

CASO CLÍNICO

TUMORES PARDOS MIMETIZANDO ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE UN CARCINOMA PARATIROIDEO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Oriana Calles Coello, Seilee Hung, Mariela Paoli.

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 98-105

RESUMEN

Objetivo: Describir caso inusual de paciente con tumor pardo, manifestación poco frecuente del hiperparatiroidismo, como presentación inicial de carcinoma de paratiroides.

Caso Clínico: Paciente masculino de 25 años, inicia enfermedad actual en el 2011, caracterizada por dolor en encía inferior de hemiarcada izquierda, acompañada de tumoración en región maxilar inferior ipsilateral. Se evidencia progresión de dicha lesión y aparición de nueva tumoración en maxilar superior derecho, además de dolores óseos, limitación a la movilización y fracturas patológicas en húmeros. En abril de 2015 presenta disartria, dificultad en la alimentación por progresión de la tumoración en la cavidad oral, además de sangrado en el sitio de la lesión, por lo que es hospitalizado. Examen físico: lesión tumoral en maxilar superior e inferior que deforma la arcada dentaria, con sangrado activo que imposibilita la oclusión completa de boca, con asimetría facial. Extremidades: asimetría en ambos húmeros. Paraclínicos: PTH: 990 pg/mL, calcio: 13 mg/dL, fosfatasa alcalina: 300 UI/L. Se realiza paratiroidectomía y lobectomía tiroidea izquierda. Biopsia: carcinoma paratiroideo. A los meses se evidencia mejoría del dolor óseo y del tamaño de las lesiones.

Conclusión: El carcinoma de paratiroides es una neoplasia rara, la prevalencia es menos de 1% de los casos de hiperparatiroidismo, y la incidencia es de 0.015 por 10000 casos. El tumor pardo es una forma infrecuente de manifestación de un hiperparatiroidismo, reflejando un desafío en el diagnóstico diferencial de una enfermedad metastásica ósea, y más aún cuando el carcinoma paratiroideo generalmente al momento del diagnóstico ya presenta metástasis a distancia.

Palabras clave: Carcinoma Paratiroideo, Hiperparatiroidismo Primario, Tumor Pardo, Osteítis Fibrosa Quística.

BROWN TUMORS MIMETIZING BONE METASTASIC DISEASE AS AN INITIAL PRESENTATION OF A PARATHYROID CARCINOMA. ABOUT A CASE.

ABSTRACT

Objective: To describe the unusual case of a patient with brown tumor, rare manifestation of hyperparathyroidism, as initial presentation of a parathyroid carcinoma.

Case Report: Two years later evidence progression of the lesion, also appearance of new tumor in the right upper jaw, in addition to bone pain, limitation mobilization and pathological fractures in the humerus. In April 2015 the

Artículo recibido en: Septiembre 2016. Aceptado para publicación en: Marzo 2017.
Dirigir correspondencia a: Oriana Calles. Email: orianaca15@gmail.com

patient presents dysarthria and difficulty in feeding due to progression of the tumor in the oral cavity, in addition to bleeding at the site of injury, so it is hospitalized. Physical examination: tumor lesion in upper and lower jaw, which deforms the dental arch, with active bleeding that precludes complete occlusion of the mouth, with facial asymmetry. Limbs: asymmetry in both humerus. Paraclinical: PTH: 990 pg/mL, calcium: 13 mg/dL, alkaline phosphatase: 300 IU/L. Parathyroidectomy and left thyroid lobectomy was performed. Biopsy: parathyroid carcinoma. Months later, improvement in bone pain and lesion size was evident.

Conclusions: Parathyroid carcinoma is a rare neoplasm, the prevalence is less than 1% of cases of hyperparathyroidism, and the incidence is 0.015 per 10,000 cases. The brown tumor is a rare form of manifestation of hyperparathyroidism, reflecting a challenge in the differential diagnosis of a metastatic bone disease, and even more when the parathyroid carcinoma usually at the time of diagnosis already presents distant metastases.

