

HIPERPARATIROIDISMO CLÁSICO ASOCIADO A CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN

CARLOS ALFONSO BUILES^{1*}, ALEJANDRO ROMÁN G.¹, ELVIA GÓEZ², DIANA PATRICIA GIRALDO³,
JUAN DAVID MÚNERA³, FEDERICO URIBE L.¹ Y GUILLERMO LATORRE S.¹

Resumen

Se reporta el caso de una mujer de 54 años, quien presentó una fractura patológica en cuello femoral izquierdo, sobre el territorio de un tumor pardo. Se hizo el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTP), con base en los hallazgos de hipercalcemia, de concentraciones séricas elevadas de paratohormona y de la presencia de un adenoma de paratiroides inferior derecho en la gammagrafía de paratiroides. Adicionalmente la paciente presentaba un tumor pardo en el cuello femoral izquierdo, una fractura patológica de clavícula derecha, insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial. Se realizó paratiroidectomía inferior derecha, posterior a la cual la paciente presentó hallazgos compatibles con síndrome de hueso hambriento. En el procedimiento quirúrgico se halló un nódulo tiroideo, contralateral al adenoma de paratiroides, que correspondió a un carcinoma papilar de tiroides. Se presentan los hallazgos clínicos, imagenológicos, patológicos y de laboratorio del hiperparatiroidismo y se realiza una revisión de la literatura de la asociación del HPTP con el carcinoma papilar de tiroides.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, tumor pardo, cáncer de tiroides

SYMPTOMATIC PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH THYROID PAPILLARY CARCINOMA. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract

This is the case of a 54-year-old woman who had a pathological fracture of the left femoral neck, in the area of a brown tumor. A diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) was made based on the findings of: hypercalcemia, high serum levels of parathormone, and the presence of a parathyroid adenoma of the lower right parathyroid in the gammagraphic image. The patient also has a brown bone tumor in the left femoral neck, a pathologic fracture of the right clavicle, chronic renal insufficiency and arterial hypertension. A lower right parathyroidectomy was made. After this procedure the patient developed hungry bone syndrome. During the surgical procedure a thyroid nodule was found in the contralateral side from the parathyroid

¹ Grupo Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia (U de A)- Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP).

² Departamento de Patología- HUSVP.

³ Medicina Interna. U de A.

* Dirección electrónica para correspondencia: @gmail.com» cabuba493@gmail.com

Dirección postal: Sección Endocrinología Adultos y Diabetes, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Recibido: Febrero 6 de 2006. Aceptado: Marzo 15 de 2006

adenoma, which was reported as a papillary thyroid carcinoma. The clinical, radiological, pathological and laboratory findings of hyperparathyroidism are shown as well as a review of the literature on the association of PHPT with papillary thyroidal carcinoma.

Key words: Primary hyperparathyroidism, brown tumor, thyroid carcinoma.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) puede ser diagnosticado en 1 de cada 500 mujeres y en 1 de cada 2000 hombres mayores de 40 años. En los países que han implementado el tamizaje poblacional de las concentraciones séricas de calcio, se ha incrementado también la detección de la forma asintomática, de tal forma, que al momento del diagnóstico, los síntomas clásicos del HPTP no están presentes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en países en los que no se cuenta con un desarrollo tecnológico adecuado, o en los que el acceso a la atención en salud es limitado, el HPTP sigue presentándose en su forma clásica: con enfermedad ósea, cálculos renales, síntomas neuropsiquiátricos e hipercalcemia sintomática^{1,2}.

Dentro de las manifestaciones clínicas más relevantes del HPTP se encuentran la presencia de cálculos renales, nefrocalcinosis y diferentes grados de disfunción renal; osteoporosis y osteitis fibrosa quística; constipación y dolor abdominal; hipertensión arterial, síntomas depresivos, debilidad muscular severa, delirio y coma³.

La asociación entre HPTP y enfermedad tiroidea concomitante está bien documentada^{4,5,6}, algunas series reportan que en pacientes con HPTP la enfermedad tiroidea está presente en el 15% al 35% de ellos, aunque se han encontrado porcentajes hasta del 84,3%⁷.

La frecuencia de esta asociación ha resaltado la importancia de evaluar la patología tiroidea subyacente en pacientes con HPTP, en pro de mejorar la aproximación quirúrgica⁷.

