

DIFICULTĂȚI DE MANAGEMENT AL CAZULUI: ADENOM PARATIROIDIAN GIGANT CU ASPECT CHISTIC ȘI PREZENTARE PE FONDUL PANDEMIEI DE COVID-19

Eugenia PETROVA^{1,2*}, Alexandra Ioana TRANDAFIR^{1*}, Adina GHEMIGIAN^{1,2*}, Mircea GHEMIGIAN¹, Anda DUMITRASCU¹, Dumitru IOACHIMI, Nicoleta DUMITRU^{1,2}, Mara CARȘOTE^{1,2}, Florica SANDRU^{2,3}, Ana VALEA^{4,5}

¹Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

³Spitalul de Urgență Elias, București, România

⁴Spitalul Clinic Județean, Cluj-Napoca, România

⁵Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, România

Autor de corespondență:

Mara Carsote: carsote_m@hotmail.com

*Autori cu contribuții egale

INTRODUCERE

Tumorile paratiroidiene asociate hiperparatiroidismului primar (PH), de obicei adenoame (tipice sau atipice, solide sau cu transformare chistică), cu rezultat bun după îndepărtarea chirurgicală, pot cuprinde întreaga zonă a complicațiilor datorate hipercalcemiei asociate cu parathormon (PTH) crescut și rar prezintă complicații compresive locale, deoarece adenoamele sunt de obicei de dimensiuni mici (1-10). Tumorile care apar din glandele paratiroidiene sunt fie sporadice, fie ereditare în sindroamele familiale, care includ HP izolat sau neoplazie endocrină multiplă, asociind, de asemenea, carcinoame tiroidiene, tumori suprarenale sau hipofizare și neoplazie neuroendocrină (11-20).

SCOP

Prezentăm un caz al unui bărbat adult cu o tumoare mare de paratiroidă care a fost internat în primul an al pandemiei COVID-19.

METODĂ

Aceasta este o prezentare de caz. Pacientul a fost de acord cu utilizarea dosarului său medical, inclusiv a fotografiilor.

PREZENTAREA CAZULUI

Un pacient de sex masculin, nefumător, în vârstă de 58 de ani, a fost internat de urgență pentru o masă cervicală anterioară mare în iulie 2020. În ciuda simptomelor compresive locale, el a întârziat prezentarea din cauza circumstanțelor pandemice. La internare, prezentarea clinică a fost irelevantă, cu excepția tumorii mari a gâtului (Figura 1).

Tumorile paratiroidiene asociate hiperparatiroidismului primar (PH), de obicei adenoame (indiferent că sunt tipice sau atipice, solide sau cu transformare chistică), cu un rezultat bun după îndepărtarea chirurgicală, pot cuprinde întreaga zonă a complicațiilor datorate hipercalcemiei asociate cu niveluri crescute ale parathormonului (PTH) și rar prezintă complicații compresive locale, deoarece adenoamele sunt de obicei de dimensiuni mici. Prezentăm un caz deosebit al unui de bărbat adult cu o tumoare mare de paratiroidă, care a fost internat în primul an al pandemiei de COVID-19. Pacientul de sex masculin, nefumător, în vârstă de 58 de ani, a fost internat de urgență pentru o masă cervicală anterioară mare în iulie 2020. În ciuda simptomelor compresive locale, el a întârziat prezentarea din cauza circumstanțelor pandemice. Testele de sânge au evidențiat funcție renală și hepatică normală și calciu crescut. Explorarea metabolismului osos a confirmat PH și niveluri crescute ale markerilor de turnover osos. Ecografia cervicală anterioară a evidențiat o masă hipocogenă posterioară la lobul tiroidian drept de dimensiuni foarte mari (cu 10/8,54/4,85 cm), cu consistență neomogenă (atât solid, cât și chistic, cu predominanță chistică), tumoră bine modelată și având efect de masă (deviație traheală stângă). După reechilibrarea hidrică și 5 mg acid zolendronic pentru corectarea hipercalcemiei, s-a făcut paratiroidectomie superioară dreaptă. S-a confirmat prezența unui adenom paratiroidian gigant (40 g) cu transformare chistică (în total 170 g). Pacientul a avut o evoluție clinică bună în anul următor, când a fost reevaluat; s-au menținut nivelurile normale de calciu, precum și o îmbunătățire a parametrilor densității minerale osoase conform DXA centrală. Provocările managementului de caz includ prezentarea târzie la spital, cel mai probabil pe fondul izbucnirii pandemiei COVID-19, faptul că o tumoare paratiroidiană gigantică este de așteptat să fie un carcinom sau să aibă unele atipii (care nu au fost confirmate) și prezența transformării chistice, care a contribuit la creșterea dimensiunii, făcând mai dificilă intervenția chirurgicală. Ne punem întrebarea dacă o astfel de tumoare paratiroidiană impresionantă a apărut, de fapt, având la bază o anomalie genetică, așa cum se observă în HP familial.

