

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO EN MUJERES

FRANCISCO R. SPIVACOW, CLAUDIA PALUMBO

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Resumen El hiperparatiroidismo primario puede tener diferentes características. Una de ellas es la forma asintomática. Esta es una variante leve del hiperparatiroidismo primario hipercalcémico, que se caracteriza por una calcemia no mayor a 1 mg/dl sobre el límite superior del método, hormona paratiroidea intacta (PTHi) elevada, ausencia de litiasis renal, deterioro de la función renal y de osteoporosis, edad menor de 50 años, y calciuria menor a 400 mg/día. No es una entidad quirúrgica, pero en su evolución puede llegar a serlo. Se estudiaron 24 mujeres postmenopáusicas, todas mayores de 50 años, con diagnóstico de hiperparatiroidismo asintomático, se describieron las manifestaciones clínicas, los cambios densitométricos, los parámetros bioquímicos y del remodelado óseo y se compararon los resultados con las variantes clásica y normocalcémica de la enfermedad. Se establecieron los criterios diagnósticos y se observó que solo 2 (8.3%) de las pacientes, durante un seguimiento de 44 ± 12 meses tuvo necesidad de paratiroidectomía. En definitiva, el hiperparatiroidismo primario asintomático es una alteración benigna, de seguimiento clínico periódico que, en pocas ocasiones, durante el seguimiento puede requerir cirugía.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario asintomático, PTHi, diagnóstico diferencial

Abstract *Asymptomatic primary hyperparathyroidism in women.* Primary hyperparathyroidism may have different characteristics. One is the asymptomatic form. This is a mild variant of hypercalcemic hyperparathyroidism, characterized by a calcemia not greater than 1 mg/dl above the upper limit of the method, a high intact parathyroid hormone (iPTH), absence of renal stones, renal function impairment, and osteoporosis, less than 50 years of age, and less than 400 mg/day calciuria. It is not a surgical entity, but its evolution may require it. Twenty-four postmenopausal women, all older than 50 years, with a diagnosis of asymptomatic hyperparathyroidism, were studied. Clinical manifestations, densitometric changes, biochemical parameters and bone remodeling were analyzed and the results were compared with the classic and normocalcemic variants of the disease. Diagnostic criteria were established and observed that only 2 (8.3%) of patients, during a follow up of 44 ± 12 months, had need for a parathyroidectomy. In conclusion, the asymptomatic primary hyperparathyroidism is a benign disorder, of periodic clinical follow-up, which rarely may require surgery.

Key words: asymptomatic primary hyperparathyroidism, iPTH, differential diagnoses

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es el tercer trastorno endocrino más frecuente luego de la diabetes mellitus y la osteoporosis¹. Su prevalencia es mayor después de los 65 años de edad² y es más común en mujeres postmenopáusicas³. Se consideran tres formas diferentes de presentación de esta enfermedad: la variante hipercalcémica o clásica, la normocalcémica y la forma asintomática^{4, 5}. Estas tres variantes, junto con otras enfermedades relacionadas, como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el hiperparatiroidismo grave del neonato, el hipoparatiroidismo, el síndrome de Bartter o la hipercalciuria renal, son atribuidas a mutaciones activas o inactivas del receptor sensor del calcio (RsCa)

en las células principales de las paratiroides, células óseas y de los túbulos renales⁶⁻¹¹. A partir de 1970, con el advenimiento de los autoanalizadores para el dosaje de calcio sérico, se identificó mayor número de pacientes con HPP asintomático^{12, 13}. Se los reconoce, en las pruebas de rutina que se realizan en el estudio de la osteopenia u osteoporosis¹⁴. La forma asintomática es la presentación clínica más común del hiperparatiroidismo primario, pudiendo alcanzar el 95% de todos los casos. Esta es una variante leve del hiperparatiroidismo primario hipercalcémico, que se caracteriza por una calcemia no mayor a 1 mg/dl sobre el límite superior del método, una hormona paratiroidea intacta (PTHi) elevada, ausencia de litiasis renal y de osteoporosis, edad menor a 50 años, no deterioro de la función renal y calciuria menor a 400 mg/d casos¹⁵.

Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, en una relación de 3:1 luego de los 45 años de

Recibido: 16-IX-2016

Acceptado: 20-IV-2017

Dirección postal: Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
e-mail: spiva@idim.com.ar

edad, mientras que antes de esa edad, las diferencias son menos evidentes⁵. La prevalencia del HPP asintomático se estima en 1.38%¹⁶. Los pacientes con HPP asintomático presentan hipercalcemia no superior a 1 mg del límite superior según el método utilizado, no presentan osteoporosis, litiasis renal, ni deterioro de la función renal. Tampoco deben ser menores de 50 años o tener hipercalcemia marcada (> 400 mg/día). La mayoría de estos pacientes presentan síntomas sutiles, inespecíficos, como alteraciones psiquiátricas y cognitivas que suelen mejorar con la paratiroidectomía^{5, 17-19}. Esta variante leve de la enfermedad es en general de seguimiento clínico, aunque es necesario monitorear periódicamente al paciente ante la posibilidad de aparición de complicaciones que justifiquen la intervención quirúrgica^{1, 14, 15, 20}. Se calcula que aproximadamente un 27% tiene progresión de la enfermedad a 10 años de seguimiento y un 37% luego de los 15 años, requiriendo en estos casos paratiroidectomía^{5, 6, 21, 22}.

Los objetivos del presente trabajo fueron describir la presentación clínica, el compromiso óseo, los marcadores del metabolismo fosfocálcico y del remodelado óseo de pacientes con HPP asintomático, así como comparar los resultados de exámenes complementarios con pacientes con HPP hipercalcémico y normocalcémico.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, observacional, de pacientes que cumplieron criterios clínicos y bioquímicos de hiperparatiroidismo primario asintomático y que fueron seleccionados entre aquellos que consultaron para valorar su estado óseo o para profundizar el diagnóstico de osteopenia, que fueron asistidos en el Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM) desde enero del 2009 a febrero del 2014. Es de destacar que, dadas las características de nuestra población, solo se incorporaron mujeres en el trabajo. Todas firmaron un consentimiento informado para el manejo de sus datos en forma reservada.

Se seleccionaron 24 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de HPP asintomático. Este diagnóstico se confirmó por la presencia de calcio iónico y/o calcio sérico total elevados, sin superar 1 mg por encima del valor límite superior normal del método, con niveles inadecuados de PTHi, por lo menos en dos oportunidades y descartadas otras causas de aumento de PTHi sérica.

Los criterios de exclusión fueron: presentar litiasis renal, osteoporosis, fracturas, tomar drogas que pudieran afectar el metabolismo fosfocálcico, como diuréticos, litio, bifosfonatos, denosumab, teriparatide, terapia hormonal, inhibidores selectivos de los receptores de estrógenos, ranelato de estroncio o cinacalcet. Por otro lado debían presentar un *clearance* de creatinina superior a 60 ml/min, tener una edad > 50 años y una calciuria inferior a 400 mg/día. Durante el seguimiento se tuvo especial cuidado en evaluar las pacientes que progresaron en su enfermedad, requiriendo cirugía paratiroidea. El tiempo de seguimiento promedio fue de 44 ± 12 meses. Los tratamientos realizados fueron en base a calcio o vitamina D para mantener un valor de 25 OHD ≥ 30 ng/ml.

Se seleccionaron, por otro lado, dos grupos diferentes de HPP, que se utilizaron para comparar con pacientes con HPP asintomático: uno de 35 pacientes con HPP normocalcémico, definido por aumento de la PTHi con calcemia y calcio iónico

en valores normales, sin hipercalcemia y descartadas otras formas de aumento de la PTHi; y otro de 87 pacientes con HPP hipercalcémico o clásico, manifestado por la presencia de uno de los siguientes elementos: osteoporosis, litiasis renal, hipercalcemia mayor a 1 mg por encima del valor máximo del método, presentar deterioro de la función renal, ser menores de 50 años de edad o presentar una calciuria mayor a 400 mg/día.