Reporte de caso

Mujer de 54 años de edad, de raza negra, con antecedentes de hipertensión arterial, diagnosti-

cada en 1991 y en tratamiento con captopril 50 mg cada 8 horas y verapamilo 120 mg día. Con constipación de 4 años de evolución (promedio de deposición: una vez por semana) y síntomas generales consistentes en astenia, adinamia, pérdida subjetiva de peso, síntomas depresivos y anemia de 2 años de evolución sin ningún estudio. La paciente presentó una fractura de cadera izquierda luego de trauma mínimo (Figura 1), por lo cual es remitida de la ciudad de Turbo (Antioquia), al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín, para el manejo.

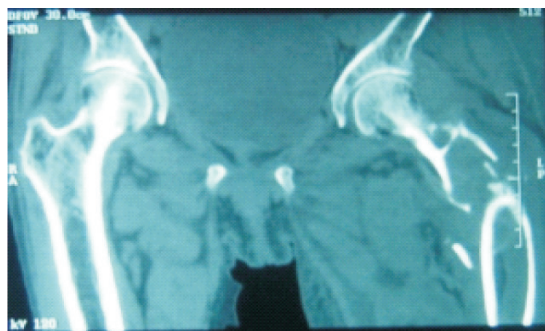


FIGURA 1. Tomografía de fractura de cadera.

Adicionalmente se le encontraron signos de una fractura antigua de clavícula derecha, ocurrida ocho meses atrás, al voltearse en la cama mientras dormía. Durante la hospitalización en el HUSVP presentó además, durante el traslado a una camilla, una fractura patológica de los arcos costales derechos 4°, 6° y 7°; en su porción posterior.

Al inicio de la hospitalización se encuentra con anemia (hemoglobina: 6.9 gr/dl), normocítica, arregenerativa (reticulocitos de 0.4%); con elevación de azoados, creatinina sérica de 2,6 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN) de 39 mg/dl y con depuración de creatinina en 24 horas de 23 ml/minuto. El calcio sérico en 12.6 mg/dl (referencia: 8.2-

10.2 mg/dl); la fosfatasa alcalina estaba en 1000 U/L (referencia: 50-136); el cloro sérico era de 111 mEq/L y el fósforo sérico de 3.4 mg/dl (referencia: 2.5-4.7).

La electroforesis de proteínas fue reportada dentro de los límites normales, la medición de proteína de Bence-Jones fue negativa y en la serie ósea radiológica se identificaron signos de una fractura antigua en clavícula derecha, fractura de cuello femoral izquierdo, osteopenia generalizada y en el cráneo se observó un patrón de sal y pimienta, sin demostrar lesiones en sacabocado (Figura 2).

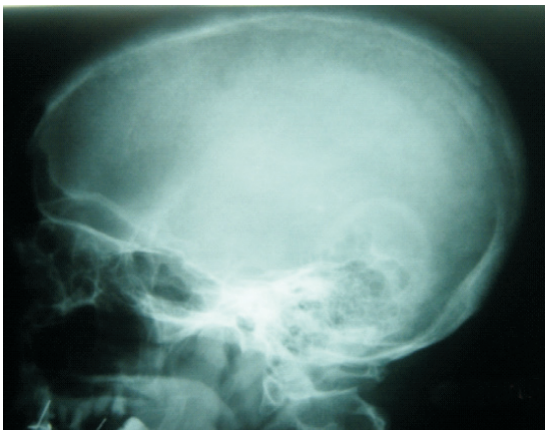


FIGURA 2. Imagen de sal y pimienta.

La medición de paratohormona (PTH) molécula intacta (P39), por el método de quimioluminiscencia, fue de 1723 pg/ml (referencia: 12-65 pg/ml). Se realizó una gammagrafía de paratiroides MIBI con ^{99m}Tc, que mostró un área de hipercaptación en territorio de paratiroides inferior derecha y que persistía luego 3 horas (Figura 3). Mediante una gammagrafía de tiroides con ¹³¹yodo se descartó que la región hipercaptante en el estudio con MIBI con ^{99m}Tc fuera de origen tiroideo y se encontró una zona de hipocaptación en la región superior del lóbulo tiroideo izquierdo (Figura 4).