Cuvinte cheie: paratiroidă, adenom, tumoră, endocrin, gigant, calciu, parathormon, paratiroidectomie, marker de turnover osos, osteoporoză

Figura 1. Tumoră mare în zona anterioară a gâtului la un bărbat de 58 de ani, internat în primul an al pandemiei de COVID-19



Pacientul prezenta o masă cervicală vizibilă pe partea dreaptă cu creștere graduală a volumului în ultimii 2 ani, cu fenomene compresive precum dispnee, dispnee la decubit (accentuată în ultimele 3 luni). Testele de sânge au evidențiat funcție renală și hepatică normală și calciu crescut (Tabelele 1,2). Explorarea metabolismului osos a confirmat PH și turnover crescut (Tabelul 2). Profilul tiroidian și suprarenal normal este confirmat.

Ecografia cervicală anterioară a evidențiat o masă posterioară în lobul tiroidian drept de dimensiuni foarte mari (cu 10/8,54/4,85 cm), cu consistență

Tabel 1. Teste biochimice la un bărbat de 58 de ani care a fost internat cu o masă cervicală anterioară mare în mijlocul primului an de pandemie de COVID-19

Parametru	Valoare Iulie 2020	Valoare Iulie 2021	Valorile normale	Unități
ALT (alaninaminotransferază)	21,5	37	0-41	U/l
AST (aspartataminotransferază)	21,1	28	0-38	U/l
Glicemia à jeun	95,7	99,4	70-110	mg/dl
Colesterol total	226,2	236,5	0-200	mg/dl
HDL-colesterol	55,7	52,1	35-55	mg/dl
LDL-colesterol	148	161	60-160	mg/dl
Trigliceride	113	117,8	113,6	mg/dl
Potasiu	4,8	5,06	3,5-5,1	mmol/l
Sodiu	142	144	136-145	mmol/l
Proteine totale	7	6,6	6,5-8,7	g/dl
Acid uric	7,6	9,5	3,5-7	mg/dl
Uree	39,1	37,3	15-50	mg/dl
Creatinină	1,25	1,22	0,5-1,2	mg/dl

Tabel 2. Evaluarea metabolismului osos la un bărbat de 58 de ani internat pentru o tumoră paratiroidiană mare, în concordanță cu hiperparatiroidismul primar

Parametru	Valoare Iulie 2020	Valoare Iulie 2021	Valorile normale	Unități
Calciu seric ionic	5,3	4,01	3,9-4,9	mg/dl
Calciu seric total	12,1	8,8	8,4-10,2	mg/dl
Fosfor seric	1,9	2,3	2,3-4,7	mg/dl
Calciu urinar 24 ore	0,46	0,17	0,07-0,3	g/ 24-h
Magneziu seric	2,15	2,11	1,6-2,6	mg/dl
25OHD (25-hidroxivitamina D)	17,2	26,4	30-100	ng/ml
ALP (fosfatază alcalină)	209	21,14	38-129	U/l
P1NP	NA	21,14	20,25-76,31	ng/ml
Osteocalcin	253,9	16,60	14-46	ng/ml
CrossLaps	2,81	0,120	0,104-0,504	ng/ml
PTH (parathormon)	548,2	62,09	15-65	pg/ml

NA = not available (nu este posibil)

Figura 3. Tomografia computerizată a gâtului și mediastinului cu substanță de contrast injectată intravenos, care arată o tumoră mare paratiroidiană superioară dreaptă de 9,18/4,68/7,64 cm la un bărbat de 58 de ani internat pentru simptome compresive locale din cauza creșterii recente a tumorii



Figure 2. Anterior cervical ultrasound on a 58-year old male revealing a large parathyroid tumour (hypoechoic pattern with solid and cystic components at right superior parathyroid gland)



hipoecogenă, neomogenă (atât model solid, cât și chistic, cu predominanță chistică), tumoră bine formată și are efect de masă (deviație traheală stângă) (Figura 2).