Key words: Parathyroid Carcinoma, Primary hyperparathyroidism, Tumor Pardo, osteitis fibrosa cystica.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina extremadamente rara, a nivel mundial son pocos los casos reportados¹. Por otra parte, el tumor pardo óseo es una forma localizada de osteítis fibrosa quística que es consecuencia del hiperparatiroidismo, y habitualmente es una manifestación tardía del mismo². Su diagnóstico imagenológico es difícil, ya que no se distingue de una enfermedad metastásica ósea, y más aún, cuando el tumor pardo se encuentra asociado a un carcinoma paratiroideo hiperfuncionante, de allí surge la importancia de la presentación de este caso clínico

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 25 años de edad, natural y procedente del estado Barinas, quien refiere inicio de enfermedad actual desde marzo de 2011, caracterizado por dolor en encía inferior de hemiarcada izquierda, de moderada intensidad, punzante, no irradiado, que cedía con la administración de analgésicos, con recidiva cada 24-48 horas; así mismo refiere aparición de tumoración en maxilar inferior izquierdo de pequeño tamaño por lo que acude a cirujano maxilofacial de la localidad, quien realiza estudio histopatológico de la lesión que reporta tumor periférico de células gigantes e indica acetónido de triamcinolona (Kenacort®) intratumoral, a dosis que no especifica, sin mejoría. Dos años después evidencia progresión de la lesión ante-

riormente descrita, así mismo aparición de una nueva tumoración en maxilar superior, por lo que es ingresado por el servicio de cirugía general de un hospital de Caracas, donde realizan otra biopsia, que reporta de nuevo lesión periférica de células gigantes y deciden planificar para resección de las lesiones tumorales; sin embargo, por persistencia de hipercalcemia es pospuesta en múltiples oportunidades, lo que prolongó la estancia intrahospitalaria. El paciente abandona el centro de salud contra opinión médica permaneciendo sin control médico durante 2 años aproximadamente. En abril de 2015 se presenta progresión marcada de las lesiones tumorales en cavidad oral, asociándose al cuadro clínico, dificultad para articulación de las palabras, disfagia, y pérdida de peso marcada por dificultad en la ingesta de alimentos y sangrado abundante de la lesión de manera espontánea o al ingerir alimentos y durante el cepillado; acude al IAHULA y es ingresado. Antecedentes personales: Refiere fractura patológica de húmero izquierdo en 2013 y luego de húmero derecho en el 2014. Niega antecedentes familiares de importancia. Examen funcional: pérdida de peso de forma involuntaria: 20 kg en 2 años, limitación para la ingesta de alimentos sólidos, disnea ocasional atribuido a cambios de posición de cabeza (flexión), debilidad muscular proximal, ocasional y dolores óseos a predominio de hemicuerpo derecho con leve limitación a la movilización, poliuria con orinas claras. Disartria desde 6 meses previos a su ingreso. Examen físico: PA: 120/75 mmHg, FC: 67 x', FR: 18 x', Peso: 61 Kg, Talla: 1,70 m, IMC: 21,1 kg/m². En cavidad oral se evidencia lesión

en maxilar superior de gran tamaño que protruye fuera de la cavidad oral, que deforma la arcada dentaria, con lesiones ulceradas, que ocupan paladar duro y blando, con sangrado activo, así mismo lesión con la mismas característica en maxilar inferior de menor tamaño, no dolorosa a la palpación e imposibilita la oclusión completa de la boca y confiere asimetría facial (ver fotos N° 1 y 2). Cuello no se palpan tiromegalía, tumoraciones ni adenopatías. Cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones; se evidencia deformidad en ambos brazos con limitación a la movilización por el dolor, miembros inferiores sin alteraciones, neurológico conservado.



Fotos N° 1 y 2. Lesión en cavidad oral al ingreso

Exámenes complementarios: Paraclínicos de ingreso: Hb: 6,5 g/dL, fósforo: 2,6 mg/dL, calcio: 13 mg/dL, PTH: 990 pg/mL, fosfatasa alcalina: 300 UI/L, TGP: 4 UI/L, TGO: 17 UI/L, TSH: 2,1 UI/L, T4L: 1,3 ng/dL, 25-hidroxivitamina D: 42 ng/mL. Resto de paraclínicos normales.

