

Tumor pardo facial y severa osteítis fibrosa quística como diagnóstico inicial de hiperparatiroidismo primario. Reporte de un caso

Brown facial tumor and severe osteitis fibrosa cystica as initial diagnosis of primary hyperparathyroidism. A case report

KAREN D. GONZÁLEZ-SOLARTE^{1*}, WILFREDO A. RIVERA-MARTÍNEZ¹, KENYI KURATOMI-NAKAMURA¹, JULIÁN BOTERO-DERAZO¹, NATALIA A. ABREU-RODRÍGUEZ¹ Y ALÍN ABREU-LOMBA²

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre; ²Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco. Cali, Valle del Cauca, Colombia

RESUMEN

Los tumores pardos representan uno de los tipos de osteítis fibrosa quística, descrita por primera vez en 1891 por von Recklinghausen. Parte de un proceso de resorción excesivo, desproporcionado para la actividad genética, impulsado por niveles elevados de hormona paratiroidea. Al manifestarse representa un reto diagnóstico, ya que puede asemejarse a enfermedades similares. Una masa ósea dolorosa, con componente lítico, relacionada con hiperparatiroidismo e hipercalcemia, con función renal normal aportan en conjunto para demostrar un tumor pardo producto de un hiperparatiroidismo primario y de esta manera plantea la necesidad de un rastreo en búsqueda de un adenoma de paratiroides. Las imágenes permiten especificar el tipo de lesión, usualmente focal y establecer su extensión. La histología aporta indicios, que asociados a los resultados de laboratorio pueden llevar a un diagnóstico precoz. Finalmente, el tratamiento ideal es la resección de la glándula paratiroidectomía responsable de la enfermedad, que de llevarse a cabo en una fase inicial permite la remisión de los síntomas.

Palabras clave: Tumor pardo. Hiperparatiroidismo. Tumor de células gigantes. Tumor facial.

ABSTRACT

Brown tumors represent one of the types of osteitis fibrosa cystica, first described in 1891 by von Recklinghausen. Part of an excessive resorptive process, out of proportion to genetic activity, driven by elevated levels of parathyroid hormone. When manifested, it represents a diagnostic challenge, and can resemble similar differential diseases. A painful bone mass, with a lytic component, related to hyperparathyroidism and hypercalcaemia, with normal renal function all contribute to demonstrate a brown tumor product of primary hyperparathyroidism and thus raises the need for screening in search of a parathyroid adenoma. The images allow specifying the type of lesion, usually focal, and establishing its extension. Histology provides clues, which associated with laboratory results can lead to an early diagnosis. Finally, the ideal treatment is resection of the parathyroid gland responsible for the disease, which, if carried out at an early stage, allows the symptoms remission.

Keywords: Brown tumour. Hyperparathyroidism. Giant cell tumour. Facial neoplasms.

*Correspondencia:

Karen D. González-Solarte
E-mail: karendgonzalezs@gmail.com

Fecha de recepción: 06-02-2022
Fecha de aceptación: 27-02-2023
DOI: 10.24875/RME.22000010

Disponible en internet: 30-08-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:144-151

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El tumor pardo se considera una forma de osteítis fibrosa quística (OFQ). Es una lesión ósea benigna que normalmente se desarrolla en huesos largos y puede simular malignidad¹. Se desencadena por una alteración en el metabolismo óseo, caracterizada por sobreestimulación de la resorción ósea, mediada por los osteoclastos en el hueso, actividad que supera a la osteogénesis, dejando así espacios sin tejido óseo². Usualmente son causados por hiperparatiroidismo primario (HPTP), no obstante también pueden encontrarse en hiperparatiroidismo secundario y terciario¹⁻³. La hormona paratiroidea favorece la actividad osteoclástica y en presencia de mayor resorción, la hemorragia, el tejido de granulación y el aumento del tejido conectivo reemplazan al hueso normal. De tal manera que macrófagos cargados de hemosiderina, células gigantes y fibroblastos llenan estas lesiones quísticas. Es decir, que la vascularización, hemorragias y los depósitos de hemosiderina confieren el color pardo característico de estos tumores y le dan su nombre^{4,5}. Típicamente estos tumores de células gigantes tienen un crecimiento lento, producen lesiones osteolíticas, con adelgazamiento de las corticales óseas, doloroso y en algunos casos fracturas patológicas. Compromete varios huesos, principalmente la clavícula, las costillas, la pelvis, el fémur y la tibia^{1,4,6,7}. Cuando se presenta en la cara, la localización más frecuente es en la mandíbula y el maxilar, seguido del cráneo, el paladar y el hueso frontal⁸. Las características clínicas, radiológicas e histológicas son similares a otras lesiones donde hay reparación por estas células, por lo cual su diagnóstico se convierte en un reto⁵. Un diagnóstico definitivo debe ser realizado con la combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio⁹.

