radi o adenomu glandule PT, polinodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi i Hashimoto tireoiditisu. U ranom posle operativnom periodu vrednosti serumskog kalcijuma, neorganskog fosfata, Mg i PTH se stabilizuju (Tabela 2). Udaljeni

Lab. parametar	Bolesnik I	Bolesnik II	Bolesnik III
Serum kalcijum	1,93	2,31	2,11
Neorganski fosfat	1,11	1,13	1,34
Magnezijum	0,71	0,71	0,76
PTH	15,6	69,5	42,0

rezultati operativnog lečenja su dobri. Pacijent je bez tegoba, a nivoi kalcijuma, fosfata, Mg i PTH su bili u okviru referentnih vrednosti.

Treći bolesnik, žena stara 26 godina, kojoj je dijagnostikovani primarni hipotireoidizam (Hashimoto tireoiditis) pre 9 godina. Bolesnica je imala tegobe u vidu: malaksalosti, zamaranja, nerveze, i pospanosti. Dve godine pre operativnog lečenja, lokalizacionim dijagnostičkim metodama (UZ, scintigrafija štitaste žlezde) dijagnostikovani su hladan solitarni nodus u levom režnju štitaste žlezde. Tegobe se intenziviraju bolovima u kostima i čestim opstipacijama. Zbog sumnje na PHPT provedena su laboratorijska ispitivanja: PTH, serumski kalcijum, neorganski fosfor i magnezijum. Konstatovana je hiperkalcemija, hipofosfatemija i povišene vrednosti PTH, što nam je bila potvrda da se radi o PHPT (Tabela 1). Kako bi lokalizovali obolelu PT, urađena je Tc-99m-MIBI

scintigrafija, koja je pokazala da se radi o uvećanoj donjoj desnoj PT. Bolesnica je ispitana i u smislu isključivanja MEN-a. Hirurška intervencija se sastojala od donje desne paratireoidektomije (Slika 4), totalne



Slika 4 Adenoma glandulae parathyreoideae - makroskopski preparat (kod treceg pacijenta)

tireoidektomije, pretrahealne limfadenektomije i parcijalne timektomije. PH nalaz (n.br. 5227-5229 od 10.10.2006) je pokazao da se radi o adenomu glandule PT, papilarnom karcinomu štitaste žlezde i Hashimoto tireoiditisu. Vrednosti serumskog kalcijuma, neorganskog fosfata, Mg i PTH su bili stabilizovani neposredno posle hirurške intervencije (Tabela 2).

DISKUSIJA

U literaturi možemo naći različite podatke o učestalosti i ranom ili kasnom otkrivanju PHPT u pojedinim delovima sveta. Tome svakako doprinosi uvođenje određivanja serumskog kalcijuma kao standardne skrining metode. U zemljama u kojima se skrining serumskog kalcijuma redovno obavlja, dominira asimptomatski PHPT, dok u zemljama u kojima to nije standardna metoda, dominira simptomatski PHPT (20). Podaci govore da je učestalost PHPT u razvijenim zemljama 4-8/100000 stanovnika (21). U odnosu na pol, češće oboljevaju žene (3:1) i to između 30. i 50. godine života. Adenom (benigni tumor PT) je najčešći uzrok PHPT i to u oko 85% slučajeva. Hiperplazija PT kao uzrok PHPT se javlja u oko 10-15% slučajeva, dok je karcinom PT zastupljen u 0,5-5% slučajeva (4,5).

Kako PTH direktno utiče na metabolizam kalcijuma, jako je važno da se oboljenje što ranije

prepozna i dijagnostikuje, čime će se sprečiti ispoljavanje posledica PHPT u punom obimu. Kalkuloza bubrega, promene na kostima i zglobovima, poremećaji u gastrointestinalnom traktu, kardiovaskularni poremećaji, dominiraju kliničkom slikom. Kod prikazanih bolesnika postojala je tipična klinička slika PHPT (hiperkalcemija, hipofosfatemija, povišene vrednosti PTH). U zavisnosti od uzročnika i vremena trajanja PHPT, težina bolesti se različito ispoljavala. Kod prvog bolesnika, gde se radilo o karcinomu PT i gde je bolest trajala duži vremenski period, manifestacija PHPT je bila drugačija u odnosu na druga dva bolesnika. Osim gastrointestinalnih poremećaja i kalkuloze bubrega, došlo je i do patoloških fraktura kostiju. Kod ovog bolesnika je i posleoperativni period oporavka trajao znatno duže nego kod druga dva bolesnika (3 meseca). Kliničkom slikom kod druga dva bolesnika dominirali su simptomi i znaci PHPT, kao i kod prvog bolesnika, samo u blažoj formi i bez patoloških fraktura kostiju. Uzročnik PHPT kod druga dva bolesnika bio je adenom PT, vremenski period od nastanka bolesti do operacije kraći, a oporavak znatno brži (mesec dana).