Dentro de los estudios de imágenes: Ultrasonido Tiroideo: *Lóbulo derecho:* parénquima homogéneo, sin imágenes focales, mide 2,9 x 1 x 2 cm. *Lóbulo izquierdo:* parénquima homogéneo, sin imágenes focales, mide 2,6 x 1,4 x 1,2 cm. Imagen de lesión ocupante de espacio posterior al lóbulo tiroideo izquierdo, heterogéneo, predominantemente hipocogénica, con moderada vascularización, de contornos definidos que comprime y desplaza las estructuras vecinas, mide 3,5 x 1,9 x 1,7 cm con un volumen de 6,4 cc, en relación con paratiroides.

La Tomografía de Cara reporta distorsión de la configuración anatómica de estructuras de la cara condicionadas por imágenes expansivas de aspecto trabecular, alterna con área de destrucción ósea (lítica), a predominio de tercio medio e inferior de la cara, a nivel del maxilar inferior, ramas horizontales y verticales, incluyendo las apófisis coronoides, con adelgazamiento e irregularidad del cóndilo izquierdo, comprometiendo la apófisis alveolar y los planos de clivajes grasos y musculares contiguos. Maxilar superior con similares características. En partes blandas compromiso del paladar blando y de músculos milohiideo, hiogloso, masetero y pterigoideo con efecto compresivo.

La tomografía cerebral revela un proceso infiltrativo tumoral neoplásico, aparentemente metastásico a nivel óseo en los elementos que conforman la cara, base y bóveda del cráneo.

En la tomografía de tórax se reportan estructuras óseas con distorsión en la configuración anatómica, de aspecto esclerótico, trabecular, con áreas de destrucción ósea, en los elementos que conforman la parrilla costal, la escápula, la articulación del hombro a predominio izquierdo y el segmento vertebral cervico-dorsal. No lesiones ocupantes de espacio pleuroparenquimatosas evidentes. Proceso infiltrativo tumoral neoplásico metastásico en las estructuras óseas. En la tomografía abdominopélvica se describen imágenes hipodensas cálcicas de distribución difusa en el sistema calicial derecho, las de mayor tamaño medial e inferior. *Estructuras óseas:* distorsión de la configuración

anatómica, con pérdida del tenor cálcico normal, expansiva de aspecto esclerótico, trabecular, con áreas de destrucción ósea en los elementos que conforman la pelvis ósea, los segmentos vertebrales dorso-lumbosacro y el tercio superior del fémur.

Gammagrafía ósea: (ver figura N° 1) se evidencian múltiples áreas hipercaptantes distribuidas en cráneo, parrilla costal, escápula, húmeros, columna cervical, pelvis, fémures y metatarsos bilaterales.