Presentamos el caso de una paciente joven con HPTP como causa de tumor pardo, el cual generó gran compromiso óseo, de predominio en huesos de la cara, especialmente el maxilar.

REPORTE DE CASO

Mujer de 28 años, con antecedente de úlcera gástrica. Ingresó al servicio de urgencias en junio de 2021 por presentar una masa indurada en paladar y maxilar derecho, de crecimiento lento en los dos años previos, con extensión a órbita ipsilateral, senos paranasales y hueso temporal derecho. Además, se acompañaba de rinorrea mucosa, amarillenta, obstrucción nasal y dolor intenso en cara y extremidades. El dolor no mejoró con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y tramadol. Por otra parte, tuvo una pérdida de peso de aproximadamente 20 kilogramos en los últimos dos años.

Al examen físico se evidenció en la cavidad oral: prominencia del paladar duro, una lesión vestibular yugal superior izquierda de 5 por 4 cm de diámetro, con mucosa lisa, de color pardo, no sangrante. Presentaba desplazamiento posterior de los molares y una adenopatía en zona II izquierda del cuello de 2 cm, móvil, no adherida a planos profundos.

Previamente se le había realizado una biopsia en octubre de 2020, compatible en la histología e inmunohistoquímica con granuloma central de células gigantes, CD-68 positivo. Asimismo, en abril de 2021 se le realizó una tomografía computarizada (TC) de senos paranasales donde se observaron dos lesiones tumorales que se extendían desde el paladar duro hasta la base de las órbitas oculares, de aspecto expansivo y lítico que confluían en la línea media. Tenía otra lesión osteolítica de 22 por 11 mm en el hueso temporal derecho, con densidad de tejidos blandos (20 UH), que confluía con las demás en la línea media, con infiltración del tabique nasal y de las celdillas etmoidales izquierdas. La lesión generaba compromiso y obstrucción de ambas fosas nasales y la vía aérea superior.

Sus laboratorios (Tabla 1) evidenciaron bicitopenia dada por leucopenia leve y anemia severa microcítica con deficiencia de hierro sérico; alteración del metabolismo fosfocálcico con hipercalcemia e hipofosfatemia severas, fosfatasa alcalina elevada, hipomagnesemia, deficiencia de vitamina D, niveles de hormona paratiroidea intacta mayores a 1,500 pg/ml,

Tabla 1. Resultados del laboratorio

Nombre de la variable	Resultado	Rango de normalidad
Leucocitos (10^3)	3,95	5-10
Neutrófilos (#)	2,95	2,8-7
Linfocitos (#)	0,69	0,9-4,9
Hemoglobina (g/dl)	8,5	12-15
Volumen corpuscular medio (fl)	68,9	82-98
Plaquetas (10^3)	339	150-450
TSH (mUI/L)	2,06	0,37-4,7
T4L (ng/dl)	0,76	0,9-2,3
Creatinina (mg/dl)	0,35	0,5-1,5
BUN (mg/dl)	140	7-20
Sodio (mmol/L)	140	136 -145
Potasio (mmol/L)	4,7	3,6-5,1
Calcio iónico (mmol/L)	1,77	1,1-1,3
Fósforo (mg/dl)	1,3	2,8-4,5
Cloro (mmol/L)	107	98-107
Magnesio (mg/dl)	1,59	1,7-2,2
PTHi (pg/ml)	1.660	10-55
Glucosa (mg/dl)	86	65-110
Vitamina D-25 hidrox (ng/ml)	7,3	30-40
Vitamina B12 (pg/ml)	718	200-900
Ácido fólico (ng/ml)	4,9	2,7-17,0
Hierro sérico (μ mol/L)	12	42,96-80,55
Albúmina (g/dl)	3,37	3,4-5,4
Fosfatasa alcalina (UI/L)	1.452	44-147

TSH: tiroxina libre; BUN: nitrógeno ureico; T4L: tiroxina libre; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

con azotemia y creatinina baja, para una relación nitrógeno ureico:creatinina mayor a 20:1.