En la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc se observó una distribución anormal del radiotrazador, apreciándose lesiones con hipercaptación difusa en el cráneo y la mandíbula; hipercaptación focal en los arcos superciliares, en el maxilar superior izquierdo, en el tercio medio de la clavícula derecha y en

las vértebras dorsales y lumbares. Además, en el tercio proximal del fémur izquierdo -sitio de la fractura patológica- se encontró una deformidad y pérdida de la arquitectura normal, pero con captación normal. En conclusión, se encontró un estudio anormal debido a las lesiones de aspecto blástico en las zonas descritas (Figura 5).

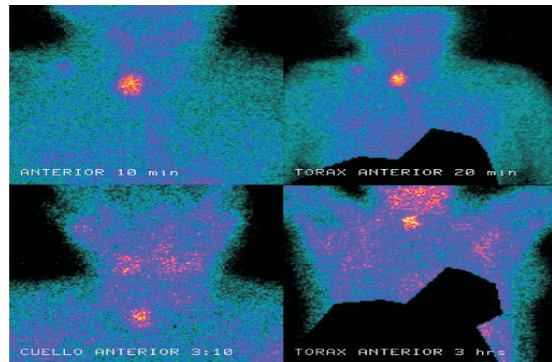


FIGURA 3. Gammagrafía de paratiroides.

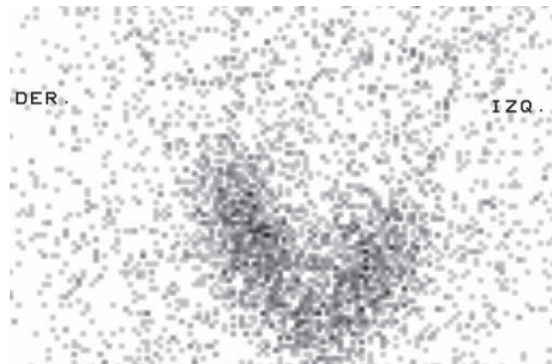


FIGURA 4. Gammagrafía de tiroides con Yodo 131.

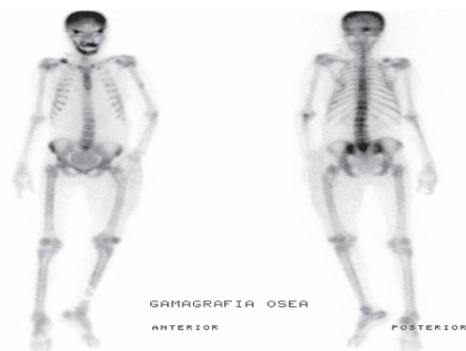


FIGURA 5. Gammagrafía ósea.

La ecografía abdominal total demostró unos riñones pequeños, con un eje mayor de 8.8 cm el riñón derecho y de 8.4 cm el izquierdo. No presentaban dilatación de cavidades, ni calcificaciones y la diferenciación corticomédular no era bien definida, con aumento de la ecogenicidad general y una ligera disminución del grosor del parénquima renal.

Luego del control de las cifras tensionales y de corregir la anemia con transfusión de glóbulos rojos, se manejó la hipercalcemia con líquidos endovenosos y con alendronato de sodio por vía oral, a una dosis corregida al grado de la insuficiencia renal, de 35 mg por semana. Posteriormente se realizó la corrección de la fractura de cadera izquierda mediante osteosíntesis con un clavo intramedular y con la aplicación de cemento. Durante este procedimiento se realizó la toma de una biopsia ósea de la región fracturada.

En un segundo tiempo quirúrgico se realizó paratiroidectomía inferior derecha, exploración de las otras paratiroides y hemitiroidectomía izquierda por el hallazgo de un nódulo tiroideo izquierdo de 1 cm; que coincidía con la zona de hipocaptación gammagráfica. Los hallazgos patológicos de la glándula paratiroides extraída demostraron un adenoma paratiroideo con patrón difuso, con leve pleomorfismo focal, sin mitosis, ni invasión a tejidos periféricos. No se demostró compromiso vascular, ni necrosis (Figura 6). La evaluación histológica del nódulo tiroideo reveló la presencia de un carcinoma papilar de tiroides con patrón clásico, que midió 1.3 cm y en el que no se observó ni invasión vascular, ni de la cápsula (Figura 7).