Además, incorporamos una tabla en donde se incluyen las modificaciones en los criterios de las guías del *National Institutes of Health* (NIH) desde 1990 a 2008 y los criterios de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN), 2005, sobre los parámetros que deben considerarse para el tratamiento quirúrgico del HPP asintomático.

La densidad mineral ósea fue medida en todos los pacientes en columna lumbar y cuello de fémur izquierdo (no se tuvieron en cuenta, para el análisis, las escasas mediciones realizadas en radio distal). Los equipos utilizados fueron *Lunar DPX IQ* y *Lunar Prodigy* (*Lunar Corp. of Madison, WI*) sometidos a calibración y control de calidad diarios. Los criterios diagnósticos de masa ósea se basaron en la clasificación densitométrica establecida en 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), referida al número de desvíos estándar en que se aleja la DMO de la media de una población joven normal (*T-score*) tomada como referencia.

Se descartó, por interrogatorio, la presencia de cólicos renales, hematuria o cualquier síntoma o signo que pudiera hacer sospechar litiasis renal. A todas se les realizó ultrasonografía renal y/o radiografía del árbol urinario que no mostraron cálculos.

Se obtuvo una muestra de orina de 24 h seguida de una extracción de sangre en ayunas, al presentarse con la orina recolectada. En sangre se midió: calcemia, calcio iónico, fósforo, PTHi, creatinina, 25 OHD, fosfatasa alcalina (FAL), FAL isoenzima ósea (FAIO), osteocalcina (BGP) y β *crosslaps* (CTX). En orina se midieron: calcio, creatinina y sodio. Los métodos y valores normales de laboratorio fueron: creatinina: método cinético de Jaffe, VN: 0.60-1.20 mg/dl en sangre, calcio (Ca): método ISE, VN: 8.8-10.5 mg/dl en plasma y menor en orina a 220 mg/día, fósforo (P): método cinético, VN: 2.7-4.5 mg/dl sérico, parathormona intacta: PTHi electro-quimioluminiscencia, VN: 10-65 pg/ml. 25 (OH) D3: radioinmunoanálisis, VN: 20-40 ng/dl, fosfatasa alcalina total (FAL): método cinético, VN: 90-280 U/l, fosfatasa alcalina ósea (FAIO): método cinético. VN: 20-48% y β *crosslaps* sérico (CTX): electro-quimioluminiscencia, VN: 556 ± 226 pg/ml. Se calcularon en orina: el calcio/kg/peso y el *clearance* de creatinina. Este último corregido por superficie corporal.

Los datos fueron volcados en una base de datos y luego analizados empleando el *software* estadístico SPSS versión 23. Se estimó el promedio con desviación estándar (DS) o las medidas estadísticas de porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, siendo el nivel de significancia establecido en $p < 0.05$. Cuando fue necesario, dependiendo del tipo de variable, se utilizaron el test de Student, Chi cuadrado con corrección de Yates, test de Mann Whitney y test de Fisher.

Resultados

La edad promedio de las 24 pacientes con HPP asintomático fue 65.5 ± 9.1 años (55-82 años). El peso 64.3 ± 8.7 kg, la talla 1.59 ± 0.5 m y el IMC: 24.3 kg/talla². Las características bioquímicas de las pacientes se muestran en la Tabla 1. En ningún caso la calcemia superó

los 11.4 mg/dl y el calcio iónico los 6.1 mg/%. La PTHi varió entre 61.2 y 151.6 pg/ml. Se encontró hipercalcemia idiopática en 9 pacientes (37.5%), siendo el valor máximo encontrado de 361 mg/día. Los valores de la DMO en columna lumbar y cuello de fémur se muestran en la Tabla 2. La osteopenia en columna lumbar y/o cuello de