Los estudios de imagen mostraron en la TC de cuello varias lesiones posteriores a los lóbulos tiroideos, bilaterales, mayores de 2 cm y en la ecografía de tiroides una lesión paratiroidea tipo adenoma. La tomografía de senos paranasales (Fig. 1), radiografías de tibia, fíbula (Fig. 2) y húmero (Fig. 3) permitieron constatar múltiples lesiones líticas de tipo expansivo.

En la gammagrafía de paratiroides (Fig. 4) se documentó una lesión de 9 x 7 x 35 mm sugestivo de adenoma paratiroideo en el surco traqueoesofágico izquierdo (adicional a las lesiones previamente identificadas en

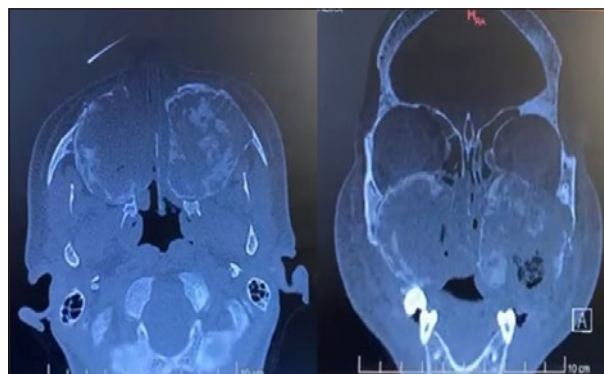


Figura 1. Tomografía computarizada de senos paranasales: muestra masas de tipo expansivo, con compromiso de la cortical en ambos antros maxilares con obliteración de la luz, así como de las fosas nasales.



Figura 2. Radiografía de tibia y fíbula, muestra lesiones líticas expansivas a nivel de la región diafisiometafisiaria proximal de la tibia derecha, diáfisis distal de la tibia y fíbula izquierda.

maxilares bilaterales, temporal derecho y escápula derecha, compatibles con tumores pardos). La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) mostró lesiones osteolíticas hipermetabólicas en temporales bilaterales, occipital derecha, ángulo izquierdo de la mandíbula, ambas escápulas, en múltiples arcos costales, las dos alas ilíacas con extensión a los acetábulos y al sacro, en las ramas isquiopúbicas (Fig. 5).

Fue llevada a cirugía de paratiroides el 3 de julio de 2021, encontrando la superior izquierda aumentada de tamaño (5 por 1 cm), en el surco traqueoesofágico, la biopsia confirmó adenoma de paratiroides, mientras que la de la biopsia incisional de la inferior derecha reportó tejido paratiroideo normal (Fig. 6A). En el postoperatorio inmediato la paciente presentó síndrome de hueso hambriento (calcio iónico 0.78 mmol/L), por lo cual requirió manejo en unidad de cuidados intensivos, con infusión de gluconato



Figura 3. Lesiones líticas expansivas en húmero proximal, así como en radio proximal.

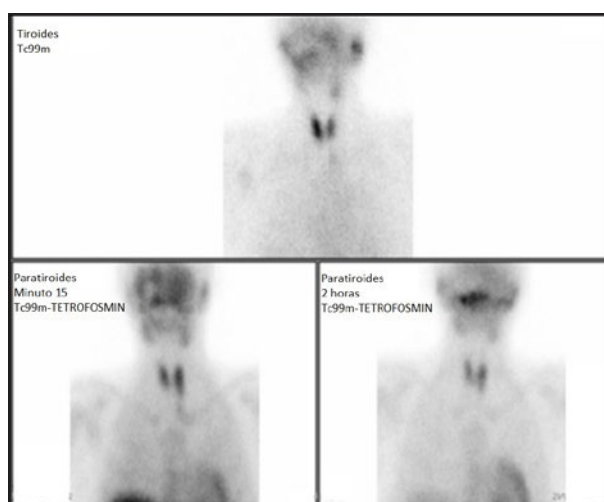


Figura 4. Gammagrafía de tiroides, muestra gran adenoma paratiroideo en el surco traqueoesofágico izquierdo.

