

Múltiples tumores pardos maxilofaciales como manifestación de hiperparatiroidismo primario

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,^{a,*} Isabel Alvarado-Cabrero,^b Rutilio Flores-Díaz,^a
Martín Hernández-San Juan,^a Sinuhé Barroso-Bravo,^a
Fernando Gómez-Acosta^a y Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas^a

^aServicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel y ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 24 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

RESUMEN

Objetivo: Con el fin de analizar el diagnóstico diferencial de las lesiones óseas con células gigantes en los huesos faciales, presentamos un caso con hiperparatiroidismo primario no diagnosticado previamente, que presentó múltiples tumores pardos maxilofaciales como primera manifestación clínica de la enfermedad.

Caso clínico: Mujer de 70 años de edad con tumor en el arco anterior de la mandíbula de un año de evolución. Una biopsia confirmó la presencia de una lesión con células gigantes. Radiológicamente se corroboró la presencia de otras dos lesiones líticas en la región maxilofacial. Durante la evaluación bioquímica previa a la cirugía se consideró la posibilidad de hiperparatiroidismo. Por tomografía computarizada se localizó tumor de paratiroides en una posición atípica. La resección quirúrgica confirmó adenoma de paratiroides. La paciente cursó con hipocalcemia sintomática, siendo manejada con suplementos de calcio y calcitriol. Al cuarto mes de la cirugía, persistía con cifras normales de calcio sérico y el tumor mandibular se había reducido parcialmente.

Conclusiones: La detección de una lesión ósea con células gigantes en la región maxilofacial es un elemento diagnóstico primordial puesto que varias entidades, entre ellas el tumor pardo del hiperparatiroidismo, pueden tener una imagen histológica similar. Sólo una evaluación clínica, radiológica y bioquímica sistemática puede permitir un diagnóstico definitivo. La presencia de múltiples tumores pardos maxilofaciales simultáneos en el hiperparatiroidismo primario es poco común, y en raras ocasiones puede ser el primer signo de la enfermedad.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario, osteítis fibrosa quística, tumor pardo

SUMMARY

Objective: In order to analyze the differential diagnosis of giant-cell lesion in facial bones, we present a case of a patient without a previously diagnosed primary hyperparathyroidism that displayed multiple maxillofacial brown tumors as the initial clinical manifestation of the disease.

Case description: A 70 year-old female with a mandible tumor and one year of disease progression. Tumor biopsy confirmed the presence of a giant-cell lesion. Radiologically, we confirmed the presence of another two lytic lesions in the maxillofacial region. During biochemical evaluation prior to surgery, the possibility of hyperparathyroidism was considered. Using computed tomography, we noted a parathyroid tumor in an atypical location. Surgical resection confirmed the presence of an adenoma. Post-operatively, the patient developed symptomatic hypocalcemia and was managed with calcium supplementation in addition to calcitriol. At 4 months after surgery mandibular swelling had regressed partially and serum calcium levels returned to normal levels.

Conclusion: The detection of giant-cell bone lesions in the maxillofacial region is a strategic diagnostic finding as several entities, among these brown tumor hyperparathyroidism can display similar histologic imaging findings. Only systematic clinical, radiologic, and biochemical evaluation can allow for a definitive diagnosis. The presence of multiple simultaneous maxillofacial brown tumors in primary hyperparathyroidism is an infrequent occurrence, and only on rare occasions can this be the first sign of the disease.

Key words:

Primary hyperparathyroidism, osteitis fibrosa cystica, brown tumor

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jaime Alonso Reséndiz-Colosia. Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México D. F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22670. Fax: (55) 5575 3714. Correo electrónico: resendizjaime@aol.mx; jaimearc@cablevision.com.mx