Tomografia computerizată (CT) a gâtului a confirmat prezența unei tumori mari a paratiroidiei superioare drepte (regiunea paratraheală și paraesofagiană), cu extensie la mediastinul superior, cu structură predominant chistică, de (per total) 9,18/ 4,68/7,64 cm (Figura 3).

MANAGEMENTUL CAZULUI

Hipercalcemia, ca urgență medicală, a fost tratată cu lichide intravenoase și acid zolendronic intravenos 5 mg, cu scăderea nivelului de calciu în câteva zile, astfel că pacientul a fost supus paratiroidectomiei cu explorare focalizată și excizie a adenomului paratiroidian superior drept sub anestezie generală. Operația a fost dificilă din cauza volumului gigantic al tumorii și a poziției sale posterioare și a aderenței tumorii la seroasa esofagiană (și riscul asociat de perforare esofagiană în timpul manipulării chirurgicale). De asemenea, lobul tiroidian drept a fost comprimat în timp ce localizarea nervului recurent a fost dificilă. În timpul operației, a fost identificată și excizată tumora paratiroidiană gigantică cu conținut mixt cervico-mediastinal (Figura 4).

Pacientul a fost externat câteva zile mai târziu în stare clinică bună, cu normocalcemie și PTH normală sub suplimentare cu calciu și vitamina D (Figura 5).

Raportul histologic a confirmat un adenom paratiroidian fără aspecte atipice (sau elemente de carcinom

Figura 4. Adenom paratiroidian gigant identificat intraoperator



Figura 5. Aspect postoperator al pacientului de 58 de ani care a suferit o paratiroidectomie superioară dreaptă



paratiroidian). Caracteristicile macroscopice sunt tumora solitară, de formă ovală, maro, cu o capsulă subțire, ușor neregulată, cu o greutate de 170 de grame (40 de grame în concordanță cu masa solidă și 130 de grame de lichid) (**Figura 6**).

Pacientul a avut o evoluție clinică bună în anul următor, când a fost reevaluat; s-au menținut nivelurile normale de calciu, precum și o îmbunătățire a parametrilor densității minerale osoase conform DXA centrală (absorbiometrie cu raze X cu energie duală); nu au fost identificate fracturi vertebrale la radiografia de profil a coloanei lombare (**Tabelul 3**).

DISCUȚII

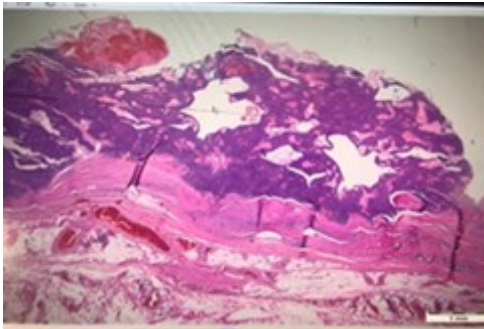
Provocările managementului cazului includ prezentarea târzie, cel mai probabil pe fondul izbucnirii pandemiei, faptul că o tumoare paratiroidiană gigantică este de așteptat să fie un carcinom sau să aibă unele atipii (aspecte care nu au fost confirmate), transformarea chistică care a contribuit la creșterea dimensiunii și a necesitat o intervenție chirurgicală dificilă. Întrebarea care se pune este dacă o astfel de tumoare paratiroidiană impresionantă se află, de fapt, pe terenul unei anomalii genetice (**Figura 7**).

Acest pacient de sex masculin a fost internat la câteva luni după ce au fost introduse restricțiile pandemice; îi era frică să vină la spital în timp ce simptomele de compresie i se agravau. Cu toate acestea, prezentarea tardivă pentru afecțiunii endocrine și nonendocrine a fost frecvent înregistrată în special în timpul primului val de pandemie de

Figura 6. Adenom paratiroidian superior drept gigant cu transformare chistică
A. Aspect macroscopic