de calcio endovenoso llegando a requerir hasta 250 mg/h y suplencia de colecalciferol, con lo que se lograron niveles de calcio iónico mayores a

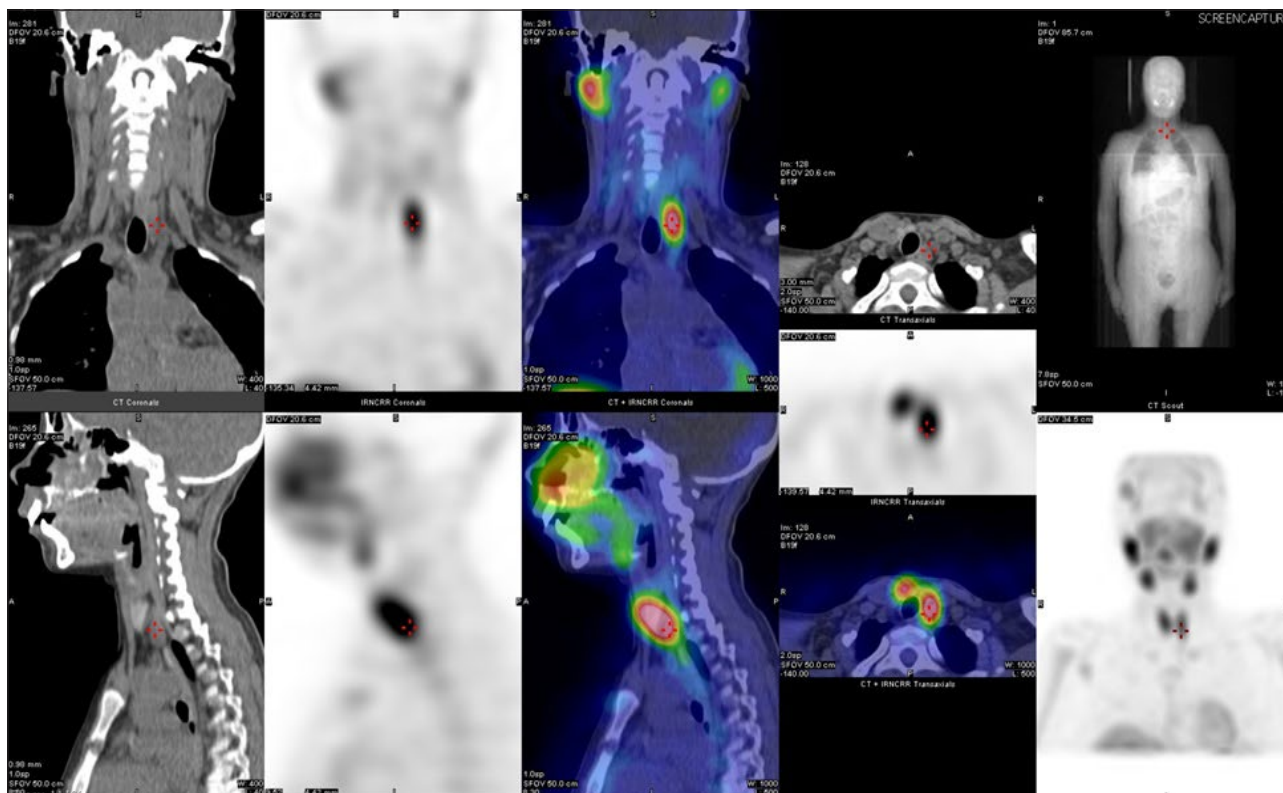


Figura 5. Tomografía por emisión de positrones: se observan múltiples lesiones osteolíticas hipermetabólicas generalizadas. Estas lesiones fueron sugestivas de tumores pardos.