Introducción

Históricamente, el hiperparatiroidismo primario (HPTP) era diagnosticado casi exclusivamente en pacientes con los síntomas más avanzados de la enfermedad.¹ Era común que tuvieran múltiples signos y síntomas somáticos como nefrolitiasis, intensa resorción ósea, debilidad muscular proximal, alteraciones mentales, pancreatitis y crisis hipercalcémicas.² Desde el inicio de la década de los setenta, el advenimiento de la determinación rutinaria de calcio sérico permitió identificar pacientes con hipercalcemia asintomática.¹ La incidencia del HPTP se quintuplicó en las siguientes dos décadas.³ Hoy día es común que el primer signo de HPTP sea la detección del valor de calcio sérico elevado durante alguna evaluación bioquímica rutinaria; es por esto que más de 80% de los pacientes con HPTP contemporáneo se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico.¹⁻³

Sin embargo, en algunos países la presencia de los síntomas clásicos del HPTP sigue dominando la manifestación clínica de la enfermedad.⁴ Las alteraciones óseas del HPTP representan la morbilidad más severa asociada a esta entidad. La osteítis fibrosa quística se caracteriza por intensa desmineralización ósea, resorción subperiosteal de las falanges distales y clavículas, así como la formación de quistes y tumores pardos en los huesos largos.² Los tumores pardos pueden presentarse en cualquier parte del esqueleto, pero son más comunes en tibia, fémur, clavículas, arcos costales y pelvis.⁴⁻⁷ Cuando se encuentran en la región facial frecuentemente afectan la mandíbula y sólo rara vez la maxila.^{8,9}

En el siguiente reporte se describe un caso con HPTP con múltiples tumores pardos simultáneos en la mandíbula y la maxila, lo cual es infrecuente incluso en pacientes con

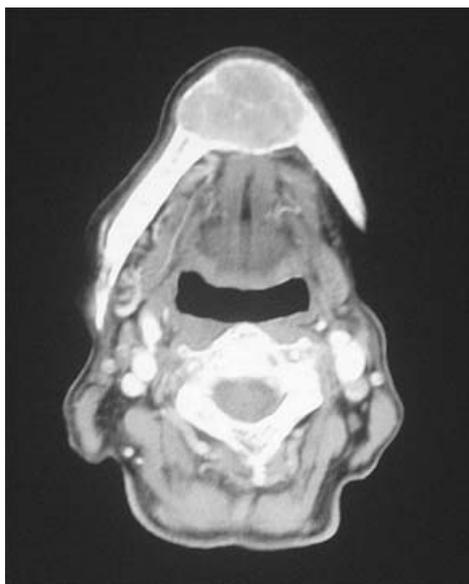


Figura 1. Tomografía computarizada con lesión lítica localizada en la sínfisis mandibular, la cual tiene un aspecto expansivo, bordes bien delimitados y cortical adelgazada.

HPTP avanzado, y se analiza el diagnóstico diferencial de las lesiones con células gigantes en la región maxilofacial.

Caso clínico

Mujer de 70 años de edad con antecedente de hipertensión arterial de seis años de evolución, tratada con antidepresivos por dos años y que presentaba cardiopatía con fibrilación auricular. Un año antes, la paciente había identificado aumento progresivo de volumen a nivel de la sínfisis mandibular (mentón) totalmente asintomático. Sin embargo, tenía historia de varios años con intenso cansancio, dolor osteomuscular difuso y datos compatibles con enfermedad ácido-péptica. Clínicamente presentaba aumento de volumen a nivel de la sínfisis mandibular de 6 x 5 cm, la mucosa intraoral era normal y no había adenopatías o crecimientos anormales en cuello.

En la tomografía fue evidente una lesión lítica de 4 x 3.5 cm localizada a nivel de sínfisis mandibular, la cual era expansiva, unilocular, con cortical adelgazada y con bordes bien delimitados (Figura 1). También se detectó otra lesión lítica de 2 cm en la rama horizontal derecha de la mandíbula y una más en la infraestructura de la maxila derecha (Figura 2). La biopsia de la mandíbula mostró lesión constituida por numerosas células gigantes mezcladas con macrófagos cargados de hemosiderina y células estromales con escaso citoplasma. El diagnóstico definitivo fue lesión de células gigantes (Figura 3).

El perfil hematológico fue normal, en cambio el perfil óseo demostró importante elevación de fosfatasa alcalina con 475 UI/l (normal 35-110 UI/l), leve hipofosfatemia de 2.4 mg/dl (normal 2.7-4.5 mg/dl) y grave hipercalcemia de 14.1 mg/dl (normal 8.4-10.2 mg/dl).

