

Bölüm 7

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Banu YİĞİT¹
Bülent ÇİTGEZ²

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), hiperkalsemi ve yüksek veya uygunsuz şekilde normal serum parathormon (PTH) seviyeleri ile karakterize edilen yaygın bir endokrin bozukluktur. PHPT, bir veya daha fazla paratiroid bezinden aşırı PTH salgılanmasından kaynaklanır. Sporadik veya ailevi olabilmekte birlikte vakaların %85'i tek adenom, %10'u çoklu adenom, %5'i hiperplazi ve %1'in altında paratiroid kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır. 60 yaş üzeri kadınlarda %0.004 gibi daha sık bir oranda görülür. 40 yaş altında K/E oranı eşittir. 60 yaş üstünde ise K/E oranı 4/1'dir. Yıllık olarak 100.000 yeni vaka bildirilmektedir. 1970 öncesi sıklıkla semptomatik hastalık görülürken; 1970 sonrası Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada asemptomatik hastalık ön plandadır. Bu durumun nedeni tarama amaçlı biyokimyasal test yapılmasının sıklığının 1970 sonrası artmasıdır (1). Rutin incelemeler sırasında kalsiyum yüksekliği saptanması, osteoporoz nedeniyle tetkik edilirken veya boyun ultrasonunda (US) saptanan paratiroid insidentalomaları şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Paratiroid bezleri ile ilişkili ana hedef organlar böbrek, gastrointestinal sistem ve kemiklerdir. Tanıda kullanılan başlıca laboratuvar parametreleri arasında PTH, Ca (total-iyonize), fosfor (P), albümin, 25(OH) D vitamini, üre, kreatinin, magnezyum (Mg), 24 saatlik idrar Ca yer alır (2). Bu bölümde, alandaki son gelişmelere odaklanarak PHPT'nin klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularını ve cerrahi yönetimini açıklamayı amaçladık.

KLİNİK

Klinik prezentasyonlar semptomatik PHPT, asemptomatik PHPT ve hafif PHPT şeklindedir. Hafif PHPT, son 30 yıldır gündemde olmasıyla birlikte kesin bir

¹ Op. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, banuyigit149@gmail.com

² Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Memorial Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, bcitgez@yahoo.com

tanımlama yoktur. Hafif ve asemptomatik PHPT birlikte tanımlanabilmektedir. Ca ve/veya PTH seviyeleri normalin hafif üzerindedir. Kemik veya renal hastalık olmaksızın stabil bir hiperkalsemi vardır.

Semptomatik PHPT'de semptomlar arasında hedef organ hasarına bağlı bulgular (nefrolityazis, patolojik kırık ve semptomatik hiperkalsemi), aşırı susama, su içme, sık veya fazla miktarda idrara çıkma ve konstipasyon bulunur. Yorgunluk, depresyon ve unutkanlık nonspesifik semptomlar arasındadır. Semptomatik hastalığı olan PHPT'li hastalarda mutlak çözüm paratiroidektomidir (3-5). Semptomatik PHPT'de başarılı bir cerrahi sonrası böbrek taşı oluşumunda azalma olur (6). Cerrahi yapılmadığı takdirde ise 10 yıllık gözlemde nefrolityaziste progresyon görülür (7).

Asemptomatik PHPT, serum Ca konsantrasyonunun normal sınırın 1mg/dL (0.25 mmol/L) veya daha fazla üzerinde olmasıyla birlikte hastalıkla ilgili klasik semptomların (renal kalkül, fraktürler, osteoporoz) olmadığı PHPT çeşididir. Non-spesifik semptomlar (depresyon, yorgunluk, letarji) %80 karşımıza çıkmaktadır. Hafif PHPT ve asemptomatik PHPT birlikte değerlendirildiğinde benzer D vitamini ve kemik mineral dansitometri düzeylerine sahip olduğunu görmekteyiz. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki hafif PHPT'li hastalarda daha düşük total ve iyonize Ca, üriner Ca ve PTH seviyelerine rastlanılmaktadır (8).