1 mmol/L a partir del 12 de julio de 2021. No presentó tetania o arritmias.

El día 19 de julio de 2021 se le practicó cirugía de maxilar superior, encontrando un tumor, remodelación ósea y compromiso de la medular cortical superior, con obliteración de senos maxilares y fosas nasales bilateral. Requirió de resección de paredes anteriores de maxilar superior bilateral, con porción de apertura piriforme bilateral; resección, enucleación y curetaje de senos maxilares bilaterales, reconstrucción de pared anterior de maxilares con mínima y finalmente la resección de una lesión vestibular superior izquierda de 4 por 3 cm, con realización de colgajos mucocutáneos de avance de mucosa vestibular y cierre con sutura. La biopsia de la lesión confirmó la presencia de tumor pardo (Fig. 6 B-D). En un segundo procedimiento, el 31 de julio de 2021, se encontró obstrucción nasal a nivel del piso nasal bilateral, de meato medio e inferior derecho, se realizó resección de la pared medial del seno maxilar con maxilectomía inferior residual y permeabilización de

fosa nasal en el lado derecho, y luxación de cornetes inferior y medio, con resección de la lesión residual del piso nasal con cureta en el lado izquierdo. En el periodo de recuperación sus niveles de calcio y fósforo persistieron en rangos de normalidad, con una hormona paratiroidea intacta de 27.3 pg/ml al egreso (8 de agosto de 2021) y una vitamina D-25 hidroxide de 21.5 ng/ml, por lo que se indicó continuar la suplementación ambulatoriamente.

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo es la principal etiología de los tumores pardos, siendo el primario el más frecuente, en el 80% de los casos^{2,3}. A su vez, el HPTP es el tercer trastorno endocrino, caracterizado por la secreción en exceso de la hormona paratiroidea (PTH)⁹⁻¹², causando hipercalcemia^{10,11,13-15}, hipofosfatemia y un metabolismo óseo anormal^{10,11,13-15}. Se ha estimado una