B. Aspect microscopic care arată proliferarea celulelor principale și transformarea chistică (posthemoragică)



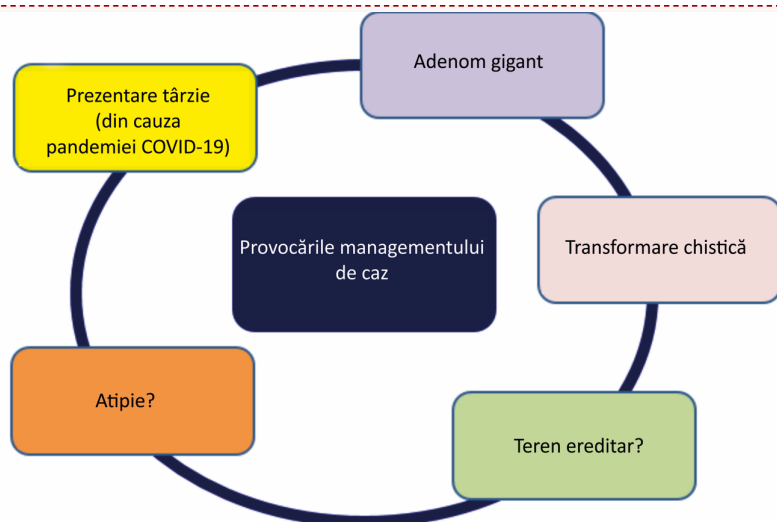
COVID-19 și a reprezentat un subiect medical și social general de îngrijorare; de asemenea, sarcina telemedicinii nu poate include tumorile tiroidiene și paratiroidiene nou detectate cu efect de masă consistent (21-30). În practica endocrină generală, o masă mare anterioară a gâtului (de exemplu, o tumoră în creștere recentă) aparține mai degrabă tiroidei (cancere tiroidiene, dar și gușă multinodulară) decât glandelor paratiroide, care este o prezentare excepțională, ca în cazul de față (31-40). Tumora paratiroidiană gigantică implică o procedură de paratiroidectomie mai dificilă decât cea observată în cazurile cu tumori mai mici; de asemenea, transformarea chistică și potențial prezența hipovitaminozei D au contribuit la intervenția provocatoare (41-49). Interesant este că subiectul nostru nu a avut alte complicații tipice ale HP, cum ar fi litiază renală sau hipertensiune arterială; majoritatea datelor susțin ideea că dimensiunile tumorii paratiroidiene nu sunt un predictor al complicațiilor legate de HP, dar se așteaptă o corelație cu nivelurile de PTH (50-55). Pacientul nostru avea o densitate minerală osoasă scăzută pentru vârsta sa, care a fost corectată prin injecție anuală de acid zolendronic 5 mg, medicament care s-a dovedit a fi util pentru hipercalcemia inițială, care a necesitat o anumită corectare înainte de operație. Osteoporoza secundară este mai frecventă la femeile aflate la menopauză; la bărbații sănătoși cu HP, normalizarea postoperatorie a PTH ar putea fi suficientă pentru a îmbunătăți constant rezultatele DXA, făcând inutilă continuarea terapiei antiosteoporotice cu bisfosfonați sau denosumab (55-60). Pacientul nostru a avut osteocalcin crescut și CrossLaps la primul diagnostic, care a scăzut la normal după un an. Mai mult decât atât, faptul că pacientul nu a prezentat hipocalcemie severă postoperatorie a fost un indicator al unei potențiale hiperplazii a glandelor paratiroide sau al adenoamelor sincrone (care a fost redenumită de OMS în 2022 boala paratiroidiană multinodulară legată de PH) pe fond genetic, scenariu care, în cele din urmă, nu a fost confirmat de evaluările celorlalte glande endocrine și de urmărirea la un an (3). După cum am menționat, prolactina normală și IGF-1 au exclus o prolactină hipofizară, respectiv un adenom secretor de hormon de creștere, calcitonina normală a exclus un carcinom tiroidian medular, în timp ce metanefrinele și

Tabel 3. Scanare DXA la internare și după un an de la administrarea acidului zolendronic 5 mg și paratiroidectomie superioară dreaptă

An	Regiune	Densitate minerală osoasă (g/cm ²)	Scor Z (SD)	Scor T (SD)
2020 (prima internare pentru tumoare mare la nivelul gâtului)	Lombar L1-4	0,857	-2,2	-3
	Col femural	0,791	-0,9	-2,1
	Șold total	0,802	-1,3	-2,1
	1/3 radius distal*	0,444	-4,1	-4,5
2021 (după un an de la paratiroidectomie)	Lombar L1-4	0,992	-1,2	-2,1
	Col femural	0,860	-0,4	-1,6
	Șold total	0,940	-0,4	-1,1
	1/3 radius distal*	0,475	-3,7	-4,1

*brațul nondominant

Figura 7. Dificultățile întâmpinate în managementul acestui caz



normetanefrinele normale nu au susținut diagnosticul de feocromocitom, așa cum se observă la tipul 1, respectiv 2A de neoplazie endocrină multiplă (61-70). Nu am testat mutația RET. Istoricul familiei pacientului a fost negativ.