La serie ósea metabólica demostró osteoporosis generalizada y múltiples lesiones líticas en cráneo, arcos costales y ambos fémures. Se realizó gammagrafía de paratiroides con 20 mCi de Tc^{99m}-MIBI (sestamibi) y en la imagen inmediata se observaron dos zonas hipercaptantes, ambas localizadas en línea media, la primera en mentón y la segunda a nivel del polo inferior derecho de la glándula tiroidea. Ambas persistieron en la imagen tardía (Figura 4). Sin embargo, el ultrasonido de cuello sólo detectó en ambos lóbulos tiroideos, de predo-

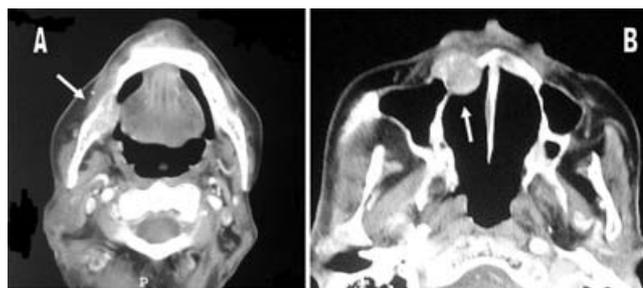


Figura 2. Tomografía computarizada que muestra lesiones líticas que corresponden a tumores pardos. A) Rama mandibular derecha (flecha). B) Infraestructura de la maxila derecha (flecha).

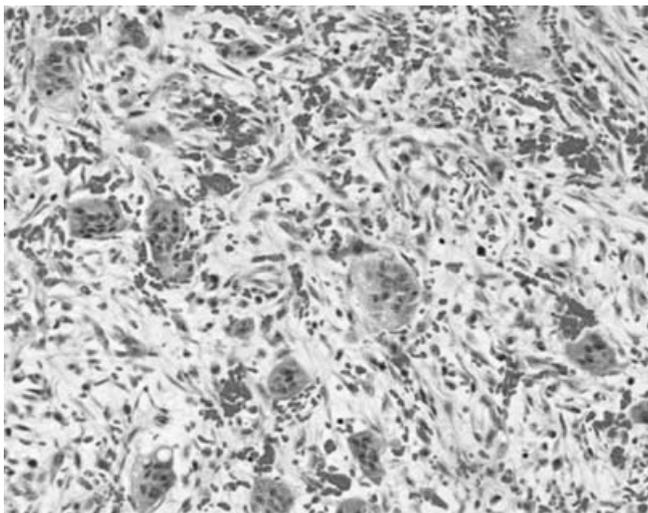


Figura 3. Fotomicrografía que ilustra una lesión compuesta por numerosas células gigantes inmersas en un estroma edematoso.

minio izquierdo, algunas lesiones redondeadas, heterogéneas y de aspecto quístico, pero no se logró visualizar imagen sugestiva de tumor paratiroideo. Se realizó tomografía cervical, la cual demostró a nivel del mediastino superior, en situación posterior e inferior a lóbulo tiroideo derecho y posterior a la tráquea, una lesión tumoral quística, bilobulada, con diámetro de 3.5×2 cm, con densidad heterogénea por áreas hipodensas, la cual comprimía y desplazaba al esófago (Figura 5). La determinación de parathormona se encontró anormalmente elevada con 534 pg/ml (normal 7-53 pg/ml).

La paciente fue sometida a exploración cervical detectando un tumor localizado posterior al lóbulo tiroideo derecho, con extensión retrotraqueal y adherido al esófago cervical pero sin infiltrarlo. Al departamento de patología se envió un espécimen ovoideo de 3.5 cm de diámetro mayor, que al corte era parcialmente quístico, con áreas sólidas de color café claro. En los cortes histológicos se observó una neoplasia bien circunscrita y encapsulada que comprimía el



Figura 5. Tomografía que evidencia lesión tumoral bilobulada (flecha) en posición retrotraqueal, que desplazaba parcialmente al esófago cervical.

