



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM
ENDOCRINOLOGIA

GUILHERME AUGUSTO BORGES CUNHA

**HIPERCALCEMIA EM PACIENTE GESTANTE COM NEOPLASIA
ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1: UM RELATO DE CASO**

Brasília, 2023

GUILHERME AUGUSTO BORGES CUNHA

**HIPERCALCEMIA EM PACIENTE GESTANTE COM NEOPLASIA
ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1: UM RELATO DE CASO**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ENDOCRINOLOGIA

Projeto de Monografia para
conclusão da Residência
Médica em Endocrinologia no
Hospital Universitário de
Brasília

Orientador: Dr. Lucas Faria de Castro

ÍNDICE

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Relato do caso	7
Discussão	10
Conclusão	15
Referências.....	16

RESUMO

É descrito o caso de paciente do sexo feminino, portadora de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) em situação de gravidez em curso. Das comorbidades provenientes da NEM1 a paciente apresenta hiperparatireoidismo e macroprolactinoma. A gestação encontra-se em 1º trimestre. A partir do caso se discute a apresentação clínica, as indicações de tratamento definitivo em quadro de hiperparatireoidismo e alternativas terapêuticas como de ablação percutânea com etanol da paratireoide (PEA) e calcimiméticos.

A efetividade tanto da PEA quanto do uso de calcimiméticos e o fato de que existe segurança dessas duas condições para controle da calcemia possibilita a aplicabilidade dessas condutas na prática clínica até que o tratamento cirúrgico definitivo seja realizado. Além disso, quando a refratariedade se dá após paratireoidectomia subtotal há dificuldade técnica à uma nova intervenção.

ABSTRACT

We describe the case of a female patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in a situation of ongoing pregnancy. Of the comorbidities from MEN1, the patient has hyperparathyroidism and macroprolactinoma. The pregnancy is in the 1st trimester. Based on the case, the clinical presentation, indications for definitive treatment in hyperparathyroidism and therapeutic alternatives such as percutaneous ablation with parathyroid ethanol (PEA) and calcimimetics are discussed.

The effectiveness of both PEA and the use of calcimimetics and the fact that these two conditions are safe to control calcemia makes it possible to apply these approaches in clinical practice until surgical definitive treatment is performed. Furthermore, when refractoriness occurs after subtotal parathyroidectomy, there is technical difficulty for a new intervention.

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltiplo tipo 1 (NEM1) é uma síndrome hereditária autossômica dominante. A síndrome clínica da NEM1 inclui hiperparatireoidismo primário, tumores neuroendócrinos e adenomas da hipófise anterior. A maioria dos pacientes desenvolve hiperparatireoidismo primário tipicamente por aumento/hiperplasia das paratireoides (1,5).

O tratamento primário para o hiperparatireoidismo em portadores de NEM1 é a cirurgia. De maneira geral, o procedimento envolve paratireoidectomia subtotal sendo removidas três e meia das quatro paratireoides. Em uma série retrospectiva de casos, Burgess et al avaliaram 37 pacientes submetidos à paratireoidectomia subtotal. Houve recorrência do quadro de hiperparatireoidismo primário com taxa de até 67% após 8 anos da cirurgia (2). A reabordagem cirúrgica, no entanto, pode acarretar risco aumentado de hipoparatiroidismo permanente em 13% dos pacientes (3).

A ablação percutânea com etanol guiada por ultrassonografia demonstrou ser um meio seguro e eficaz para controlar a hipercalcemia associada ao hiperparatireoidismo primário. Os pacientes que não são candidatos à cirurgia e aqueles com doença multiglandular apresentando uma única glândula aumentada restante podem ser beneficiados pelo procedimento (4). Especificamente, pacientes portadores de NEM1 e hiperparatireoidismo primário recorrente são o subconjunto ideal.

Os calcimiméticos tem sido utilizados na prática clínica como tratamento alternativo do hiperparatireoidismo primário até que se consiga a realização da propeidêutica cirúrgica, inclusive no período gestacional. Embora não indicado oficialmente para essa finalidade, parece não haver intercorrências em relação à segurança em seu uso.