PHPT zahteva jasnu i preciznu dijagnostiku. Pored anamneze i fizičkog pregleda, prvi korak u dijagnostikovanju PHPT su laboratorijske analize. Laboratorijskim analizama kod bolesnika sa PHPT nalazimo: hiperkalcemiju, hipofosfatemiju, kalcuriju, povišen nivo alkalne fosfataze u serumu, kao i povišen nivo PTH (Tabela 1). Pored laboratorijskih analiza da bi lokalizovali obolelu PT koriste se i lokalizaciona ispitivanja (UZ, MIBI scintigrafija, CT, MRI). Dosta je polemika u vezi sa primenom lokalizacionih ispitivanja pre prve operacije. U većini slučajeva preoperativna lokalizaciona ispitivanja se ne primenjuju kod prve operacije, a zbog stava da će iskusni hirurg skoro uvek otkriti za vreme prve operacije obolelu PT (6,7). Ovakav stav se potkrepljuje činjenicom da su lokalizaciona ispitivanja bez velike vrednosti kod hiperplazija PT (22,23). Kod prvog bolesnika u našem radu lokalizaciona ispitivanja nisu rađena pre prve operacije. Kako se nivo kalcijuma i PTH posle prve operacije održavao skoro na istom nivou kao i pre operativno, zaključili smo da postoji ektopična PT i da je ona uzrok PHPT. Urađena su lokalizaciona ispitivanja: MIBI scintigrafija (Slika 1) i CT dijagnostika, čime smo dokazali postojanje ektopične PT u zadnjem medijastinumu. Bolesnik je drugi put operisan i PH analiza je pokazala da se radilo o karcinomu ektopične PT (Slika 2). Kod druga dva bolesnika preoperativno smo uradili lokalizaciona ispitivanja (UZ i scintigrafiju PT) i utvrdili lokalizaciju obolele PT. Mišljenja smo da preoperativno lokalizaciona ispitivanja treba uraditi, kako bi sprečili drugu hiruršku intervenciju i sve rizike koja ona sobom

nosi. Svojim radovima i studijama su to pokazali i mnogi drugi autori (24,25,26,27).

Hirurški tretman je jedini način lečenja PHPT. Operacija podrazumeva ne samo uklanjanje obolele PT već i identifikaciju i očuvanje ostale tri PT, ili ako se radi o hiperplaziji kao uzroku PHPT uklanjanje tri i delimično uklanjanje četvrte PT. Neposredno posle hirurške intervencije neophodan je monitoring PTH, serumskog kalcijuma, neorganskog fosfata i Mg. Uspešnosti hirurškog zahvata se procenjuje na osnovu ovih parametara. Ukoliko je PTH smanjen za 50% od preoperativne vrednosti i ukoliko imamo smanjenje vrednosti serumskog kalcijuma i porast vrednosti neorganskog fosfata možemo biti sigurni u uspešnost lečenja PHPT. Kod bolesnika prikazanih u radu došlo se upravo do ovakvih rezultata (Tabela 1 i 2). Posleoperativni period oporavka do normalizovanja laboratorijskih vrednosti kalcijuma, neorganskog fosfata, Mg i PTH kod prvog bolesnika trajao je oko 3 meseca, dok je kod druga dva bolesnika trajao oko mesec dana.

ZAKLJUČAK

Dijagnostika PHPT zahteva kompleksnu obradu bolesnika - adekvatnu anamnezu i fizički pregled, specifične laboratorijske analize, kao i lokalizaciona ispitivanja (UZ, MIBI scintigrafija, CT, MRI). PHPT se isključivo leči hirurški. Uspešnost hirurškog lečenja, pre svega, zavisi od adekvatne preoperativne dijagnostike. Kod operisanih bolesnika neophodno je da se provede monitoring PTH, serumskog kalcijuma, neorganskog fosfata i Mg.