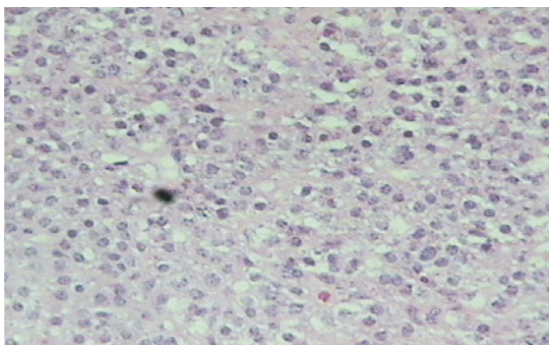


FIGURA 6. Adenoma paratiroideo: Patrón difuso de células poligonales con citoplasma eosinófilo, núcleos redondeados con leve hiper Cromatismo, pleomorfismo focal, sin mitosis.

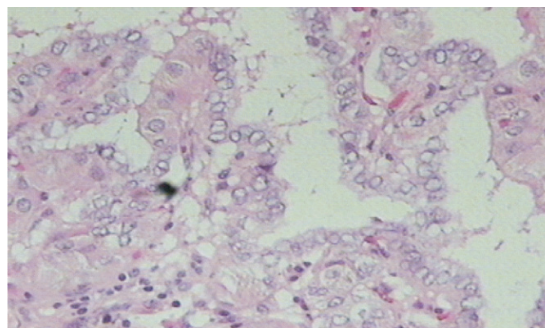


FIGURA 7. Carcinoma papilar de tiroides patrón clásico.

En tejido óseo se demostró un tumor pardo constituido por células gigantes en medio de estroma fibroconectivo, acompañadas de hemosiderina y hemosiderófagos; también se observó actividad osteoclástica con fibrosis en las trabéculas (Figuras 8 y 9).

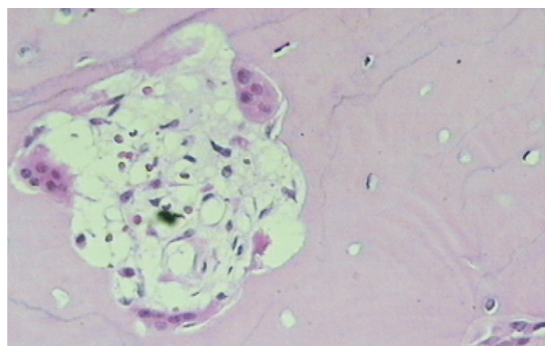


FIGURA 8. Espacio intratrabecular con actividad osteoclástica y fibrosis, característico del hiperparatiroidismo.

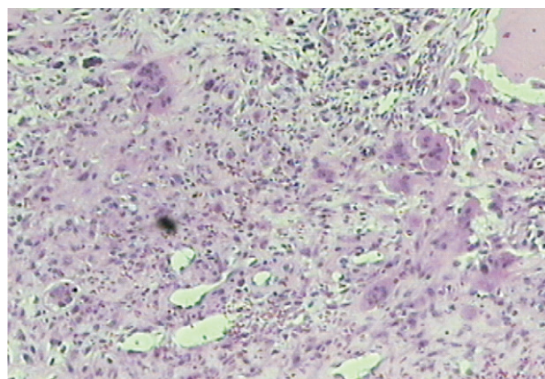


FIGURA 9. Tumor pardo con abundantes células gigantes en medio de estroma fibroconectivo y hemosiderina.

La vía oral se reinició con suplementación con carbonato de calcio 1200 mg cada 8 horas, más calcitriol 0.5 mg/día. Veinticuatro horas después de la extracción de la glándula paratiroides la paciente presentó signo de Chvostek, con ausencia de signo de Trousseau. En ese momento la calcemia estaba baja y había tendencia a la hipotensión arterial y a la bradicardia, por lo que se requirió suplemento con gluconato de calcio venoso, con mejoría de los síntomas (Figura 10).

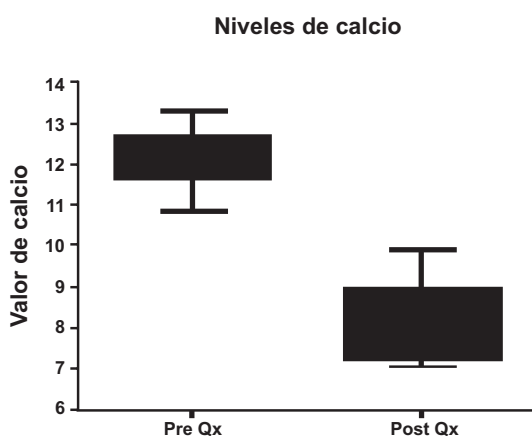


FIGURA 10. Niveles de calcio pre y post cirugía.