fémur estuvo presente en 21 (87.5%). En la Tabla 3 se comparan los valores bioquímicos de las 24 pacientes con HPP asintomático, con 35 pacientes con HPP normocalcémico y 87 con HPP hipercalcémico. Como se observa, la calcemia mostró cambios significativos en las tres variantes de HPP, mientras que el calcio iónico alcanzó diferencias significativas entre el HPP asintomático e hipercalcémico con el normocalcémico. La 25 OHD no mostró cambios en los tres grupos, quizás por el bajo número de pacientes. La FAL fue significativamente más baja en el HPP asintomático que en las otras dos variantes, mientras que el CTX fue significativamente más bajo en los pacientes con HPP normocalcémicos que en el HPP asintomático o hipercalcémico. Los valores de la creatinina y el fósforo fueron similares en las tres variantes de HPP. Las DMO no mostraron cambios significativos entre los tres grupos de HPP. Al final del seguimiento 2 pacientes con HPP asintomático de las 24 (8.3%), tuvieron un aumento del calcio sérico e iónico superior a 1 mg del valor máximo normal y uno de ellos presentó un cólico renal con confirmación en una ecografía de un cálculo en riñón derecho, requiriendo cirugía paratiroidea con histología de adenoma paratiroideo. En la Tabla 4 se muestran los parámetros para considerar un HPP asintomático como quirúrgico, según el NIH y la FASEN, teniendo en cuenta que con la alteración de uno solo de esos requisitos, estaría indicada la cirugía.

TABLA 1.- Características bioquímicas del hiperparatiroidismo primario (HPP) asintomático

Variable	HPP (n = 24)
Calcemia mg/dl	10.5 ± 0.5
Calcio iónico mg/%	5.5 ± 0.3
Fósforo mg/dl	3.2 ± 0.5
PTHi pg/ml	103.3 ± 30.3
Creatinina mg/dl	0.83 ± 0.1
25 OHD ng/dl	28.0 ± 4.5
FAL UI/l	138 ± 79
FAIO %	13.4 ± 7.3
CTX pg/ml	586 ± 234
Calciuria 24 h (mg)	216.2 ± 104.7

PTHi: hormona paratiroidea intacta;

FAL: fosfatasa alcalina; FAIO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: β crosslaps

TABLA 2.- Densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con HPP asintomático

Variable	HPP (n = 24)
DMO columna lumbar (g/cm ²)	1.051 ± 0.284
DMO cuello de fémur (g/cm ²)	0.805 ± 0.204

Discusión

El manejo del HPP asintomático es observacional^{5, 14, 26}. La mayoría de los pacientes no tienen manifestaciones específicas, sino síntomas sutiles o inespecíficos. Pueden

TABLA 3.- Diferencias bioquímicas y densitométricas entre HPP asintomático normocalcémico e hipercalcémico

Variables	HPP	HPP	HPP
	asintomático (n = 24)	normocalcémico (n = 35) ^a	hipercalcémico (n = 87) ^b
Calcemia mg/dl	10.5 ± 0.5	9.6 ± 0.4*	11.1 ± 1.4*
Calcio iónico mg/%	5.5 ± 0.4	4.7 ± 0.4*	5.6 ± 0.4
Fósforo mg/dl	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.0 ± 0.6
PTHi pg/ml	103.3 ± 30.3	116.8 ± 71.6	125.6 ± 56.5*
Creatinina mg/dl	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
25 OHD ng/dl	28.0 ± 4.5	34.2 ± 8.3	34.0 ± 24.3
FAL UI/l	138 ± 79	192.0 ± 40.6*	191.8 ± 75.3*
CTX pg/ml	586 ± 234	432.7 ± 256.6*	528.6 ± 295.1
Calciuria 24 h (mg)	216.2 ± 104.7	151.2 ± 50.6**	323.4 ± 167.3**
DMO CL	1.051 ± 0.284	0.976 ± 0.165	1.008 ± 0.198
DMO CF	0.805 ± 0.204	0.775 ± 0.112	0.802 ± 0.143