2 RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino P.R.M.C., 29 anos, gestante com IG 12 semanas e portadora de NEM,1 apresenta macroprolactinoma, hiperparatireoidismo primário e baixa massa óssea. Tem histórico familiar de NEM1 com alta penetrância nos familiares sendo um tio com quadro de hiperparatireoidismo, Feocromocitoma (diagnóstico por anatomopatológico) e rins policísticos, uma tia com Acromegalia, Insulinoma e hiperparatireoisimo. Foi realizada análise genética do caso índice (tia) que demonstrou Mutação c76G>T:p. (Glu26Ter). A mãe   portadora apenas de hiperparatireoidismo.

A paciente apresentou prolactinoma diagnosticado inicialmente por prolactina (PRL) em fevereiro/2020: 1.493 ng/ml. A lesão hipofisária se revelava em ressonância magnética (RNM) inicial de março/2020: 2,3 x 2,1 x 1,6 cm. Fez uso de cabergolina (CBG) por 3 meses em 2015 cessada no mesmo ano por equipe assistente. Na avalia o inicial do nosso serviço foi reiniciada em março/2020 (escalonada até 5cp/semana) com boa resposta de redu o tumoral e suspenso 20/05/22 devido a gesta o. A RNM prévia   gesta o de fevereiro/2021 evidenciava significativa redu o da lesão expansiva selar e supraselar apresentada no exame anterior, com destaque para insinua o da cisterna supraselar para o interior da cavidade selar esquerda, que rebaixava o parênquima adeno-hipofisário neste lado. Ainda,  rea de hiporrealce heterog neo na metade lateral direita do remanescente da adeno-hipófise, com espessura remanescente da glândula em até 0,7 cm sem efeito expansivo. A campimetria de 23/05/2022 não apresentava altera es.

A baixa massa óssea   demonstrada em densitometria óssea de 26/01/21 por | Radio 33% BMD 0,465 Zscore -3,5 (L1-L4: BMD 0,978 Zscore -1.7 e colo f mur : BMD 0.829 Zscore -1,4). Não há histórico de fraturas por fragilidade ou lit fase renal.

O hiperparatireoidismo primário   acompanhado de hipovitaminose D com diagnostico laboratorial em janeiro de 2021 por PTH 374 pg/ml, vitamina D 15,61 ng/ml e cálcio sérico: 12.3 mg/dl. Foram realizados ecografia e cintilografia de paratireoide. O USG demonstrava paratireoides aumentadas sendo inferior esquerda 2,3 cm e inferior direita 4,4 cm. O estudo cintilográfico apresentava sinais sugestivos de

adenoma de paratireoide junto ao polo inferior do lobo direito da tireoide sem sinais de tecido paratireoidiano ectópico.

Foi indicada punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulo cervical localizado em terço inferior do lobo esquerdo medindo 2 cm no maior eixo. O PTH do aspirado foi 1248 pg/ml e tireoglobulina 0,004 ng/ml. A paciente foi submetida, pela equipe de cirurgia de cabeça e pescoço, à paratireoidectomia ífero/superior direita e inferior esquerda em 09/06/22. Houve queda de 85% do PTH em pós-operatório imediato. O anatomopatológico demonstra paratireoide inferior direita com microadenoma, superior direita com adenoma de paratireoide e inferior esquerda com hiperplasia da paratireoide, sem atipias.

Em acompanhamento ambulatorial a paciente apresentou, em duas ocasiões, quadro de hipercalcemia e foi necessária a internação para tratamento com hidratação endovenosa vigorosa sob vigilância e monitorização do cálcio sérico e diurese. A equipe da obstetrícia assistente garantiu assistência durante internações.