Además de la hipocalcemia se presentó hipofosfatemia hasta de 1.8 mg/dl y el magnesio estuvo en el límite inferior del rango de referencia normal (1.4 mg/dl). Los niveles de azoados permanecieron elevados, conservando una relación de daño renal tipo intrínseco. Luego de la recuperación postquirúrgica la paciente fue dada de alta, para seguir control ambulatorio por el Servicio de Endocrinología, con 1800 mg de carbonato de calcio cada 8 horas, con 0.75 mg/día de calcitriol, con 25 mg/día de levotiroxina y con 35 mg semanales de alendronato de sodio. Las cifras de la tensión arterial fueron controladas mediante antihipertensivos orales con 10 mg/día de amlodipino, con 50 mg cada 8 horas de metoprolol y con 40 mg/día de furosemida.

Discusión

El HPTP es causado por una secreción autónoma, excesiva e inapropiada de PTH, para unas concen-

traciones séricas elevadas de calcio⁸. El HPTP, junto con la hipercalcemia asociada a malignidad (HCAM), es una de las causas más comunes de hipercalcemia. El HPTP cursa con una concentración sérica elevada de PTH, la que se determina mediante un inmunoensayo específico por IRMA o por quimioluminiscencia, mientras que la HCAM, cursa con niveles normales o indetectables de PTH sérica y puede haber elevación del péptido relacionado con PTH (PTHr)⁸.

En la paciente de nuestro caso se excluyó la presencia de un mieloma múltiple, como el principal diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. Además, por su antecedente de hipertensión arterial, se confirmó que no estuviera recibiendo diuréticos tiazídicos, los cuales pueden inducir hipercalcemia al bloquear su eliminación renal. Con relación a este efecto se debe recordar que los diuréticos tiazídicos deben suspenderse dos semanas antes de la medición del calcio sérico, en pacientes con sospecha de HPTP.

Del 80% al 85% de los casos, el HPTP se debe a un adenoma benigno único de las glándulas paratiroides. Las formas múltiples, con compromiso de varias glándulas paratiroides, oscilan entre el 15% y el 20% de los casos y menos del 1%, es debido a un carcinoma de paratiroides.

La forma de hiperparatiroidismo secundario (HPTS), a diferencia del HPTP, no es una enfermedad autónoma y se origina en un estado de hipersecreción de PTH compensatoria ante concentraciones bajas de calcio sérico. Esto es lo que sucede en la insuficiencia renal crónica, cuando hay deficiencia en la síntesis de vitamina D activa (calcitriol) y en la que el hallazgo histopatológico es el de una hiperplasia de todas las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo terciario (HPTT) se origina en la adquisición de autonomía de una de estas glándulas hiperplásicas⁹.

En la paciente de este reporte, durante la exploración de las 4 paratiroides sólo se halló aumento del tamaño de la glándula paratiroides inferior derecha, en concordancia con el hallazgo en la gammagrafía de paratiroides MIBI con ^{99m}Tc, lo cual está a favor de una forma de HPTP. Sin embargo, fue difícil diferenciar si se trataba de un HPTP que condujo a una insuficiencia renal crónica, o si esta

causó un HPTS que se transformó en HPTT. A favor de una forma de HPTP, está el hecho de que cerca del 85% de los casos de hiperparatiroidismo son debidos a un adenoma único de paratiroides y que en el HPTP existe una mayor frecuencia de hipofosfatemia e hipercloruremia⁹ tal y como se observó en esta paciente. En el HPTT por el contrario, existe una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides, dentro de las cuales una toma autonomía, transformándose en un adenoma¹⁰, hecho que en este caso no se observó.

Debido a la difusión masiva de programas de tamizaje y a la medición de las concentraciones séricas de calcio en la población general, hoy en día en los países desarrollados el HPTP se detecta como una enfermedad asintomática^{1,2}. Esto explica que en Estados Unidos y en otros países desarrollados sea cada vez menos frecuente el HPTP clásico, que se manifiesta como enfermedad ósea, cálculos renales y alteraciones psiquiátricas¹¹.