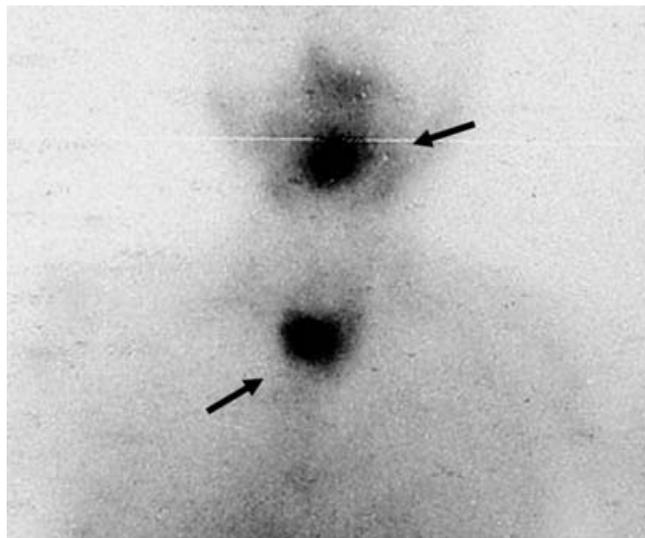


Figura 4. Gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI que muestra dos zonas anormales de intensa captación. Una en cuello sobre línea media, la cual parece corresponder a la topografía de la paratiroides inferior derecha (cabeza de flecha) y otra a nivel de la sínfisis mandibular (flecha).

tejido paratiroideo residual. Las células de la neoplasia se disponían en mantos, eran de tipo oncocítico y tenían un aspecto monótono. El diagnóstico definitivo fue de adenoma de paratiroides (Figura 6).

Después de la cirugía, la paciente desarrolló hipocalcemia sintomática con calcio sérico total de 7.1 mg/dl y fósforo de 2 mg/dl; fue manejada con suplementos de calcio intravenoso, calcio oral y calcitriol. Al cuarto mes de la cirugía, persistía con cifras normales de calcio sérico y el tumor mandibular se había reducido parcialmente.

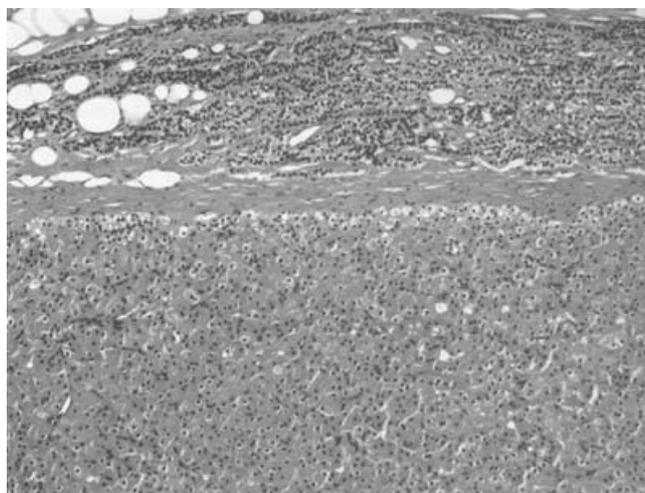


Figura 6. Adenoma de paratiroides. Una cápsula bien formada separa a la neoplasia del parénquima paratiroideo adyacente. Las células de la neoplasia son de tipo oncocítico.

Discusión

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con HPTP se presentan asintomáticos y sólo tienen hipercalcemia moderada.¹⁻³ La osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea "clásica" del HPTP, actualmente sólo se observa en <5% de los casos.² Debido a que las manifestaciones óseas "típicas" del HPTP son tan poco comunes, en ocasiones pueden implicar grandes dificultades diagnósticas, sobre todo cuando se convierten en la primera manifestación de la enfermedad.