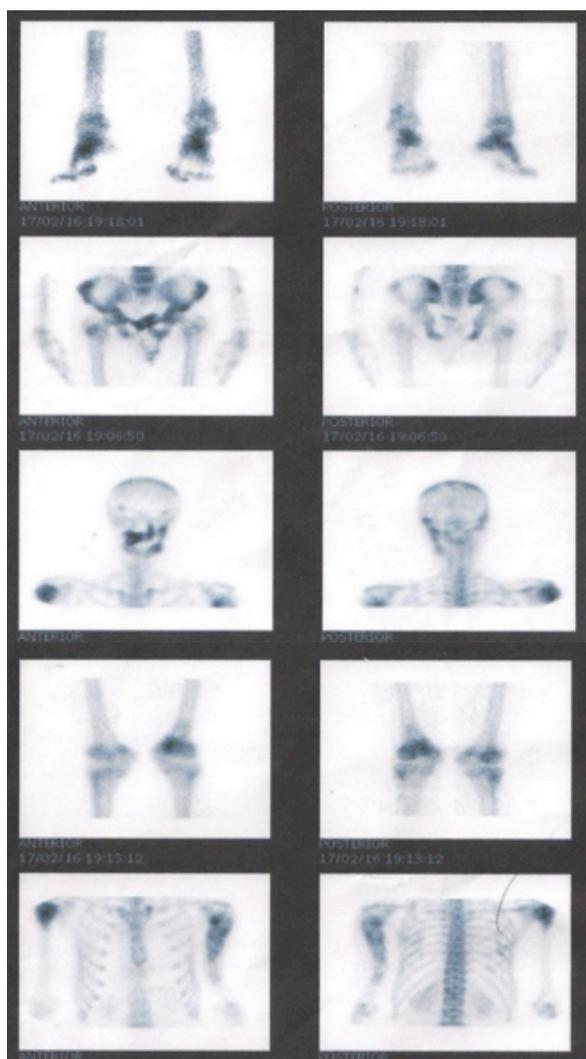


Fig. 1. Gammagrafía ósea del paciente

El paciente trae los estudios anatómo-patológicos previos realizados en varias oportunidades de la lesión de los maxilares: Biopsia del 26/07/11 realizada en centro público en Barinas que reporta tumor periférico de células gigantes. Biopsia

del 22/04/13 realizada en servicio de anatomía patológica en centro médico privado de Caracas reporta lesión periférica de células gigantes. Biopsia del 21/05/13 realizada en el servicio de anatomía patológica de Hospital en Caracas que reporta granuloma reparativo de células gigantes.

En vista de lo anteriormente descrito, se realiza diagnóstico de tumor pardo secundario a hiperparatiroidismo primario por probable adenoma paratiroideo izquierdo y fractura de húmero bilateral. Se inicia tratamiento para mejorar la hipercalcemia y cifras de hemoglobina para ser llevado a intervención quirúrgica para re-sección del adenoma paratiroideo. El servicio de cirugía general realiza paratiroidectomía izquierda con lobectomía tiroidea izquierda.

Egresó satisfactoriamente 3 días después del acto quirúrgico. Un mes después durante su seguimiento el paciente refiere mejoría de los dolores óseos, así mismo disminución de las lesiones tumorales en arcada dentaria, mejorando la ingesta de alimentos y articulación de la palabra; trae controles de PTH que reportan 56,84 pg/mL.

Así mismo trae resultado de la biopsia de la pieza quirúrgica realizado en dos centros privados diferentes que reporta Carcinoma Paratiroideo con conteo de mitosis 4 a 5 en 10 campos de alto poder. Inflamación crónica moderada, inespecífica, con septos de tejido conjuntivo fibroso con destrucción de la capsula que rodea dicha lesión. La glándula tiroidea se encontraba libre de malignidad. En vista de dicho hallazgo es valorado por el Servicio de Oncología, para su seguimiento, debido a que las probables lesiones óseas pudieran ser metastásicas. El paciente se mantuvo en observación por nuestro servicio y nueve meses después de la intervención quirúrgica, el paciente presenta reducción marcada de la masa tumoral en cavidad oral (ver fotos N° 3 y 4) y disminución de las lesiones osteíticas generalizadas en estudio de control de gammagrafía ósea donde se evidencia disminución de la captación de las mismas; no ha presentado nuevas fracturas patológicas, reforzando el diagnóstico de tumor pardo y descartando que las lesiones óseas sean por metástasis a distancia.



Fotos N° 3 y 4. Lesión de cavidad oral del paciente después de la paratiroidectomía

DISCUSIÓN

El primer reporte de carcinoma paratiroideo fue hecho por De Quervain en 1909, quien describió un paciente con una masa en el cuello que parecía paratiroides en la evaluación histopatológica¹; posteriormente, Amstrong en 1938, describió la asociación de la hipercalcemia severa con este