Este caso ilustra una amplia gama de signos y síntomas del HPTP clásico: dos fracturas espontáneas, una de ellas localizada en un tumor pardo de la cadera izquierda y otra en clavícula, fracturas costales con un trauma mínimo, lo que indica una mala calidad ósea y aunque no se realizó densitometría ósea, la paciente presentaba una baja densidad mineral ósea. El exceso de PTH estimula los osteoblastos y estos inducen la diferenciación de los osteoclastos, favoreciéndose la resorción ósea, especialmente del hueso cortical, como el del tercio distal del antebrazo y el de la articulación de la cadera.

Aunque la hipertensión arterial y la enfermedad ácido péptica han sido descritas con mayor frecuencia en los pacientes con HPTP, no hay una clara relación fisiopatológica de estas, excepto que la hipercalcemia es capaz de inducir una hipergastrinemia que causa una hipersecreción de ácido clorhídrico en el estómago. Además, se debe recordar que en estos pacientes el HPTP puede hacer parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN, de su sigla en inglés), en la que puede existir un tumor neuroendocrino gastrointestinal como los gastrinomas, o de la médula adrenal como el feocromocitoma.

Con relación al manejo de los pacientes con un HPTP, una vez que se ha realizado el diagnóstico

bioquímico se debe proceder a la exploración de las 4 paratiroides, sin que sea necesaria la localización imagenológica previa, recomendada probablemente para solo tres situaciones: Casos de recurrencia de hipercalcemia postquirúrgica, búsqueda de tejido paratiroideo ectópico y para centros de atención quirúrgica en donde se practica cirugía mínimamente invasiva, con el fin de hacer localización previa de la glándula afectada y como ayuda adicional en la aproximación diagnóstica y terapéutica, en grupos con poca experiencia en la exploración quirúrgica de las paratiroides¹².

Las altas concentraciones séricas de fosfatasa alcalinas que resultan del aumento en la actividad osteoblástica se asocian con una enfermedad ósea más severa, como en el caso de la paciente presentada. Además, las elevadas concentraciones séricas de fosfatasa alcalina se correlacionan con el grado de hipocalcemia posquirúrgica. La paciente de este caso presentó hipocalcemia sintomática que debió suplirse con calcio venoso y con un inicio rápido de suplemento con calcio y calcitriol orales.

La hipocalcemia y la persistencia de concentraciones séricas normales bajas de fosfato, sugieren como en este caso, la existencia del síndrome de hueso hambriento, efecto debido al cese abrupto del estímulo sostenido de la PTH sobre las unidades de remodelación ósea, hecho que ocurre temprana y dramáticamente, unos minutos después de la adenomectomía paratiroidea. El uso de fármacos antiresortivos, especialmente los bisfosfonatos, ha mostrado utilidad en la disminución del recambio óseo y en la magnitud de la pérdida de masa ósea, en pacientes con HPTP. Además, hay reportes en los que se postula su papel protector en la severidad del efecto del hueso hambriento.

Ahora bien, con relación a la asociación del hiperparatiroidismo con las enfermedades tiroideas, esta se reconoce desde el año 1956¹³. Desde esa época, reportes sucesivos muestran que los pacientes con hiperparatiroidismo, sea primario, secundario o terciario, presentan frecuentemente alguna patología tiroidea concomitante^{14,15,16}. De forma similar, los pacientes con patología tiroidea tienen una mayor prevalencia de HPTP (0,29%), comparado con controles sanos (0,09%)¹⁷. En otras series, la prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes referidos para cirugía endocrina fue del 1%¹⁸.

La patología tiroidea que más frecuentemente se asocia al hiperparatiroidismo es el cáncer tiroideo¹⁷. Esto obliga al clínico y al cirujano, a realizar estudios detenidos en pacientes con patología paratiroidea, con el objetivo de detectar tempranamente enfermedades concomitantes en la glándula tiroidea adyacente, las cuales se deben manejar dentro del mismo tiempo quirúrgico.

Otras entidades tiroideas asociadas con el hiperparatiroidismo son la tiroiditis linfocítica autoinmune, los adenomas tiroideos benignos, la hiperplasia nodular tiroidea y las metástasis intratiroideas del cáncer paratiroideo.