Asemptomatik PHPT'de serum Ca >1mg/dl normal seviyenin üstünde olması, 50 yaş altı hastalar, kemik bulguları veya böbrek bulguları dahil 4 ana bulgudan en az birinin varlığında operasyon önerilmektedir. Kemik bulguları, KMY'nin kalça, lomber vertebra veya distal radiusta sağlıklı yaş grubuna göre 2.5 standart deviasyon daha altında olmasıdır (T-score<-2.5). Daha önceden asemptomatik vertebral fraktür (direk radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemeler ile saptanan) varlığı da kemik bulguları arasında yer alır. Subklinik kemik hastalığında ise özellikle kortikal kemiklerde (ön kol, kalça) KMY'de azalma, vertebra da dahil trabeküler kemiklerde kırık riskinde artış yer alır. Paratiroidektomi sonrası özellikle ilk 2 sene içinde KMY'de artış görülür ve fraktür riski de azalır (9). Renal endikasyonlar arasında glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60ml/dk altında olması, 24 saatlik idrar Ca 400mg/gün (>10mmol/gün) üzerinde olması, direk grafi, US veya BT'de nefrolityazis veya nefrokalsinozis saptanması yer alır. Subklinik böbrek hastalığı bulguları arasında asemptomatik nefrolityazis, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) yer alır. Normokalsemik hiperparatiroidi dahil tüm hiperparatiroidilerde kemik kitle yoğunluğu azalır. KMY genelde hastalığın 8. yılından sonra azalmaya başlar.

Hastalarda genellikle 25(OH) vitamin D seviyesi (<30ng/ml) düşüktür. 1,25(OH) vitamin D düzeyi ise normal veya yüksektir.

Hastalar çoğunlukla semptomatik hastalık endikasyonu ile ameliyat edilmektedir (3). Tedavide altın standart paratiroidektomidir. Ancak inoperabl olan hastalar, bir veya daha fazla girişim yapıp bulunamayan paratiroid bezleri veya hasta ameliyatı istemiyorsa paratiroidektomi yerine medikal tedavi yapılır. Medikal tedavi ömür boyu tedavi gerektirir ve bazı yan etkileri mevcuttur. Medikal tedavi ile takip edilen hastaların yıllık serum Ca, kreatinin ve GFR düzeylerine bakılır. Ayrıca 1-2 yılda bir KMY ölçülür ve vertebrada fraktür riski açısından grafiler çekilir. Renal değerlendirme amaçlı 24 saatlik idrar profili ve renal US istenebilir. Takiplerde gereklilik halinde cerrahi tedavi önerilir.

Kardiyovasküler bulgular arasında yer alan hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofi, diastolik disfonksiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve vulvar kalsifikasyon artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kardiyovasküler semptomların varlığı cerrahi endikasyon açısından tartışmalıdır. 457 hastayı içeren 15 çalışmalık bir metaanaliz sonucu cerrahi sonrası sol ventrikül hacminde azalma görülmüştür (10). Hipertansiyon irreversibledir (11, 12). Nöropsikiyatrik bulgular arasında yorgunluk, güçsüzlük, hafif depresyon, hafıza zayıflaması yer alır (13-15). Klinik veya biyokimyasal olarak paratiroid kanseri şüphesi, takiplerini düzenli olarak yaptırmayacak olan hastalar ve alışılmışın dışında semptomları olan gastroözofageal reflü ve fibromiyalji hastalarına da operasyon önerilebilmektedir.

LABORATUAR

PHPT biyokimyasal prezentasyonları klasik PHPT, normokalsemik PHPT ve nonklasik PHPT şeklindedir. Klasik PHPT'de yüksek Ca (total-iyonize), yüksek PTH, düşük veya normal alt sınırdaki P, normal veya artmış 24 saatlik idrar Ca, normal D vitamini düzeyleri (>30ng/ml) görülür. D vitamini düzeylerine bakılarak sekonder sebepler dışlanır. Alkalen fosfataz düzeyi %25 olguda yüksek olup bu olgularda cerrahi sonrası hipoparatiroidi ve hipokalsemiye daha yatkın olabileceği yönünde görüşler vardır. Normokalsemik PHPT, sekonder nedenlerin yokluğunda yüksek PTH, normal total ve iyonize Ca, düşük veya normal P, normal D vitamini düzeyi (>30ng/ml) ile karakterizedir. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı (lityum veya tiazid grubu diüretikler), hiperkalsüri veya familial hipokalsürik hiperkalsemiden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. 3-6 aylık periyot boyunca en az iki defa laboratuvar