CONCLUZII

Adenomul paratiroidian gigant este foarte rar; prezentarea tardivă din cauza circumstanțelor pandemice ar putea fi corelată cu transformarea chistică și dimensiunile crescute. Pentru un prognostic bun, este necesară intervenția chirurgicală promptă a unei echipe chirurgicale calificate.

Conflict de interese: nu

Mulțumiri: Mulțumim pacientului și echipei medicale și chirurgicale.

Bibliografie

1. Townsend KL, Ham KM. Current Concepts in Parathyroid/Thyroid Surgery. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2022 Mar;52(2):455-471.
2. Ghemigian A, Trandafir AI, Petrova E, Carsote M, Valea A, Filipescu A, Oproiu AM, Sandru F. Primary hyperparathyroidism-related giant parathyroid adenoma (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jan;23(1):88. doi: 10.3892/etm.2021.11011.
3. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Feb 17. doi: 10.1007/s12022-022-09709-1.
4. Wong HKG, Shipman K, Allan K, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid tumours in primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Jan 18. doi: 10.1007/s00423-021-02406-3.
5. Bedi HK, Jdrzejko N, Nguyen A, Aspinall SR. patient outcomes: A systematic review. *Surg Oncol.* 2021

Wiseman SM. Thyroid and parathyroid surgeon case volume influences *Sep*;38:101550. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101550.

6. Bragg S, Rhodes MA, Adams CS. Thyroid and Parathyroid Conditions: Parathyroid Conditions. *FP Essent.* 2022 Mar;514:30-38.
7. Boro H, Alam S, Kubihal V, Khatiwada S, Kubihal S, Agarwal S, Khadgawat R. Atypical parathyroid adenoma: Severe manifestations in an adolescent girl. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 Feb 23:45150. doi: 10.5114/pedm.2021.109127.
8. Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML. Parathyroid Tumors: Molecular Signatures. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 18;22(20):11206. doi: 10.3390/ijms222011206.
9. Saponaro F, Pardi E, Mazoni L, Borsari S, Torregrossa L, Apicella M, Frustaci G, Materazzi G, Miccoli P, Basolo F, Marcocci C, Cetani F. Do Patients With Atypical Parathyroid Adenoma Need Close Follow-up?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):e4565-e4579. doi: 10.1210/clinem/dgab452.
10. Adams CS, Bragg S, Christian N, Rhodes MA. Thyroid and Parathyroid Conditions: Thyroid Nodules, Cysts, and Malignancies. *FP Essent.* 2022 Mar;514:24-29.
11. Sandru F, Carsote M, Valea A, Albu SE, Petca RC, Dumitrascu MC. Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3383-3388.
12. Xu Q, Hui C, Hou L, Zheng P, Lu Y, Deng D. Long-term follow-up of a case of MEN1 and literature review. *Neuro Endocrinol Lett.* 2021 Oct 29;42(6):369-374.
13. Sandru F, Carsote M, Albu SE, Valea A, Petca A, Dumitrascu MC. Glucagonoma: From skin lesions to the neuroendocrine component (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3389-3393.
14. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, Rasmussen ÅK, Hojbjerg L, Bastholt L, Godballe C, Oturai P, Feldt-Rasmussen U. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol.* 2022 Feb;79:163-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.
15. Valea A, Ghervan C, Carsote M, Morar A, Iacob I, Tomesc F, Pop DD, Georgescu C. Effects of combination therapy: somatostatin analogues and dopamine agonists on GH and IGF1 levels in acromegaly. *Clujul Medical.* 2015;88(3):310-313.
16. Newey PJ. Hereditary Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):663-681. doi: 10.1016/j.ecl.2021.08.003.