DMO CL: columna lumbar; DMO CF: cuello de fémur, ambas en g/cm²

*p<0.05; **p<0.01 comparando con HPP asintomático. ^aReferencia 4, ^bReferencia 23

TABLA 4.– Guías para la paratiroidectomía en HPP asintomático†

GUIAS ↑	NIH 1990	NIH 2002	NIH 2008	FASEN 2005
Calcio sérico	1.0 a 1.6	1.0	1.0	1.0
Calcio urinario 24 h	> 400 mg	> 400 mg	No se consideró	> 400 mg
Cl/Cr	↓ 30%	↓ 30%	< 60 ml/min/1.73 m ²	<30%
DMO	Z-score ≤ 2.0 (radio)	T-score ≤ 2.5 (cualquier sitio)	T-score ≤ 2.5 (cualquier sitio) y/o Fx fragilidad	T-score ≤ 2.5 (cualquier sitio)
Edad (años)	< 50	< 50	< 50	< 50

Cl/Cr: clearance de creatinina; DMO de columna lumbar, cuello de fémur o radio distal.

†Referencias 5 y 14.

presentar alteraciones psiquiátricas y cognitivas como fatiga, cansancio, depresión, trastornos de la memoria, irritabilidad y trastornos del sueño, cuadros que suelen mejorar después de la paratiroidectomía¹⁷⁻¹⁹. En los exámenes complementarios pueden hallarse osteopenia predominantemente cortical y en una minoría osteopenia trabecular, hipercalciuria, calcificaciones vasculares, aumento de la rigidez vascular, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica ventricular izquierda y aumento del grosor de la íntima carotídea^{12, 13, 17}. Solo se requiere cirugía cuando aparece alguno/s de los criterios quirúrgicos, teniendo en cuenta los establecidos por las guías elaboradas por el NIH, revisadas por última vez en el año 2008, [aumento > 1 mg/dl de la calcemia sobre el límite superior normal, edad < 50 años, DMO con T score ≤ 2.5 en columna lumbar, cuello de fémur, cadera total o radio distal, fractura por fragilidad, clearance de creatinina < 60 ml/minuto/1.73 m²], ratificadas y ampliadas en nuestro medio por las guías FASEN del año 2005 (que además de tener en cuenta los tres primeros criterios mencionados, agrega la calciuria > 400 mg y disminución > 30% del clearance de creatinina)^{14, 20}. Se ha reportado que un 27% de los pacientes con HPP asintomático, a los 10 años de seguimiento, puede presentar algún criterio de la NIH para la indicación quirúrgica²⁷. En nuestro país se reportó que el 20% de los casos de HPP eran asintomáticos, aunque en los centros especializados en osteoporosis, los casos asintomáticos llegaban a la mitad del total, lo que coincide con lo publicado en las series europeas y de EE.UU.¹⁴. Las mutaciones inactivantes del receptor sensor de calcio (RsCa) en la glándula paratiroides llevan a una PTHi aumentada de manera inapropiada en relación con las concentraciones circulantes de calcio. Diversas variantes polimórficas se han identificado en el gen RsCa. En los pacientes con HPP, existe una asociación significativa con el haplotipo SRQ, lo que sugiere que este sería un marcador de susceptibilidad para el desarrollo de HPP^{6, 7, 28}. En nuestra serie de 24 mujeres con HPP asintomático