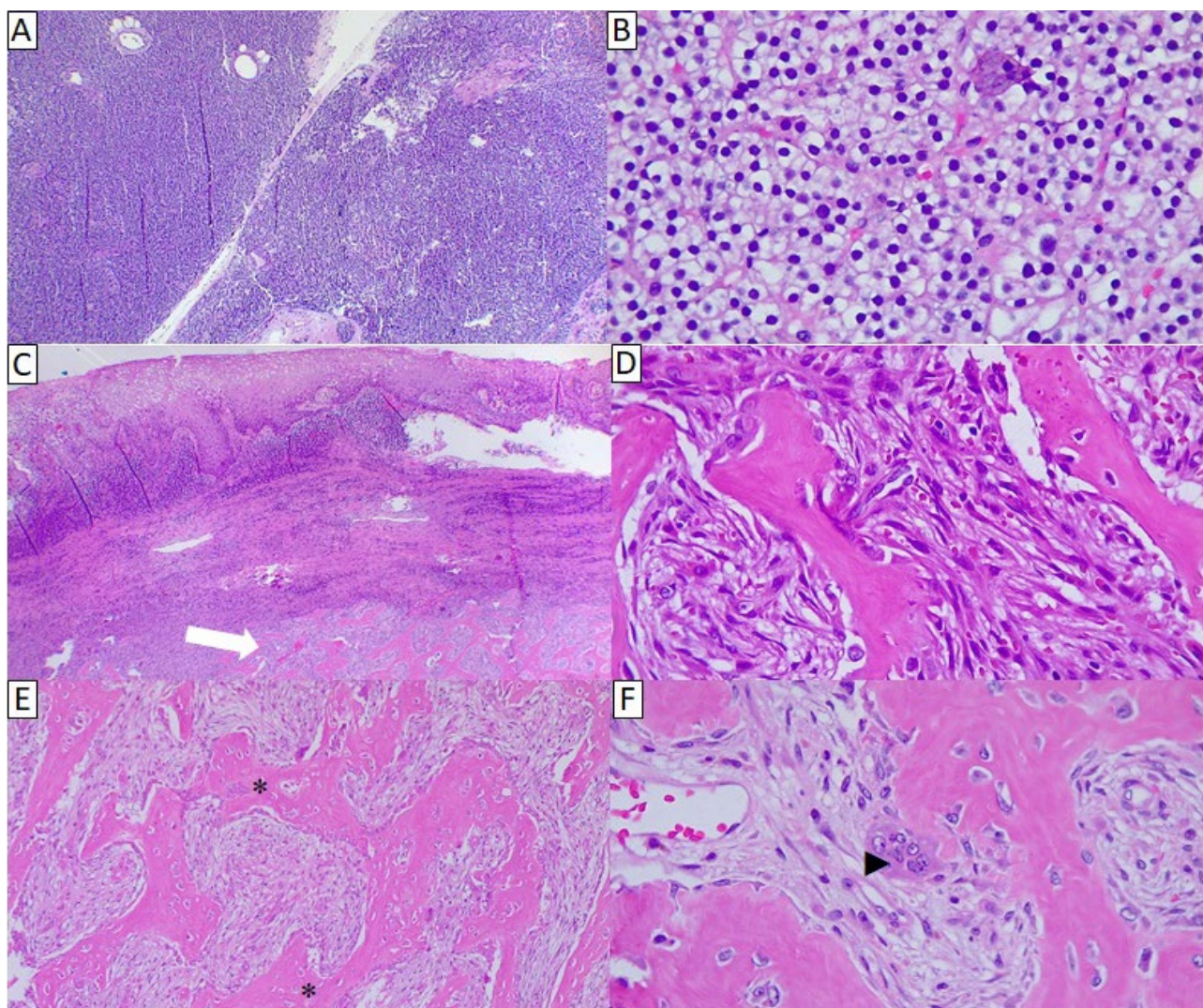


Figura 6. **A y B:** aspecto macroscópico e histológico de tejido de paratiroides. Paratiroides extraída de aspecto hiper celular, con predominio de células principales y algunas oxifílicas, compatible con adenoma paratiroideo. **C:** aspecto macroscópico de lesión maxilar superior bilateral y vestibular superior izquierda compatible con tumor pardo (flecha blanca). **D:** en la histología de esta lesión se observa reabsorción, neoformación ósea por actividad osteoclástica y osteoblástica aumentadas. **E:** se muestran trabéculas (*) adelgazadas, entrelazadas y reemplazadas por tejido fibrocolágeno, más o menos denso. **F:** también se observa hemorragia y células gigantes multinucleadas muy separadas entre sí (▶). No se observan mitosis, necrosis ni evidencia de proceso neoplásico maligno.

incidencia del HPTP de 21.6/100,000 personas-año, principalmente en mujeres (28.4/100,000 personas-año), más que en los hombres (13.8). Se incrementa con la edad, principalmente entre los 65-74 años (63.2/100,000 personas-año)¹⁶. En Europa se estimó una prevalencia del 3.6-13.9%¹⁷ y está asociado a hipercalcemia crónica (87%)¹⁸. Las manifestaciones óseas se presentan en el 10-15% de los pacientes con hiperparatiroidismo, solo el 2-4% representadas por el tumor pardo, primordialmente con compromiso

facial, seguido de pelvis, costillas, diáfisis de los huesos largos, metacarpianos, falanges y mandíbula; excepcionalmente diáfisis de miembros inferiores y columna vertebral. De encontrarse, son hallazgos reveladores para su diagnóstico¹⁹. El caso expuesto tiene particularidades, ocurrió en una paciente de sexo femenino, pero no es lo usual su aparición en la tercera década de la vida. Su queja principal fue la masa en cara, con deformidad de la cavidad oral y desplazamiento de los molares, como se establece en

la literatura¹⁰. Lo atípico fue la presencia de lesiones múltiples en cráneo, maxilares, huesos largos, cintura escapular y pélvica, raro entre los casos publicados hasta el momento¹⁴. Como es conocido, las alteraciones óseas llevan a sospechar un trastorno mineral óseo²⁰, que inicialmente se puede distinguir en los laboratorios; similar a lo reportado presentaba hipercalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y fosfatasa alcalina elevada. El nivel tan alto de PTH intacta llevó a sospechar de primera mano el diagnóstico de HPTP por un adenoma de paratiroides, cifras no compatibles con malignidad o hiperparatiroidismo secundario, sumado a que tenía una función renal normal, descartando un síndrome de Sagliker. Se ha reportado que la presencia de deficiencia de vitamina D tan marcada como las de la paciente puede iniciar o modificar el curso clínico de tumores clonales en las glándulas paratiroides y el HPTP tendrá un fenotipo clínico más severo, con calcio y PHTi séricos más elevados²¹.