bulgularının ölçümü yapılmalıdır. Üriner Ca normal veya klasik PHPT'ye göre daha düşüktür. Osteoporoz yarıya yakınında görülebilir ve vertebral fraktürler olabilir (16). Nonklasik PHPT'de, yüksek Ca seviyeleri görülür ancak normal PTH nedeniyle yetersiz ayırıcı tanıya gidilir ve cerrahinin gecikmesi nedeniyle ciddi osteoporotik durumlar ve vertebral fraktürlerle karşılaşılabilir (17). Normohormonal-normokalsemik PHPT oldukça nadir görülür ve literatürde paratiroid kanserlerinin de bu şekilde prezente olabileceğine dair görüşler bildirilmektedir. PTH ve Ca seviyeleri normaldir. Genellikle klinik veya insidental olarak karşımıza çıkar ve görüntülemenin pozitif olduğu vakalardır. Vertebral fraktüre sebebiyet verebileceği için ameliyat edilebilen bir gruptur (18). Familial hipokalsiürik hiperkalsemi, otozominal dominant geçişlidir. Böbrek ve paratiroid bezlerinde Ca reseptör algılanması bozuktur. Ca, Mg ve PTH düzeyleri hafif yüksek ve P düzeyi hafif düşüktür. İdrarda Ca atılımı 50mg/günden az olmakla birlikte hipokalsiüri görülür. Ca/kreatinin klirensi 0.01'den düşüktür. Bu hastalarda cerrahi yapılmaz ve genellikle yanlış tanıları sebebiyet verebilir.

RADYOLOJİ

Görüntüleme yöntemlerinin PHPT tanısı, ayırıcı tanı ayırımı, cerrahi endikasyon belirlenmesi ve hastalığın takibinde yeri yoktur. Görüntülemenin negatif olması cerrahi için bir kontrendikasyon değildir (19). PHPT tanısında görüntüleme yöntemlerini noninvaziv ve invaziv görüntüleme yöntemleri olarak iki başlık altında inceleyebiliriz. Non invaziv görüntüleme yöntemleri US, sintigrafik yöntemler ve kesitsel yöntemlerdir. Ameliyat planlanan PHPT'li hastalarda başlangıç görüntüleme yöntemi US ve sintigrafidir.

US, ucuz, yaygın, taşınabilir ve radyasyon içermez. Çeşitli modalitelerle birleştirilebilir. Kontrast uygulaması veya doppler eşliğinde yapılabilir. Eşlik eden tiroid patolojisini bize gösterebilir ve biyopsi ile tanı konulabilmesini sağlar. Deneyim gerektirir ve %76-79 tanısal duyarlılığı mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pozitif prediktif değeri %90'ın üzerindedir. Gland yerleşimine göre ve multiglandüler hastalıkta (MGH) duyarlılık %35 düzeyine kadar düşebilir. Teknesyum 99m metoksiisobutilisonitril (Tc-99m MIBI) paratiroid sintigrafisi, en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. 500mg üzeri dokularda, atipik hiperplazi ve adenomda mitokondride yerleşmiş olan oksifil hücrelere duyarlı olan sestamibi ile bu görüntüleme yapılır. Dual faz ile pin hole gibi bazı ilave uygulamalarla duyarlılığı daha da arttırılmaktadır. Özellikle ektopik bezlerin görüntülenmesinde önemlidir. Tek başına tanısal duyarlılığı %51-88

civarındadır. Tiroidi değerlendirme, double adenom ve MGH'da yetersizdir. Bu durumlarda tanısal duyarlılığı %33-44'e kadar düşmektedir (20). Ancak US ve sestamibi sintigrafinin kombine olarak kullanılması duyarlılığı %79-95'e kadar yükseltmektedir. MGH'da ise %30-60 seviyelerine kadar yükseltmiştir (4).