En los pacientes con una o más lesiones óseas de aspecto lítico en la región maxilofacial, el diagnóstico diferencial resulta sumamente complejo. Un importante elemento diagnóstico es la confirmación histológica de una lesión con células gigantes. En la región maxilofacial, la presencia de estas células gigantes se convierte en un componente diagnóstico esencial, ya que en esta zona es posible encontrar diversas lesiones óseas que histológicamente se caracterizan por células gigantes¹⁰ (Cuadro I). Todas estas lesiones tienen características clínicas, radiológicas e histológi-

cas similares. El examen histológico es necesario para su clasificación, aunque el diagnóstico definitivo sólo es posible después de una cuidadosa evaluación clínica, radiológica y bioquímica.¹⁰

En este caso, las lesiones líticas óseas múltiples detectadas en los estudios radiológicos simples y la hipercaptación de MIBI en la mandíbula contribuyeron al diagnóstico de osteítis fibrosa quística. En el HPTP severo, la hipercaptación de MIBI en las estructuras óseas indica osteítis fibrosa quística. El mecanismo preciso de este incremento en la captación del MIBI en los tumores pardos aún no ha sido plenamente dilucidado, pero es probable que se deba a incremento en el metabolismo, en la actividad de los osteoclastos o a mayor perfusión en la zona afectada.⁵

La presencia de múltiples tumores pardos simultáneos en los huesos faciales es extraordinaria. Yamazaki⁹ afirmó que en pacientes adultos sólo se habían reportado en la literatura cuatro con tumores pardos simultáneos en la mandíbula y en la maxila.^{8,11,12} Recientemente, Pinar y colaboradores han reportado un caso más¹³ (Cuadro II).

Los cambios en la osteítis fibrosa quística se deben a incremento del efecto de los osteoclastos sobre el hueso debido al aumento de los niveles de paratohormona.¹ Los tumores pardos se consideran una forma localizada de la osteítis fibrosa quística, son lesiones no neoplásicas que se producen como resultado de un metabolismo óseo anormal y representan uno de los efectos macroscópicos del HPTP en el hueso.⁶ 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 osteoclastomas.⁷ Además, en la osteítis fibrosa quística también existe una resorción ósea excesiva con destrucción de la cortical y la creación de quistes fibrosos.⁸

Cuadro I. Diagnóstico diferencial de las lesiones óseas con células gigantes en la región maxilofacial

Tumor óseo de células gigantes
Granuloma reparativo de células gigantes
Enfermedad de Paget
Quiste óseo aneurismático
Quiste óseo solitario
Displasia fibrosa
Querubismo
Tumor pardo del hiperparatiroidismo
Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular

Cuadro II. Múltiples tumores pardos maxilofaciales sincrónicos. Revisión de la literatura

Autor	Edad (años)	Género	Tipo Hiperparatiroidismo	PTH sérico (pg/ml)	Calcio (mg/dl)	Fósforo sérico (mg/dl)	Fosfatasa alcalina (UI/L)	Tratamiento tumor paratiroides	Histología tumor Paratiroides	Tratamiento tumor Pardo
Kar y cols. ⁸	35	F	Primario	105	11.2	1.4	505	Paratiroidectomía	Adenoma	Regresión espontánea
Yamazaki y cols. ⁹	72	F	Primario	5,507	11.8	2.3	235	Paratiroidectomía	Adenoma	Resección tumoral
Nathan y cols. ¹¹	59	F	Secundario	765	9.8	4.7	632	Paratiroidectomía subtotal	Hiperplasia	Resección tumoral
Michiwaky y cols. ¹²	42	M	Secundario	139	9.1	4.9	27	Paratiroidectomía subtotal	Hiperplasia	Remodelación ósea
Pinar y cols. ¹³	41	F	Primario	1,250	10.4	2.7	2,427	Rechazado	Desconocido	Rechazado
Presente reporte	70	F	Primario	534	14.2	2.4	475	Paratiroidectomía	Adenoma	Regresión espontánea

F. Femenino; M. Masculino; PTH. Paratohormona.

Es poco común encontrar un tumor pardo como primera manifestación del HPTP antes del inicio de las manifestaciones generales. Aunque en algunos casos, como en el nuestro, se puede presentar como el signo inicial de la enfermedad. Es común que en estos pacientes precedan diversos síntomas neurocognitivos como depresión, irritabilidad, ansiedad, fatiga fácil, debilidad muscular proximal, letargo, somnolencia y alteraciones en el sueño.^{1,3} Sin embargo, la naturaleza subjetiva de estas molestias las hace difíciles de evaluar. A pesar de esto, es evidente que todos estos signos y síntomas "no clásicos" tienen un impacto negativo en la calidad de vida. Debido a que el HPTP afecta más frecuente a mujeres mayores de 50 años, estas molestias fácilmente pueden ser atribuidas a diversas situaciones como fibromialgia, al proceso normal de envejecimiento o a la menopausia.¹