También se ha encontrado en pacientes con tumor pardo, como la del caso en mención, nefrolitiasis asociada a la hipercalcemia, igual que otros síntomas que refirió, como debilidad muscular proximal, dolor óseo y el antecedente de úlcera gástrica^{4,9-11,14,22}. En cambio, no encontramos alteraciones mentales ni pancreatitis, reportadas previamente^{9,23}.

Este tumor puede no ser diagnosticado adecuadamente debido a que puede confundirse con otras enfermedades óseas y neoplasias. Otros diagnósticos diferenciales incluyen el granuloma reparativo de células gigantes, el tumor óseo de células gigantes, la displasia fibrosa y el quiste óseo aneurismático, enfermedad de Paget, quiste óseo solitario, querubismo, síndrome del hiperparatiroidismo-tumor mandibular^{14,24}. De tal manera que ante una tumoración mandibular diagnosticada como lesión de células gigantes se debe descartar analíticamente que exista un hiperparatiroidismo y puede ser necesario un estudio genético para establecer una etiología definitiva^{2,4}.

Las radiografías de huesos largo, la TC o gammagrafía son útiles para realizar el diagnóstico diferencial e identificar la extensión de las lesiones. Para la detección de adenomas paratiroides se utiliza la gammagrafía, inyectando por vía venosa metoxi-isobutil-isonitrilo o tetrofosmina marcados con tecnecio 99 (^{99m}Tc-MIBI o ^{99m}Tc-tetrofosmina), obteniendo imágenes tempranas

(5 y 20 minutos) y tardías (2-3 horas). Los adenomas y la hiperplasia de la paratiroides son las principales causas de HPTP, usualmente de presentación esporádica, en algunos con base genética o inmersos o en una neoplasia endocrina múltiple¹⁵. Es necesario para un correcto enfoque diagnóstico hacer una interpretación conjunta de los hallazgos clínicos, patológicos y de laboratorio, junto con las imágenes^{14,22}. En el caso expuesto, la biopsia realizada con anterioridad, donde se describió un tumor de células gigantes, estaba más a favor de un HPTP, no de malignidad, teniendo en cuenta que toda lesión ósea en la región maxilofacial que histológicamente muestre células gigantes debe alertar al clínico sobre el posible diagnóstico de HPTP¹⁴. Finalmente, la biopsia de paratiroides superior izquierda confirmó la glándula responsable del HPTP, sin evidencia por el momento de tumores en hipófisis, tiroides o suprarrenales tanto clínica, química como imagenológicamente. La biopsia de la resección de la lesión maxilar confirmó la presencia de tumor pardo.

El tratamiento inicial debe centrarse en el HPTP. Está indicada la extirpación de la glándula paratiroidea enferma, que en casos como el referido puede exhibir el síndrome de hueso como complicación inmediata, teniendo que recurrir a la suplencia de calcio y la vigilancia en una unidad de cuidados intensivos por el riesgo de arritmias. Una vez lograda la estabilidad clínica, con mejoría en los niveles del perfil mineral óseo, se consideran procedimientos como el curetaje y la enucleación de las lesiones presentes en la mandíbula, realizados con éxito para extirpar la masa tumoral^{6,25}. Aparte, se ha determinado que después de la extirpación del adenoma paratiroideo ocurre la regresión de los tumores pardos²².