Tek Foton Emisyon Tomografinin (SPECT) BT görüntülemeleriyle füzyon edilerek kullanıldığı görüntüleme modalitelerinde %95'lere kadar duyarlılık bildirilmiştir. Bunun yanında anatomik ve fonksiyonel değerlendirmeye imkan vermiştir. Ektopik lokalizasyon değerlendirilmesi ve sintigrafiye göre MGH değerlendirilmesinde daha üstün olduğu gösterilmiştir (21). 4 boyutlu BT (4D-BT), dinamik bir çekimdir. Paratiroid bezlerinin geç yıkanmasına bağlı olarak kontrastlanma paterninde olan değişimlerden yararlanılmaktadır. Kesitsel bir görüntüleme olduğu için anatomik detayları iyi olarak verebilmektedir. %90 civarında tanısal duyarlılığı vardır. MGH'da %62-85 civarında tanısal duyarlılık söz konusudur. Dezavantajı radyasyon dozunun bir sestamibi çekiminden 50 kat fazla olmasıdır. Boyun bölgesi ve tiroid kanseri riskini 1/1000 oranında arttırdığı için genç hastalarda önerilmemektedir (22).

MR, zor lokalize vakalarda, reoperasyon planlanan vakalarda, radyasyon içermemesi nedeniyle gebelerde tercih edilebilir. Konvansiyonel MR görüntüleri %43-71 arasında bir tanısal duyarlılığa sahipken 3 Tesla MR (3T-MR) ile yapılan görüntülemelerde bu rakam %97.8 seviyesine çıkmıştır (23). Lenfadenopati (LAP) ve adenom ayırımında sıkıntılar bildirilmekle beraber yine de bir dinamik çekim tekniği olan 4D-MR'da adenom, tiroid lezyonu veya LAP ayırımı %96 oranındadır. Reoperatif olgularda 4D-MR tercih edildiğinde %93 civarında başarı oranları bildirilmiştir (24). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)/BT, farklı radyofarmasötiklerle (11C-methionine (MET)-PET, 18F-fluorocholine PET) kullanılarak paratiroid bezleri patolojileri için de uygulanabilmektedir (25). Endoskopik ultrason (EUS), deneyim ve anatomik oryantasyon gerektirir. Deneyimli kişiler tarafından yapıldığında %90'ın üzerinde tanısal doğruluk bildirilmiştir (26, 27).

Bilateral juguler venöz örnekleme hem preoperatif hem intraoperatif kullanılabilir. Lateralizasyon için %10 veya üzeri bir fark olmalıdır. İntraoperatif US ile birlikte kullanıldığında %80 bir duyarlılık bildirilmiştir. Lokalizasyon şansını %33'ten %60'a yükseltir. En önemli limitasyonu juguler venden örnek alınan seviyenin daha altına yerleşik adenomu atlayabilmesidir (28). Selektif venöz örnekleme, konvansiyonel anjiyografik bir yöntemdir. Lateralizasyon %92'ler civarındadır. Tiroid bezine daha yakın bir noktadan örnek alınırsa süperselektif venöz örnekleme olarak adlandırılır. Negatif veya uyumsuz

görüntülemelerde, geçirilmiş boyun cerrahisinde, persistans/reoperasyon gerektiren vakalarda tercih edilebilir. Primer vakalarda hasta bazında karar verilmelidir (29). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)-paratiroid washout, nadir kullanılır ve duyarlılık %100 olarak bildirilmiştir. Benign/malign ayırımı yetersizdir. Ekilme riski olduğundan kanser şüphesi varsa kontrendikedir. Hematom, abse, inflamasyon gibi sonuçlara yol açabilir. Seçilmiş hastalarda (nüks, intratiroidal, vs.) kullanılabilir.

Gama prob kullanımı, özellikle minimal invaziv cerrahi uygulanacaksa intraoperatif olarak tercih edilebilir. Ameliyattan 1-2 saat önce 10-15 mq kadar teknesyum enjeksiyonu sonrası ameliyat sırasında el cihazı ile sayım yapılır. Ameliyat başında referans değerler (her iki omuz, alt ekstremitte) alındıktan sonra boyunda kesi öncesi ve sonrası lokalize edilen alan paratiroid bezi çıkarılmadan in vivo olarak bir ölçüm alınması sonrasında paratiroid bezi çıkarıldıktan sonra ex vivo tekrar bir ölçüm alınır. Bu değer referans sayımın %20 ve üstü olduğunda paratiroid bezi olarak kabul ediliyor. Eksizyon sonrası da mutlaka lojda kontrol bir sayım yapılması önerilmektedir.