Continuarea bibliografiei din pagina precedentă

17. Valea A, Carsote M, Ghervan C, Georgescu C. Glycemic profile in patients with acromegaly treated with somatostatin analogue. *J Med Life*. 2015;8(Spec issue):79-83.
18. Juhlin CC, Erickson LA. Genomics and Epigenomics in Parathyroid Neoplasia: from Bench to Surgical Pathology Practice. *Endocr Pathol*. 2021 Mar;32(1):17-34. doi: 10.1007/s12022-020-09656-9.
19. Simonds WF. Clinical and Molecular Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*. 2020 Aug;52(8):578-587. doi: 10.1055/a-1132-6223.
20. Cristina EV, Alberto F. Management of familial hyperparathyroidism syndromes: MEN1, MEN2, MEN4, HPT-Jaw tumour, Familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and neonatal severe hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):861-875. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.010.
21. Sandru F, Carsote M, Petca RC, Gheorghisan-Galateanu AA, Petca A, Valea A, Dumitrascu MC. COVID-19 – related thyroid conditions (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021;22(756):1-5.
22. Bezak E, Carson-Chahhoud KV, Marcu LG, Stoeva M, Lhotska L, Barabino GA, Ibrahim F, Kaldoudi E, Lim S, Marques da Silva AM, Tan PH, Tsapaki V, Frize M. The Biggest Challenges Resulting from the COVID-19 Pandemic on Gender-Related Work from Home in Biomedical Fields-World-Wide Qualitative Survey Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 6;19(5):3109. doi: 10.3390/ijerph19053109.
23. Upadhyay AK, Patnaik SK, Chandrasekhara T, Tilak TVSVGK, Kushagra P, Singh Bhatia S. Lessons Learnt From a Greenfield Hangar-Based 1,000-Bedded Temporary Hospital in India. *HERD*. 2022 Mar 10:19375867221079942. doi: 10.1177/19375867221079942.
24. Ali T, Aghaloo K, Chiu YR, Ahmad M. Lessons learned from the COVID-19 pandemic in planning the future energy systems of developing countries using an integrated MCDM approach in the off-grid areas of Bangladesh. *Renew Energy*. 2022 Mar 4;189:25-38. doi: 10.1016/j.renene.2022.02.099.
25. Sironi VA, Inglese S, Lavazza A. The "One Health" approach in the face of Covid-19: how radical should it be? *Philos Ethics Humanit Med*. 2022 Feb 28;17(1):3. doi: 10.1186/s13010-022-00116-2.
26. Kitano M, Keswani S, Erdahl L, Bankhead-Kendall B, Wall A, Bilimoria K, Kim E. How to Optimize Your Research During a Pandemic - A Summary of Discussions From the Association for Academic Surgery Town Hall and Lessons Learned From 2020. *J Surg Res*. 2021 Dec;268:244-252. doi: 10.1016/j.jss.2021.05.011.
27. Griebeler ML, Pantalone KM, Gambino R, Shewmon D, Morrow J, Mendlovic D, Makin V, Hamaty M, Hasan S, Lansang MC, Zhou K, Burguera B. The importance of implementing inpatient virtual coverage in an endocrinology practice: lessons learned thus far from the COVID-19 pandemic. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb 9;7(1):5. doi: 10.1186/s40842-021-00118-7.
28. Rodríguez-Hermosa JI, Planellas-Giné P, Cornejo L, Maldonado E, Ranea A, Gironès J, Codina-Cazador A. Endocrine cancer surgery complicated by COVID-19: Lessons from the initial phase of the outbreak. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jun;47(6):1489-1490. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.003.
29. Khan R, Naseem T, Hussain MJ, Hussain MA, Malik SS. Possible Potential Outcomes from COVID-19 Complications on Testes: Lesson from SARS Infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020 Oct;30(10):118-120. doi: 10.29271/jcpcsp.2020.supp2.118.