La presencia de tejido paratiroideo ectópico está relacionado con los patrones de migración embrionaria del tejido paratiroideo procedente de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. El descenso de las glándulas paratiroides inferiores se asocia al descenso del timo hacia el mediastino anterior. Dentro de estas vías de migración del tejido paratiroideo pueden existir localizaciones inusuales, desde la bifurcación carotídea (glándulas no descendidas) hasta el pericardio.¹⁴ Esto puede explicar la infrecuente localización anatómica del tumor descrito en este caso.

Los tumores pardos son lesiones benignas, aunque en ocasiones pueden presentar un comportamiento agresivo.⁹ Es probable que en este caso la severidad del cuadro clínico y bioquímico tenga un origen multifactorial. La investigación de diversas variaciones genéticas que pueden predisponer o influir en el curso de las enfermedades en las glándulas paratiroides ha ganado gran interés en la última década. La pérdida de heterocigocidad del cromosoma 11q ha sido descrita como la anomalía genética más frecuente en los adenomas de paratiroides, aunque la pérdida de heterocigocidad en los cromosomas 13q12 14 ha sido asociada a características histopatológicas y a cuadros clínicos más agresivos de la enfermedad.¹⁵

Por otro lado, la deficiencia coexistente de vitamina D ha sido asociada a un fenotipo clínico más severo del HPTP. La vitamina D puede promover la proliferación celular e incrementar la probabilidad de mutaciones somáticas que pueden iniciar o modificar el curso clínico de tumores clonales en las glándulas paratiroides. Los pacientes con HPTP y deficiencia de vitamina D tienen significativamente niveles séricos más altos de calcio, de paratohormona y de fosfatasa alcalina, así como tumores de mayor tamaño que los pacientes con niveles de vitamina D en límites normales. El sexo femenino y la menopausia claramente son factores de riesgo para un curso más agresivo del HPTP, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no han sido determinados.¹⁶

La mayoría de los tumores en paratiroides son esporádicos, sin embargo, cerca de 5% de estos casos están asociados a diversos síndromes endocrinos hereditarios.¹⁶ Los síndromes inherentes incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2a, la hipercalcemia, hipocalciúrica benigna

familiar y el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (SHPT-TM).¹⁶⁻²⁰ El SHPT-TM es un trastorno autosómico dominante caracterizado por tumores en las glándulas paratiroides asociados a lesiones fibro-óseas (fibroma osificante) de la mandíbula y la maxila, hemartomas o quistes renales y al tumor de Wilms.¹⁶⁻²⁰ Su incidencia es desconocida debido a que se trata de una entidad recientemente descrita.¹⁷ El gen causante del SHPT-TM, el cual es referido como HRPT2, está localizado en el cromosoma 1q31.2, consta de 17 exones y codifica a una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina.^{18,19} Comparado con el HPTP esporádico, estos pacientes presentan un curso clínico más agresivo, con hipercalcemia severa que incluso puede llegar a crisis hipercalcémica.¹⁷ Cerca de un tercio de estos pacientes tiene fibromas osificantes de la mandíbula y generalmente estas lesiones aparecen en la adolescencia.¹⁸ Los fibromas osificantes son histológicamente distintos a los tumores pardos osteoclasticos del HPTP. Mientras que en los tumores pardos predominan las células gigantes, en las lesiones óseas del HPT-TM estas células son escasas. Además, a diferencia de la osteítis fibrosa quística, las lesiones óseas en estos individuos normalmente no desaparecen al reseca la glándula paratiroides afectada.^{17,18} Este síndrome puede afectar una o más glándulas paratiroides (adenoma o adenoma doble) que pueden o no presentarse de manera sincrónica. El carcinoma de paratiroides puede afectar a 10-15% de estos individuos.¹⁶⁻²⁰ Las glándulas resecaadas se caracterizan por importantes cambios quísticos en su estructura; estos cambios pueden variar de algunas dilataciones glandulares en forma de criptas, hasta grandes quistes que distorsionan la arquitectura general de la glándula.¹⁸ Este síndrome debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes con HPTP con alguna lesión lítica en la región maxilofacial, sobre todo en aquellos con más de 40 años de edad, con adenoma atípico o carcinoma de paratiroides, y en aquellos con historia familiar o personal de algunos de los síndromes endocrinos hereditarios señalados.¹⁶