CERRAHİ

Cerrahi yaklaşımlar:

- 1) Konvansiyonel 4 bez eksplorasyonu
- 2) Minimal invaziv paratiroidektomi (MIP):
 - a) Mini insizyon açık paratiroidektomi
 - b) Video yardımcı yöntemler
 - MIVAP
 - Total endoskopik paratiroidektomi
 - Uzaktan erişimli (transoral, transaksiller, infraklavikuler, meme)

Konvansiyonel yaklaşım (4 bez eksplorasyonu), dört paratiroid bezi de gözlemlenecek şekilde ortaya konduktan sonra büyümüş olan bez veya bezler çıkarılır. Deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında kür oranı %95-98'dir. Halen lokalize edilemeyen hastalarda, herediter olgularda ve eşlik eden tiroid hastalığı olan olgularda standart yaklaşımdır. MIP, güvenilir, efektif ve düşük maliyetli olması, daha iyi kozmetik sonuç ve morbidite oranlarına sahip olması nedeniyle 4 bez eksplorasyonunun yerini aldı. Kür oranı %99.4, komplikasyon oranı %1.45 seviyesindedir. Ameliyat öncesi lokalizasyon şarttır. Eksplorasyon genel ya da lokal anestezi altında mini kesi veya video yardımcı olarak ya da uzaktan erişimli

tekniklerle yapılabilir. Cerrahiye sınırlamak için şüpheli bez çıkarıldığında hızlı intraoperatif PTH (IOPTH) bakılmalıdır.

MIP için gereklilikler:

-Cerrah konvansiyonel 4 bez eksplorasyonunda deneyimli olmalı

-Adenom net bir şekilde lokalize edilmiş olmalı

-Hasta dikkatli seçilmeli. Eşlik eden tiroid patolojisi, geçirilmiş boyun cerrahisi veya radyoterapi, herediter hiperparatiroidi (4 bez hastalığı) varlığında MIP yerine konvansiyonel cerrahi teknikleri tercih edilmektedir.

-IOPTH çalışılması önerilir.

Tanımlanan MIP teknikleri:

1) Lateral endoskopik yaklaşım: 3 trokar kullanılması, karbondioksit (CO₂) insüflasyonu, amfizem, pnömomediastinum, boyunda hematoma gibi dezavantajları nedeniyle artık kullanılmamaktadır (30).

2) Minimal invazif video yardımcı paratiroidektomi (MIVAP): İlk olarak Paola Miccoli tarafından 1998 yılında tanımlanmıştır (31). Mini insizyon paratiroidektomiden çok farklı değildir. Amfizem, pnömomediastinum riski yoktur.

3) Mini insizyon paratiroidektomi: Santral ya da lateral kesi ile yapılabilir. Radyonüklid rehberliğinde MIP, sistemik sestamibi verilerek veya radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL) ile yapılabilir. Adenom background aktiviteden en az %20 fazla tutar. Prob pozisyonlaması yanlış sonuçlar doğurabilir. Sestamibi tiroid ve skar dokusunda da tutulabilir. Operatör bağımlıdır ve gerçek lokalizasyondan ziyade taraf göstermeye yardımcı olur. ROLLde kullanılan makroalbumini radyolog bezin içine uygulaması halinde diseksiyon sırasında kapsül yırtılması oluşabilir. Bunun yerine bezin yanına makroalbuminle işaret konulması bu riski azaltır.