diagnóstico². El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina extremadamente rara³ con una incidencia de 0,015 por 100.000 habitantes, y representa menos del 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario⁴. En general el carcinoma de paratiroides se distribuye en forma similar por sexo, a diferencia de las lesiones benignas de paratiroides que son más frecuentes en mujeres¹. El pico de edad de aparición es entre la 5ta y la 6ta década de la vida describiéndose pocos casos en personas jóvenes, como es nuestro caso, y tiene una propensión de 40-60% a recurrir localmente a los 5 años del diagnóstico⁵. No existe diferencia en cuanto a la raza o grupo geográfico. La etiología del carcinoma de paratiroides es hasta ahora incierta; ha sido asociada a formas esporádicas o familiares, tales como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), el síndrome de hiperparatiroidismo hereditario y el tumor de mandíbula (HPT-JT). Existe un riesgo incrementado en pacientes con hiperparatiroidismo familiar y antecedente de irradiaciones⁶.

La mayoría de los carcinomas de paratiroides son hiperfuncionantes, sin embargo existen algunos casos raros que no lo son. Las manifestaciones clínicas se deben al hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia más que a la infiltración a órganos vecinos. La mayoría de los pacientes están sintomáticos en el momento del diagnóstico (> 95%), al contrario de lo que sucede con las causas benignas de hiperparatiroidismo primario, en las cuales más del 80% se consideran asintomáticos. La afectación orgánica ocurre con mayor frecuencia a nivel renal y ósea⁷. La afectación renal con frecuencia se presenta en forma de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, que se observa en aproximadamente en el 20% de los pacientes^{8,9} y la hipercalcemia que se presenta en un 35-40% de los casos, debido a un aumento de la carga filtrada de calcio, que excede la capacidad de reabsorción. Ocasionalmente ocurre disminución del aclaramiento de creatinina como única alteración renal¹⁰.

La afectación ósea es la de mayor morbilidad, observándose generalmente en casos avanzados de la enfermedad, la cual es debida al aumento

de la actividad osteoclástica inducida por el estímulo excesivo de la parathormona, que causa desmineralización ósea estrechamente relacionada a la gravedad del hiperparatiroidismo, viéndose afectada más la cortical del antebrazo y la cadera y favoreciendo las fracturas de cabeza del radio, la cadera y la pelvis¹¹. Sorprendentemente también aumentan las fracturas vertebrales, que aparentemente están menos afectadas¹⁰.

La forma clásica de manifestación ósea de un hiperparatiroidismo y por ende el sello en cuanto a la severidad del mismo en pacientes con carcinoma paratiroideo es la osteítis fibrosa quística (OFQ)¹². Las manifestaciones clínicas son el dolor, la deformidad ósea y el riesgo importante de fracturas patológicas, presentes en el caso que se discute. Los signos radiológicos típicos son: resorción subperióstica de falanges medias y distales, afinamiento distal de las clavículas, cráneo con aspecto moteado o patrón «en sal y pimienta», quistes óseos y aparición de tumores pardos^{13,14}; esta última es la forma final y localizada de la OFQ, y debido al comportamiento clínico agresivo y las características imagenológicas de las lesiones, pueden ser fácilmente confundida con lesiones neoplásicas malignas¹⁵. La primera descripción de esta entidad data de 1891 por Von Recklinghausen, quien pensaba que la hipertrofia de paratiroides que se encontraba en autopsias de pacientes con OFQ era una consecuencia de la enfermedad ósea y no su causa. Más tarde Mandl en 1925, demostró que el hiperparatiroidismo era la causa de la OFQ, al constatar mejoría de las lesiones óseas y de los signos y síntomas de hipercalcemia, tras realizar una paratiroidectomía, en un paciente afectado por esta enfermedad ósea¹⁶.

La prevalencia de los tumores pardos antiguamente eran frecuente, sin embargo en los últimos 50 años ha disminuido considerablemente, debido al diagnóstico precoz de la causa subyacente^{13,14}, lo cual se debe a la inclusión de la medición del calcio sérico en los análisis rutinarios de laboratorio, que lleva a la detección de esta enfermedad en etapas asintomáticas o mínimamente sintomáticas¹⁷, reportando una prevalencia actual de menos del 5% de los casos¹⁸.