El tratamiento de los tumores pardos debe dirigirse inicialmente a la curación del HPTP.^{4,6-9} Después de la paratiroidectomía, cuando los valores bioquímicos se normalizan, las lesiones en la región maxilofacial tienden a involucionar espontáneamente de manera parcial o total,⁸ sin embargo, algunos autores recomiendan la resección inmediata del tumor si la lesión condiciona alteraciones físicas o estéticas importantes, si hay riesgo de fractura o si no se presenta la involución espontánea de la lesión.^{6,7}

En conclusión, es posible sugerir que toda lesión ósea en la región maxilofacial que histológicamente muestre células gigantes debe alertar al clínico sobre el posible diagnóstico de HPTP. El reto estriba en diferenciar el tumor pardo del HPTP del resto de las lesiones con células gigantes en los huesos faciales. El diagnóstico y tratamiento adecuado proporciona un control endocrinológico apropiado y permite aliviar los síntomas típicos de la enfermedad y los síntomas subjetivos que afectan significativamente la calidad de vida en estos pacientes.

Referencias

1. **Suliburk JW, Terrier ND.** Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007;12:644-653.
2. **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.
3. **Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al.** Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242:642-650.
4. **Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, et al.** Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1075-1085.
5. **Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, Caldas G, Bilezikian JP.** Tc^{99m}-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5138-5141.
6. **Daniels JS.** Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:409-413.
7. **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.
8. **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.
9. **Yamazaki H, Ota Y, Aoki T, Karakida K.** Brown tumor of the maxilla and mandible: progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:719-722.
10. **Gleason BC, Kleinman PK, Debelenko LV, Rahbar R, Gebhardt MC, Pérez-Atayde AR.** Novel karyotypes in giant cell-rich lesions of bone. *Am J Surg Pathol* 2007;31:926-932.
11. **Nathan AS, Traiger J, Berman SA.** Secondary hyperparathyroidism as a cause of generalized enlargement of the maxilla and mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21:724-725.
12. **Michiway Y, Michi K, Yamaguchi A.** Marked enlargement of the jaws in secondary hyperparathyroidism. A case report. *Int J Oral Maxillofac* 1996;25:54-56.
13. **Pinar SA, Arik N, Sumer M, Karagoz F.** A rare complication of secondary hyperparathyroidism. Brown tumor of the maxilla and mandible. *Saudi Med J* 2004;25:2010-2012.
14. **Corvera CU, Jablons D, Morita E, Clark OH.** Retrocardiac parathyroid tumor: a rare mediastinal site. *Surgery* 2004;135:104-107.
15. **Correa P, Juhlin C, Rastad J, Akerström G, Westin G, Carling T.** Allelic loss in clinical and screening-detected primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;56:113-117.
16. **Miedlich S, Krohn K, Paschke R.** Update on genetic and clinical aspect of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2003;59:539-554.
17. **Chen JD, Morrison C, Zhang C, Kahnoski K, Carpten JD, Teh T.** Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *J Intern Med* 2003;253:634-642.
18. **Bradley KJ, Hobbs MR, Buley ID, Carpten JD, Cavaco BM, Fares JE, et al.** Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *J Intern Med* 2005;257:18-26.
19. **Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, et al.** Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumour (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1140-1149.
20. **Yamashita Y, Akiyama T, Mizusawa N, Yoshimoto K, Goto M.** A case of hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome found in the treatment of a ossifying fibroma in the maxillary bone. *Int J Maxillofac Surg* 2007;36:365-369.