Skraćenice:

PHPT - Primarni hiperparatireoidizam
PT - Paratireoidna žlezda
PTH - Paratireoidni hormon
PH - Patohistološki nalaz
MEN - Multipla endokrina neoplazija
HPT - Hiperparatireoidizam
CT - Kompjuterizovana tomografija
UZ - Ultrazvuk
MRI - Magnetna rezonanca

LITERATURA

1. Bismar HA, El-Bakry AA. Primary hyperparathyroidism. Saudi Med J. 2003; 24: 1214-8.
2. Kebebew E, Arici C, Duh QY, et all. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. Arch Surg. 2001; 136: 878-85.
3. Mimura Y, Kanauchi H, Ogawa T, et all. Review of 41 patients operated on for primary hyperparathyroidism. Biomed. Pharmacother 2000; 54: 72-76.
4. Kraimps JL, Barbier J. Familial parathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndromes. In: Clark OH, Duh QY. Textbook of endocrine surgery: Saunders Philadelphia, 1997: 381-3.
5. Huang SM, Duh QY, Shaver J, et all. Familial hyperparathyroidism without multiple endocrine neoplasia. World J. Surg. 1997; 21: 22-9.
6. Janković R. Primarni hiperparatireoidizam. In: Janković R. Hirurgija tiroidne i paratireoidnih žlezda, 2 nd eds: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, 2001; 194-203.
7. Dopman JL. Reoperative parathyroid surgery: localisation procedure. Prog. Surg 1968; 18: 1171-9.
8. Rothmund H, Diethelm J, Brunner C, et all. Diagnosis and surgical treatment of mediastinal parathyroid tumors. Ann.Surg. 1976; 183: 139-145.
9. Đurić i sar.: Tumori endokrinog sistema In: Janković R. Hirurgija paratireoidnih žlezda, 1st eds: Zavod za izdavanje udžbenika Beograd, 1988: 491-500.
10. Shin W, Rastogi A. Tc-99m MIBI Thoracic SPECT for the Detection of Intrathoracic Tumor Masses. Clin. Nucl. Med. 1999; 23: 594-600.
11. Maxon H.R. Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. Thyroid 1999; 5: 443-446.
12. Moka D, Voth E, Dietlein M, et all. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. Surgery 2000; 128: 29-35.
13. Geatti O. Parathyroid scintigraphy. Q J Nucl Med. 1999; 43: 207-16.
14. Kang YS, Rosen K, Clark OH, et all. Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MR imaging. Radiology 1993; 189: 137-41.
15. Clark P, Wooldridge T, Kleinpeter K, et all. Providing optimal preoperative localization for recurrent parathyroid carcinoma: a combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach. Clin Nucl Med. 2004; 29: 681-4.
16. Clark PB, Case D, Watson NE Jr, et all. Enhanced scintigraphic protocol required for optimal preoperative localization before targeted

- minimally invasive parathyroidectomy. *Clin Nucl Med.* 2003; 28: 955-60. Hedman J, Hansson G, Lindberg LM, et al. A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients. *World J. Surg.* 1984; 8: 96-103.
17. Borsato N, Zanco P, Camerani M, et al. Scintigraphy of the parathyroid glands with 201TI: experience with 250 operated patients. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 26-8.
 18. Winzelberg GG, Hydovitz JD. Radionuclide imaging of parathyroid tumors: historical perspectives and newer techniques. *Semin Nucl Med.* 1985; 15: 161-70.
 19. Feltrin GP, Miotto D, Zotti D, et al. Invasive and non invasive techniques in primary hyperparathyroidism localizations. *Ann Radiol.* 1985; 28: 143-7.
 20. Bilezikian P, Silverberg J. Asymptomatic Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1746-1751.
 21. Marx J. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med.* 2000; 343(25): 1863-1875.
 22. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, et al. The value of 99mTc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med.* 2005; 46: 248-52.
 23. Sheu SY, Otterbach F, Frilling A, et al. Hyperplasia and tumors of the parathyroid glands. *Pathologe* 2003; 24: 373-81.
 24. Hedman J, Hansson G, Lindberg LM, et al. A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients. *World J. Surg.* 1984; 8: 96-103.
 25. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2006;30:76-83.
 26. Adamek S, Libansky P, Nanka O, et al. Surgical therapy of primary hyperparathyroidism and its complications: Experience with 453 patients. *Zentralbl Chir.* 2005; 130: 109-13.
 27. Lorenz K, Dralle H. Surgical treatment of hyperparathyroidism. *Chirurg.* 2003; 74: 593-615.