El tumor pardo es una forma localizada de OFQ, éste es un tumor de crecimiento lento, no maligno, pero de comportamiento agresivo y su génesis depende del efecto directo de la hormona paratiroidea en el hueso, que estimula la conversión de osteoblastos a osteoclastos y genera mayor resorción ósea que formación de tejido nuevo. Es localmente destructiva causando dolor óseo y fracturas patológicas. En la radiología simple se observa como una lesión lítica bien definida¹⁹. En el estudio histopatológico se evidencia un estroma de células mononucleares con acúmulos de células gigantes multinucleares²⁰. Finalmente, la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso y por células gigantes similares a osteoclastos. Estas lesiones son muy vascularizadas y pueden tener centros necróticos. Debido a la pigmentación por la hemosiderina tienen un aspecto macroscópico de color ocre, por lo que históricamente se les conoce como tumores pardos u osteoclastomas²¹. Es preciso señalar que los tumores pardos son lesiones no neoplásicas que guardan gran similitud con los tumores de células gigantes, pero en el contexto del hiperparatiroidismo se consideran granulomas reparadores y no tienen el potencial maligno ni neoplásico de las verdaderas lesiones de células gigantes^{22,23}.

En relación a nuestro paciente, presentó como forma inicial la aparición de tumores pardos, considerando que estas alteraciones óseas son infrecuentes en la actualidad y más aún la inusual aparición de tumor pardo en la región maxilar tanto superior como inferior, ya que por lo general, son lesiones que afectan principalmente metacarpianos, falanges, cráneo, pelvis, clavícula, costillas, fémur y columna vertebra²⁴. El compromiso del maxilar inferior se observa sólo en un 4,5% de los casos, y el del maxilar superior es todavía más raro⁴. No obstante, debido a la aparición de múltiples lesiones óseas generalizadas, asociadas al diagnóstico anatómo-patológico postquirúrgico de carcinoma paratiroideo en nuestro paciente, no se descartó el probable diagnóstico de enfermedad ósea metastásica. Es frecuente observar al momento del diagnóstico de un carcinoma paratiroideo la presencia de metástasis cervicales en un 30% de los casos y metástasis a distancia en

un 20% de los pacientes, siendo la principal vía de diseminación la linfática, con afección ganglionar regional, aunque puede existir diseminación por vía hematogena, con metástasis preferentemente óseas, hepáticas y pulmonares⁴.

Así, el diagnóstico diferencial para los tumores pardos con respecto a enfermedad ósea maligna, supone un reto médico. La gammagrafía ósea permite caracterizar los tumores pardos como lesiones óseas hipercaptantes²⁵, sin embargo esta no la diferencia de la enfermedad ósea metastásica. La CT/PET- FDG se ha utilizado comúnmente para distinguir lesiones malignas de las lesiones benignas, sin embargo es de poca ayuda a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre ambas, ya que dichas lesiones igualmente pueden presentar una alta afinidad por la 18F-FDG, dando falsos positivos⁵ y esto es debido a la hipercaptación de este radionúclido por los macrófagos que se encuentran en los tumores pardos, así como por los acúmulos de hemosiderina que tienen dichos tumores²⁷. El mecanismo sugerido involucra el metabolismo de la glucosa intracelular en los macrófagos, que puede desempeñar un papel para la captación elevada de FDG en estos tumores²⁶. Sin embargo, cuando se retira el estímulo de la parathormona, luego de la resección quirúrgica de la lesión paratiroidea subyacente, los tumores pardos suelen regresar, lo cual si puede ser detectado por la PET/TAC-18F-FDG de forma más precoz que con técnicas convencionales de imagen, ya que los cambios metabólicos acontecen antes que los cambios morfológicos⁵; lamentablemente nuestro paciente no se pudo realizar dicho estudio, sin embargo, la evolución clínica satisfactoria nos orienta a las características benignas de las lesiones óseas.