CONCLUSIÓN

El tumor pardo es una complicación ósea tardía del HPTP, su principal causa. Para el diagnóstico etiológico es necesario integrar los resultados de laboratorio que fundamentalmente incluyen niveles altos de PTH, calcio y fosfatasa alcalina; con imágenes que caractericen las lesiones líticas y su extensión, histología con células gigantes y finalmente su presencia genera la

sospecha clínica de un adenoma de paratiroides, que de encontrarse requiere su extracción como medida terapéutica. El retraso en el diagnóstico implica una mayor progresión de las lesiones óseas, con menor beneficio en el tratamiento quirúrgico, por tanto es indispensable un diagnóstico temprano y certero.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Aljalil A, Bouaity B. [Brown tumor of the mandible revealing primary hyperparathyroidism: report of a case]. *Pan Afr Med J.* 2014;18:200.
- Araya I, Yanine N, Cornejo M, Villanueva J. Tumor pardo maxilar refractario a tratamiento convencional. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2014;36(1):21-6.
- Palla B, Burian E, Fliefel R, Otto S. Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):1-27.
- Gallana Álvarez S, Salazar Fernández C, Avellá Vecino F, Torres Gómez C, Pérez Sánchez J. Tumor pardo maxilar: Elemento diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2005;27(4):225-30.
- Agnihotri M, Kothari K, Naik L. Ω Brown tumor of hyperparathyroidism. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(1):43-4.
- Daniels J. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:409-13.
- Xu B, Yu J, Lu Y, Han B. Primary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor in the mandible: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):1-3.
- Baracaldo RM, Bao D, lampornpipopchai P, Fogel J, Rubinstein S. Facial disfigurement due to osteitis fibrosa cystica or brown tumor from secondary hyperparathyroidism in patients on dialysis: A systematic review and an illustrative case report. *Hemodial Int.* 2015;19(4):583-92.
- Wilson JJ, Schwartz HC, Tehrany GM. Brown tumor of the posterior maxilla as initial manifestation of primary hyperparathyroidism: Case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(5):886-90.
- Nasser ML, Medawar S, Younan T, Abboud H, Trak-Smayra V. Osteitis fibrosa cystica mimicking bone tumor, a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):479.
- Pal R, Bhadada SK, Pathak J, Sharma LR, Bhansali A. Brown tumor of the Palate. *Endocr Pract.* 2018;24(6):605.
- Carrillo-Bayona JA, Agudelo-Cardona CA, Muñoz-Díaz HA, Alvarado-Benavides AM, Caicedo-Ramírez JA, Zúñiga-Rodríguez EA. Tumor pardo en esqueleto axial de dos pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis. *Acta Med Colomb.* 2018;43(4):221-5.
- Guzmán GS De, Ariza A. Primary hyperparathyroidism: Concepts for the general surgeon. *Rev Colomb Cir.* 2021;36(1):110-9.
- Reséndiz-Colosía JA, Alvarado-Cabrero I, Flores-Díaz R, Juan MH-S, Barroso-Bravo S, Gómez-Acosta F, et al. Múltiples tumores pardos maxilofaciales como manifestación de hiperparatiroidismo primario. *Gac Med Mex.* 2008;144(2):155-60.
- Zou H, Song L, Jia M, Wang L, Sun Y. Brown tumor of multiple facial bones associated with primary hyperparathyroidism: A clinical case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(33):e11877.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-7.
- Marcocci C, Saponaro F. Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: current data. *Ann Endocrinol.* 2015;76(2):113-5.
- Yu N, Donnan P, Murphy M, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009;71(4):485-93.
- Rosenberg E, Guralnick W. Hyperparathyroidism: A review of 220 proved cases, with special emphasis on findings in the jaws. *Oral Surg.* 1962;15(suppl 2):83.
- Encinas Bascones A, González Corchón A, Núñez Pozuelo B, Fernández Martín E, Millón Cruz A, Calatayud Gastardi J, et al. Tumor pardo de localización mandibular como primera manifestación clínica del hiperparatiroidismo. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2013;35(4):189-91.
- Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):539-54.
- Al-Gahtany M, Cusimano M, Singer W, Bilbao J, Kovacs K, Marotta T. Brown tumors of the skull base: Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2003;98(2):417-20.
- Bilezikian J, Brandi M, Rubin M, Silverberg S. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257:6-17.
- Gleason B, Kleinman P, Debelenko L, Rahbar R, Gebhardt M, Perez-Atayde A. Novel karyotypes in giant cell-rich lesions of bone. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):926-32.
- 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;6:719-22.