4) Uzaktan erişimli yöntemler

Udelsman ve ark. yaptığı çalışmada MIP'teki kür oranını konvansiyonel cerrahiden daha yüksek bulmuştur. Ancak konvansiyonel cerrahide tercih edilen hastaların çoğu görüntüleme yöntemlerinin negatif olduğu hastalar olduğu için bu durum tartışmalıdır (32). Ayrıca pek çok çalışma MIP tekniklerini desteklemektedir (33). Hastaların %85'inde tek adenom olması, görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, tek adenom saptanan hastalarda MIP ile bilateral eksplorasyon arasında tedavi başarısı açısından fark olmaması, bilateral eksplorasyonda bezlerin büyüklüğünü değerlendirecek standart bir yöntem olmaması ve hastaların tercihi paratiroid cerrahisinde MIP yöntemlerine yönelimi arttırmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 19;2:16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
2. Pokhrel B, Leslie SW, Levine SN. Primary Hyperparathyroidism. [Updated 2022 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895/>
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
5. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 May 23. (NICE Guideline, No. 132.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542087/>
6. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):807. doi: 10.1136/bmj.325.7368.807.
7. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21;341(17):1249-55. doi: 10.1056/NEJM199910213411701.
8. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, et al. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. *J Endocrinol Invest*. 2016 Mar;39(3):349-54. doi: 10.1007/s40618-015-0412-6.
9. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al.; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1359-67. doi: 10.1210/jc.2014-3441.
10. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4399-407. doi: 10.1210/jc.2015-3202.
11. Lind L, Jacobsson S, Palmér M, et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *J Intern Med*. 1991 Jul;230(1):29-35. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00403.x.
12. Silverberg SJ. Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N117-25.
13. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*. 2000 Dec;128(6):1013-20;discussion 1020-1. doi: 10.1067/msy.2000.110844.
14. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1687-92. doi: 10.1210/jc.2006-1836.
15. 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 Aug;92(8):3114-21. doi: 10.1210/jc.2007-0219.
16. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. Classic Primary Hyperparathyroidism Versus Normocalcemic and Normohormonal Variants: Do They Really Differ? *World J Surg*. 2018 Apr;42(4):992-997. doi: 10.1007/s00268-018-4512-2.
17. Applewhite MK, White MG, Tseng J, et al. Normohormonal primary hyperparathyroidism is a distinct form of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):62-69. doi: 10.1016/j.surg.2016.03.038.

18. Poppe K, Pipeleers-Marichal M, Flamen P, et al. Non-secreting atypical parathyroid adenoma. *J Endocrinol Invest.* 2001 Feb;24(2):107-10. doi: 10.1007/BF03343823.
19. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, et al. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):902-12. doi: 10.1210/jc.2012-3168.
20. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;132(3):359-72. doi: 10.1016/j.otohns.2004.10.005.
21. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, et al. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using ^{99m}Tc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2015 May-Aug;18(2):127-35. doi: 10.1967/s002449910207.
22. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Oct 1;144(10):929-937. doi: 10.1001/jamaoto.2018.1671.
23. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, et al. Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Can Assoc Radiol J.* 2017 Feb;68(1):47-55. doi: 10.1016/j.carj.2016.07.004.
24. Aschenbach R, Tuda S, Lamster E, et al. Dynamic magnetic resonance angiography for localization of hyperfunctioning parathyroid glands in the reoperative neck. *Eur J Radiol.* 2012 Nov;81(11):3371-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.05.023.
25. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-MIBI or ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Sep;45(10):1762-1771. doi: 10.1007/s00259-018-3980-9.
26. Ersoy R, Ersoy O, Evranos Ogmen B, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for preoperative localization of parathyroid adenomas. *Endocrine.* 2014 Sep;47(1):221-6. doi: 10.1007/s12020-013-0152-3.
27. de la Quintana Basarrate A, Díaz Aguirregoitia FJ, Gil Sánchez J, et al. Valor de la ecoendoscopia transesofágica en el diagnóstico de localización en el hiperparatiroidismo primario [Oesophageal endoscopic ultrasound in the accurate location of primary hyperparathyroidism (HPT)]. *Cir Esp.* 2009 Jun;85(6):360-4. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2008.12.010.
28. Alvarado R, Meyer-Rochow G, Sywak M, et al. Bilateral internal jugular venous sampling for parathyroid hormone determination in patients with nonlocalizing primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1299-303. doi: 10.1007/s00268-010-0556-7.
29. Ibraheem K, Toraih EA, Haddad AB, et al. Selective parathyroid venous sampling in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018 Nov;128(11):2662-2667. doi: 10.1002/lary.27213.
30. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, et al. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach. *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Jun;384(3):298-301. doi: 10.1007/s004230050207.
31. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol.* 2003 Mar;29(2):188-90. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol.* 2003 Mar;29(2):188-90. doi: 10.1053/ejso.2002.1313.
32. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011 Mar;253(3):585-91. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
33. Ahmadiéh H, Kreidieh O, Akl EA, et al. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 21;10(10):CD010787. doi: 10.1002/14651858.CD010787.pub2.