Se ha encontrado hiperparatiroidismo asociado a cáncer de tiroides en frecuencias del 2% al 7% en Estados Unidos^{19,20}, del 2,6% en pacientes renales²¹, del 3% en pacientes no renales en Alemania²², del 4% en Australia²³, del 6,6% en España⁶, del 6,8% en México²⁴, del 17,4% en población japonesa²⁵ y del 17,6% en Turquía⁷.

Finalmente, es importante tener en cuenta que ante el hallazgo de carcinoma papilar de tiroides, con un nódulo mayor de 1 cm, se recomienda completar la tiroidectomía en un segundo tiempo quirúrgico y discutir la ablación con ¹³¹yodo.

Agradecimientos

Al doctor Juan Luis Londoño B, Médico Nuclear, por los estudios imagenológicos gammagráficos; al doctor Jorge Eduardo López, ortopedista oncólogo y a los doctores Oscar Velásquez y Germán Lenis, cirujanos del grupo de trasplante, quienes realizaron la adeparatiroidectomía y la hemitiroidectomía.

Referencias

- Bhansali A, Masoodi SR, Reddy KS, Behera A, das Radotra B, Mittal BR, et al. Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. *Ann Saudi Med*. 2005; 25(1): 29-35.
- Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities—New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*. 2000; 45(2): 158-65.
- The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005; 11(1): 49-54.
- Sianesi M, Del Rio P, Arcuri MF, Iapichino G, Giuseppe R. Hyperparathyroidism associated with thyroid pathology. *Am J Surg*. 2003; 185(1): 58-60.
- Beus KS, Stack BC, Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2004; 25(5): 308-12.
- Pino Rivero V, Marques Rebollo L, Ambel Albarran A, Trinidad Ruiz G, Pardo Romero G, Blasco Huelva A. Hyperparathyroidism associated with thyroid disease. Retrospective study of 15 patients treated in 11 years. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2003; 30(5): 459-66.
- Kosem M, Algun E, Kotan C, Harman M, Ozturk M. Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery. *Acta Chir Belg*. 2004; 104(5): 568-71.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005; 257(1): 6-17.
- Younes NA, Shafagoy Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 2005; 353(1-2): 1-12.
- Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139(9): 974-7.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2004; 350(17): 1746-51.
- Allendorf J, Kim L, Chabot J, DiGiorgi M, Spanknebel K, LoGerfo P. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3015-8.
- Ogburn PL, Black BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases. *Mayo Clin Proc* 1956; 31(10): 295-8.
- Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer*. 1997; 79(8): 1611-6.
- Roma J, Galofre M, Oliva JA, Carrio J. Association between hyperparathyroidism secondary to chronic renal insufficiency and papillary carcinoma of the thyroid. *Med Clin (Barc)*. 1985; 84(7): 292-3.
- Bisbocci D, Gambino M, Modina P, Livorno P, Ossola M, Marinone C, et al. An association of primary hyperparathyroidism and non medullary thyroid carcinoma. *Recent Prog Med*. 1991; 82(5): 272-4.
- Wagner B, Begic-Karup S, Raber W, Schneider B, Waldhausl W, Vierhapper H. Prevalence of primary hyperparathyroidism in 13387 patients with thyroid diseases, newly diagnosed by screening of serum calcium. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107(7): 457-61.
- Wahl RA, Hentschel F, Vorlander C, Schabram J. Primary hyperparathyroidism—early diagnosis in patients referred for thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2000; 385(8): 515-20.
- Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid*. 2002; 12(12): 1109-12.

20. Fedorak IJ, Salti G, Fulton N, Schark C, Straus FH, 2nd, Kaplan EL. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. *Am Surg.* 1994; 60(6): 427-31.
21. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Nussler NC, Ulrich F, Graef KJ, et al. Prevalence of thyroid nodules and carcinomas in patients operated on for renal hyperparathyroidism: experience with 339 consecutive patients and review of the literature. *World J Surg.* 2005; 29(9): 1180-4.
22. Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, Metz K. Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg.* 1996; 162(9): 685-9.
23. Sidhu S, Campbell P. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism. *Aust N Z J Surg.* 2000; 70(4): 285-7.
24. Mellado DM, Farias OA, Olivares JJ, Perez JV, Gonzalez A. Detection of thyroid disease during surgical exploration of the neck for primary hyperparathyroidism. *Cir Cir.* 2004; 72(4): 347-9.
25. Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Koga Y, Watanabe S, et al. Thyroid evaluation in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2005; 52(2): 177-82.