todas presentaron una calcemia levemente elevada o en el rango superior normal, siendo significativamente menor que la observada en la variante clásica, con una PTHi que oscilaba entre 1 y 1.5 veces superior al valor normal, similar a lo descrito en otras series^{12, 25}, menor que en el HPP normocalcémico y significativamente menor a la variante clásica. No encontramos alteraciones del remodelado óseo y la hipercalciuria fue observada en un 37.5% similar al tercio descrito por Shonni et al⁵. Es conveniente solicitar el examen de calciuria junto al sodio urinario, por la relación directa entre ambos, evitando falsas interpretaciones en los resultados¹⁴. Se observó osteopenia en un 87.5% de las mujeres estudiadas, dato probablemente sesgado, dada las características de las que concurren a nuestra institución, siendo mayor al reportado en otras series^{12, 29}. Al final del seguimiento (44 ± 12 meses), dos (8.3%) de nuestras pacientes requirieron paratiroidectomía por aumento de la calcemia – más de 1 mg sobre el límite superior en ambos y presencia de un cálculo en uno de ellos – encontrándose en ambos casos adenoma paratiroideo. Este valor es claramente menor al 27% y 40% de otras series^{5, 27} luego de 10 y 15 años de seguimiento respectivamente. La diferencia con nuestra serie podría estar relacionada a que estos estudios consideraron una población más heterogénea, que incluyó hombres, mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas y un mayor período de seguimiento. Cuando comparamos los parámetros bioquímicos de los pacientes con HPP asintomático con las variables clásica y normocalcémica, encontramos que los asintomáticos presentaron valores de PTHi levemente menores que los HPP normocalcémicos aunque significativamente menores que los HPP clásicos. Por otro lado, la FAL fue menor en los HPP asintomáticos que en las otras dos variantes^{4, 22}. Con respecto a la DMO no hubo cambios en el cuello femoral en los tres grupos y hubo una mejor DMO en columna en los pacientes asintomáticos, con respecto a las otras dos variantes, aunque sin alcanzar

significado estadístico. En definitiva, el HPP asintomático se considera una variante leve del HPP clásico, no pasible de cirugía, que debe controlarse clínicamente, sin necesidad de estudios de localización por imágenes y que solo requeriría corregir los valores de 25 OHD y un aporte suficiente de calcio tratando de mantener los valores de PTHi lo más bajo posible.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 8-13.
- Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
- Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg* 2002; 26: 931-36.
- Spivacow FR, Sapag Durán A, Zanchetta MB. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 457-61.
- Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 14-21.
- Brown E. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. *Horm Res* 1997; 48: 199-208.
- Pearce SH, Trump D, Wooding C, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995; 96: 2683-92.
- Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb, calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2004; 24:107-11.
- Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 277-83.
- Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* 2012; 7: e33145.
- Cianferotti L, Gomes AR, Fabbri S, Tanini A, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2055-71.
- Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, Heickendorff L, Mosekilde L. Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: A nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 87-96.
- Rolighed L, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 100-7.
- Plantalech L, Pozzo J, Sarli S, Spivacow R. Primer Consenso argentino sobre patologías endocrinológicas. Hiperparatiroidismo Primario (Consenso-Panel de expertos). *RAEM* 2006; 43:168-7.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993- 2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
- Lundgren E, Rastad J, Thurffjell E, Axkerstrom G, Ljtmghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121: 287-94.
- Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 40-7.
- Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K, Prinz RA. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003; 134: 675 -81.
- Goyal A, Chumber S, Tandom N, Lal R, Srivastava A, Grupta S. Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian J Med Sci* 2001; 55: 677-86.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-70.
- Spivacow FR, Martínez C, Polonsky A. Hiperparatiroidismo primario: evolución postoperatoria a largo plazo. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 408-14.
- Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114-21.
- Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical Endocrinology* 2010; 73: 30-4.
- 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; 99: 3570-9.
- Shonni J, Silverberg E, Lewiecki M, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-65.
- Shonni J, Silverberg MD, Shane E, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *Engl J Med* 1999; 341: 1249-55.
- Guarnieri V, Canaff L, Yun FHJ, et al. Calcium-Sensing Receptor (CASR) mutations in hypercalcemic states: Studies from a single endocrine clinic over three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1-11.
- Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-12.