CONCLUSIÓN

La presencia de tumores pardos es una forma infrecuente de manifestación actual del hiperparatiroidismo primario, sin embargo, habla de la severidad del mismo, sobre todo asociado a carcinoma paratiroideo. No obstante, ante el hallazgo anátomo-patológico de una neoplasia paratiroidea, asociada a manifestaciones óseas, se

debe descartar metástasis ósea, como diagnóstico diferencial. Lamentablemente ni la radiografía, ni la gammagrafía, ni la CT/PET-FDG, ayudan en el diagnóstico diferencial entre ambas. La evolución clínica satisfactoria en nuestro caso, orienta hacia la benignidad de dichas lesiones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Quevain F. Malignant aberrant parathyroid. *Dtsch Z Fuer Chir* 1904;100:334-352.
2. Armstrong HG. Primary carcinoma of the parathyroid with report of a case. *Bull Acad M Toronto* 1938;11:105-110.
3. Dąbrowska A, Tarach J, Zwolak A. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid cancer - a diagnostic and management challenge. *Endokrynol Pol* 2015;66:150-167.
4. Rawat N, Khetan N, Williams DW, Baxter JN. Parathyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:1345-1353.
5. Santiago Chinchilla A, Ramos Font C, Muros de Fuentes MA, Navarro-Pelayo Láinez M, Palacios Gerona H, Moreno Caballero M, Llamas Elvira JM. Falso negativo de la gammagrafía con 99mTc-sestamibi en un carcinoma paratiroideo con tumores pardos asociados. Aportaciones de la PET/TAC-18F-FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30:174-179.
6. Cao J, Chen C, Wang QL, Xu JJ, Ge MH. Parathyroid carcinoma: A report of six cases with a brief review of the literature. *Oncol Lett* 2015;10:3363-3368.
7. Choi JH, Kim KJ, Lee YJ, Kim SH, Kim SG, Jung KY, Choi DS, Kim NH. Primary Hyperparathyroidism with extensive brown tumors and multiple fractures in a 20-year-old woman. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:614-619.
8. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, Clemens TL, Bilezikian JP. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990;89:327-333.
9. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. The risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: a controlled historical follow up study. *BMJ* 2002;325:807-810.

10. Martínez Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatol Clin* 2012;8:287-291.
11. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Ach Surg* 2008;143:260-266.
12. Fong Difourt M, Castillo B. Hiperparatiroidismo en su forma ósea. *MEDISAN* 2008;12:1-5.
13. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, Rastad J. 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;26:93-936.
14. Coker L, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Sur* 2006;242:642-650.
15. Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park A, Hee B. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. *Clin Nucl Med* 1997;22:69-694.
16. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2006;202:181-190.
17. Chavin H, Pisarevsky A, Chavin C, Kroll L, Petrucci E. Tumor pardo como manifestación inicial de hiperparatiroidismo primario. *Medicina Buenos Aire* 2008;68:219-221.
18. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257:6-17.
19. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1352-1354.
20. Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch J, Schmelzeisen R. Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1024-1028.
21. Lessa MM, Sakae FA, Tsuji RK, Araújo BC, Voegels RL, Butugan O. Brown tumor of the facial bones: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2005;84:432-434.
22. Scott SN, Graham SM, Sato Y, Robinson RA. Brown tumor of the palate in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1999;108:91-94.
23. Parrish CM, O'Day DM. Brown tumor of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1199-1202.
24. Hsu CH, Liew PL, Wang W, Leung TK, Yang KM. Enhanced FDG uptake in brown tumors mimics multiple skeletal metastases in a patient with primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 2008;49:949-950.
25. Mora-Escuderoa I, Gato-Diez A, Blázquez-Cabrera JA, Lozano-Setien E, García de la Torre JP. Tumores pardos pretibiales como manifestación inicial de un hiperparatiroidismo primario. *Rev Clin Esp* 2012;212:e15-18.
26. Guerrero Y, Uzcátegui L, Petrosino P, Uzcátegui C, Valderrama JL, Spinetti D. Hiperparatiroidismo primario con tumor pardo mimetizando enfermedad ósea maligna. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12:191-199.
27. Meydan N, Barutca S, Guney E, Boylu S, Savk O, Culhaci N, Ayhan M. Brown tumors mimicking bone metastases. *J Natl Med Assoc* 2006;98:950-953.