30. Zhang D, Fu Y, Zhou L, Liang N, Wang T, Del Rio P, Rausei S, Boni L, Park D, Jafari J, Kargar S, Kim HY, Tanda ML, Dionigi G, Sun H. Thyroid surgery during coronavirus-19 pandemic phases I, II and III: lessons learned in China, South Korea, Iran and Italy. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1065-1073. doi: 10.1007/s40618-020-01407-1.
31. Dumitru N, Ghemigian A, Carsote M, Albu SE, Terzea D, Valea A. Thyroid nodules after initial evaluation by primary health care practitioners: an ultrasound pictorial essay. *Arch Balk Med Union*. 2016;51(3):434-438.
32. Allard L, Denis JA, Godiris Petit G, Deniziaut G, Ghander C, Mathy E, Guillerme E, Lussey-Lepoutre C, Leenhardt L, Buffet C. Complete resection of ulcerating, infiltrative, voluminous differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Feb 28;11(2):e210091. doi: 10.1530/ETJ-21-0091.
33. Naciu AM, Verri M, Crescenzi A, Taffon C, Longo F, Frasca L, Tabacco G, Monte L, Palermo A, Crucitti P, Cesareo R. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma showing goiter-like presentation and rapid growth. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Jan 27;2021:20-0184. doi: 10.1530/EDM-20-0184.
34. Oueslati I, Khiari K, Elfeleh E, Abdallah NB. Voluminous lateral lymph node metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct;20(5):735-736. doi: 10.4103/2230-8210.190567.
35. Alvarez-Payares JC, Ribero ME, Ramírez-Urrea S, Fragozo-Ramos MC, Agámez-Gómez JE, Román-González A, Arias LF, Arenas RB, López-Urbano F. Giant Parathyroid Adenoma-Associated Fracture, Not All Lytic Bone Lesions are Cancer: A Case-Based Review. *Case Rep Med*. 2022 Jan 29;2022:3969542. doi: 10.1155/2022/3969542.
36. Wong G, Ghabbour A, Borumandi F. Giant parathyroid adenoma and challenges with preoperative differentiation from malignancy. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 9;14(4):e241554. doi: 10.1136/bcr-2021-241554.
37. Evola G, Tavarelli M, Evola FR, Sapuppo G, Pellegriti G, Masucci R. Giant parathyroid adenoma: a rare cause of primary hyperparathyroidism mimicking a carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2020;71(4):359-360. doi: 10.5603/EP.a2020.0035.
38. Gallo D, Rosetti S, Marcon I, Armiraglio E, Parafioriti A, Pinotti G, Perrucchini G, Patera B, Gentile L, Tanda ML, Bartalena L, Piantanida E. When primary hyperparathyroidism comes as good news. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 Jun 4;2020:20-0046. doi: 10.1530/EDM-20-0046.
39. Liu P, Vakharia N, Zacharia A, Rogers M, Tanweer F. Bilateral giant parathyroid adenoma in the absence of multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Jul;102(6):e111-e114. doi: 10.1308/rcsann.2020.0043.
40. Gücek Hacıyanlı S, Acar N, Gür EÖ, Çelik SC, Karaisalı S, Dilek ON, Hacıyanlı M. Severe hypercalcaemia of primary hyperparathyroidism: Could giant adenoma be the real culprit rather than carcinoma? *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 May;102(5):363-368. doi: 10.1308/rcsann.2020.0039.
41. Carsote M, Padurarau DN, Nica AE, Valea A. Parathyroidectomy: is vitamin D a player for a good outcome? *Journal of Medicine and Life*. 2016;4(9):348-352.
42. Sterpetti AV. The art of surgery. *Br J Surg*. 2019 May;106(6):700. doi: 10.1002/bjs.10863.