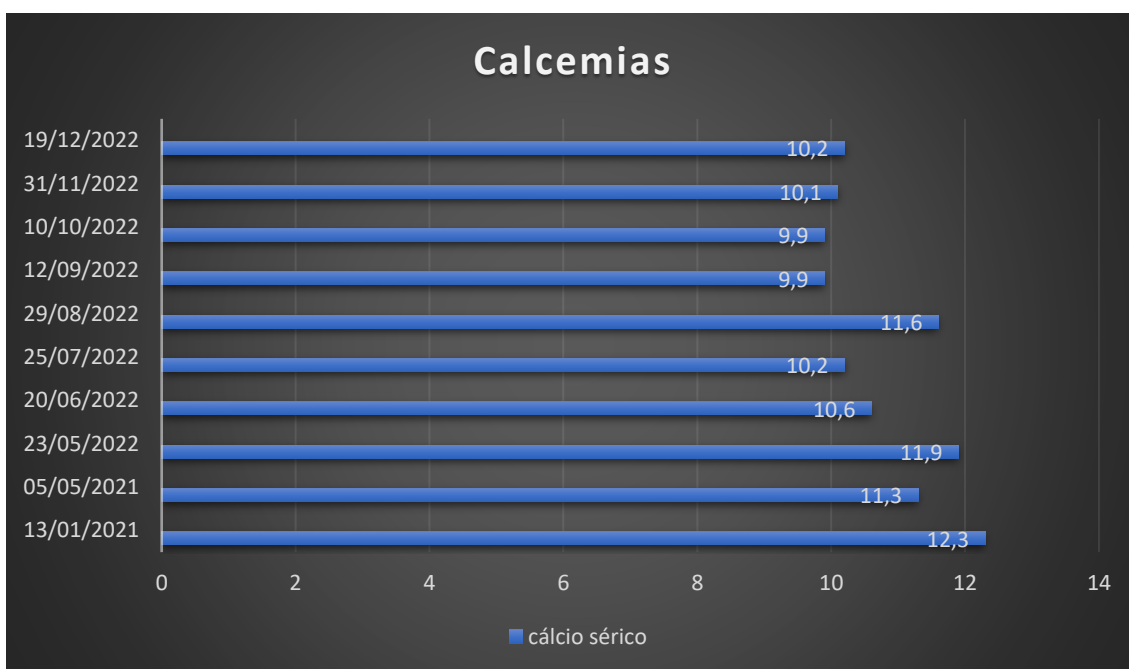


Gráfico: variação do cálcio (mg/dl) durante acompanhamento ambulatorial.

No pós-operatório a paciente apresentou hipercalcemia, no entanto, desta vez com quadro leve. Permaneceu com boa aceitação de hidratação oral.

3 DISCUSSÃO

O hiperparatireoidismo primário pode se apresentar de forma esporádica ou familiar e é causado por adenoma ou hiperplasia de paratireoide. A NEM-1 é a forma mais comum de hiperparatireoidismo primário de origem familiar. Dos tumores esporádicos da paratireoide, 30% mostram perda de heterozigosidade (LOH) para marcadores polimórficos em 11q13, o local do gene supressor de tumor MEN1. (7).

Os adenomas de paratireoide são geralmente monoclonais, causados por uma mutação em célula progenitora. Com o objetivo de caracterizar melhor a natureza da hiperplasia da glândula, HARACH et al. fizeram avaliação histopatológica e imunocitoquímica em estudo retrospectivo de 29 paratireoides em 9 pacientes com NEM1. O resultado demonstrou vários graus de envolvimento hiperplásico nodular e difuso (parcial e total), bem como tecido aparentemente normal. Os nódulos eram geralmente múltiplos dentro da glândula e mostravam um padrão citoarquitetural variado. Todas as glândulas estudadas mostraram imunorreatividade do hormônio paratireoideo. O padrão de coloração para o hormônio da paratireoide variou de negativo ou fraco a forte e de irregular a difuso em tecido hiperplásico de diferentes glândulas e dentro da mesma glândula. Áreas aparentemente normais geralmente mostraram a reação positiva mais forte. Como conclusão, os autores demonstraram grande variabilidade morfológica e funcional das paratireoides estudadas (9).

A denominação “hiperplasia” da paratireoide, pode ser, na verdade, o desenvolvimento de múltiplos adenomas. A evolução do acometimento dessas glândulas acontece de forma heterogênea ao longo do tempo e os eventos proliferativos se dão de forma independente em cada glândula. Invariavelmente todos os pacientes com NEM1 desenvolvem doença de múltiplas glândulas. O resultado de anatomopatológico do caso apresentado corrobora com essa afirmativa uma vez que demonstra paratireoide inferior direita com microadenoma, superior direita com adenoma de paratireoide e inferior esquerda com hiperplasia da paratireoide. Essa realidade deve ser usada no planejamento do tratamento cirúrgico para pacientes com essa síndrome (6).