References continues from the previous page

43. Frey S, Bourgade R, Le May C, Croyal M, Bigot-Corbel E, Renaud-Moreau N, Wargny M, Caillard C, Mirallié E, Cariou B, Blanchard C. Effect of Parathyroidectomy on Metabolic Homeostasis in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Med*. 2022 Mar 2;11(5):1373. doi: 10.3390/jcm11051373.
44. Seib CD, Meng T, Suh I, Harris AHS, Covinsky KE, Shoback DM, Trickey AW, Kebebew E, Tamura MK. Risk of Fracture Among Older Adults With Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med*. 2022 Jan 1;182(1):10-18. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6437.
45. Huang SY, Burchette R, Chung J, Haigh PI. Parathyroidectomy for nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: Beneficial but not a panacea. *Surgery*. 2022 Jan;171(1):29-34. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.077.
46. Wen P, Xu L, Zhao S, Gan W, Hou D, Zhang L, Cao J, Xiong M, Jiang L, Yang J. Risk Factors for Severe Hypocalcemia in Patients with Secondary Hyperparathyroidism after Total Parathyroidectomy. *Int J Endocrinol*. 2021 Apr 2;2021:6613659. doi: 10.1155/2021/6613659.
47. Seib CD, Suh I, Meng T, Trickey A, Smith AK, Finlayson E, Covinsky KE, Kurella Tamura M, Kebebew E. Patient Factors Associated With Parathyroidectomy in Older Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2021 Apr 1;156(4):334-342. doi: 10.1001/jamasurg.2020.6175.
48. Islam AK, Holt S, Reisch J, Nwariaku F, Antonelli J, Maalouf NM. What Predicts Recurrent Kidney Stone after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg*. 2020 Jul;231(1):74-82. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.015.
49. Liu J, Huang Q, Yang M, Huang L, Zhang L. Risk factors predicting severe hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res*. 2020 Jan;48(1):300060519897505. doi: 10.1177/0300060519897505.
50. Tourmis S, Makris K, Cavalier E, Trovas G. Cardiovascular Risk in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5628-5636. doi: 10.2174/1381612824999201105165642.
51. de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS. Endocrine Causes of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Oct 20;22(11):97. doi: 10.1007/s11906-020-01108-3.
52. Liang CC, Yeh HC, Lo YC, Chou CY, Yen TH, Tsai HC, Hsu SP, Kuo CC. Parathyroidectomy slows renal function decline in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2021 Apr;44(4):755-763. doi: 10.1007/s40618-020-01369-4.
53. Jing Y, Lu C, Xia D, Xia W, Wu Y. High blood pressure as the first manifestation and multiple organ dysfunction in primary hyperparathyroidism: a case report. *Hypertens Res*. 2020 Oct;43(10):1125-1127. doi: 10.1038/s41440-020-0447-8
54. Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):805-820.
55. Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res*. 2018;49:67-84. doi: 10.1159/000486003.
56. Radu L, Carsote M, Gheorghisan-Galateanu AA, Preda SA, Calborean V, Stanescu R, Gheorman V, Albulescu DM. Blood Parathyryn and Mineral Metabolism Dynamics. A clinical analyzes. *Revista de Chimie*. 2018;69(10):2754-2758
57. Carsote M, Preda SA, Mitroi M, Camen A, Radu L. Serum Osteocalcin, P1NP, Alkaline Phosphase, and CrossLaps in Humans: the relationship with body mass index. *Revista de Chimie*. 2019;70(5):1615-1618.
58. Che H, Breuil V, Cortet B, Paccou J, Thomas T, Chapuis L, Debais F, Mehzen-Cetre N, Javier RM, Loiseau Peres S, Roux C, Briot K. Vertebral fractures cascade: potential causes and risk factors. *Osteoporos Int*. 2019 Mar;30(3):555-563. doi: 10.1007/s00198-018-4793-1.
59. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):3993-4004.
60. Dalemo S, Eggertsen R, Hjerpe P, Almqvist EG, Boström KB. Bone mineral density in primary care patients related to serum calcium concentrations: a longitudinal cohort study from Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 2018 Jun;36(2):198-206.
61. Poiana C, Neamtu MC, Avramescu ET, Carsote M, Trifanescu R, Terzea D, Neamtu OM, Ferechide D, Danculescu Miulescu R. The poor prognosis factors in G2 neuroendocrine tumor. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(3 Suppl):717-720.
62. Carsote M, Paun S, Neamtu MC, Avramescu ET, Iosif C, Terzea D, Constantinoiu S, Danculescu Miulescu R, Neamtu OM, Poiana C. The immunohistochemistry aspects in two cases of neurofibromatosis-associated abdominal tumors, *Rom Journal Morphol Embryol*, 2012;53(2):401-405.
63. Landry JP, Pieterman CRC, Clemente-Gutierrez U, Grubbs EG, Fisher SB, Graham PH, Waguespack SG, Perrier ND. Evaluation of risk factors, long-term outcomes, and immediate and delayed autotransplantation to minimize postsurgical hypoparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A retrospective cohort study. *Surgery*. 2021 Dec 21:S0039-6060(21)01079-5. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.046.
64. Diwaker C, Sarathi V, Jaiswal SK, Shah R, Deshmukh A, Thomas AE, Prakash G, Malhotra G, Patil V, Lila A, Shah N, Bandgar T. Hereditary medullary thyroid carcinoma syndromes: experience from western India. *Fam Cancer*. 2021 Jul;20(3):241-251. doi: 10.1007/s10689-020-00219-9.
65. Khairi S, Osborne J, Jacobs MF, Clines GT, Miller BS, Hughes DT, Else T. Outcome of Clinical Genetic Testing in Patients with Features Suggestive for Hereditary Predisposition to PTH-Mediated Hypercalcemia. *Horm Cancer*. 2020 Oct;11(5-6):250-255. doi: 10.1007/s12672-020-00394-2.
66. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:40-51. doi: 10.1159/000491037.
67. DeLellis RA, Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):117-132.
68. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct;24(10):T195-T208.
69. Iacobone M, Citton M, Viel G, Schiavone D, Torresan F. Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. *Updates Surg*. 2017 Jun;69(2):181-191.
70. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):574-583.