As manifestações clínicas variam desde hipercalcemia assintomática, sintomas como poliúria, polidipsia e constipação até nefrolitíase, perda de massa óssea e osteíte

fibrosa cística (11). O início do hiperparatireoidismo em idade precoce e a chance de recorrência após a cirurgia expõem cronicamente o paciente à hipercalcemia e reabsorção óssea, o que podem resultar em redução importante da massa óssea e, portanto, um maior risco de osteoporose e fraturas (10). Assim como descrito na literatura, a exposição precoce (aos 29 anos) ao hiperparatireoidismo culminou em baixa massa óssea da paciente relatada.

As opções atuais para tratamento do hiperparatireoidismo em pacientes portadores de NEM1 incluem cirurgia, ablação percutânea com etanol da paratireoide (PEA) ou medicações como calcimiméticos (à exemplo do Cinacalcete) (5).

O momento ideal para realização do procedimento cirúrgico deve levar em consideração a experiência do cirurgião de cabeça e pescoço, disponibilidade de calcitriol, acompanhamento bioquímico após a cirurgia e preferência do paciente (12). As modalidades cirúrgicas disponíveis são a paratireoidectomia subtotal (remoção de ≤ 3.5 glândulas) ou a paratireoidectomia total com autotransplante em antebraço não dominante (13). Entretanto, ainda permanece em debate qual das duas opções seria a mais adequada (12). A paratireoidectomia subtotal pode resultar em persistência ou recorrência da hipercalcemia nos 10 anos após a cirurgia em aproximadamente 30 a 40% dos casos e em hipocalcemia em 10 a 30% dos pacientes (14,15). A paciente apresentada se encontra nesse contexto de prevalência da grande maioria dos pacientes, apresentando recorrência da hipercalcemia após paratireoidectomia subtotal. As taxas de hipoparatireoidismo são maiores na paratireoidectomia total, podendo ocorrer em até 67% dos casos (16).

A dosagem do PTH no intraoperatório parece ser útil na identificação de tecido paratireoidiano hiperfuncionante (17), sendo que uma redução $\geq 75\%$ no PTH parece estar associada a uma maior taxa de cura bioquímica (18).

O cloridrato de Cinacalcete (“Mimapara”) é um modulador alostérico que atua no receptor cálcio sensível e reduz diretamente os níveis de PTH nas glândulas paratireoides. A administração de calcimimético, portanto, associa-se a uma redução dos níveis séricos de cálcio (19). O fármaco é utilizado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica, carcinoma de paratireoides e do hiperparatireoidismo primário em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia, sendo uma alternativa terapêutica para o controle da calcemia (20).

Ainda que haja indicação de calcimiméticos para tratamento alternativo de casos de hiperparatireoidismo associado à NEM1, na farmácia de alto custo da SES-DF a liberação é para distúrbios do metabolismo do fósforo, osteodistrofia renal e doença renal em estágio final, o que impossibilitou o uso do fármaco na paciente do caso descrito. Os casos que apresentam recorrência após cirurgia ou que não possuem critérios para realização da paratireoidectomia, seja quando o procedimento cirúrgico não possa ser realizado ou por comorbidades que aumentem o risco cirúrgico e até mesmo recusa do paciente compõem o cenário da indicação de calcimiméticos de forma alternativa.

O hiperparatireoidismo na gravidez é uma ameaça à saúde da mãe e do feto sendo considerado um fator de risco para pré-eclâmpsia (25). As gestantes comumente apresentam nefrolitíase, hiperêmese ou mesmo crise hipercalcêmica. A doença não tratada comumente pode complicar o desenvolvimento fetal e existe um risco significativo de morte do feto (23).

O diagnóstico de hiperparatireoidismo leve na gravidez é dificultado pelas alterações na fisiologia materna uma vez que resulta em hemodiluição, hipoalbuminemia, aumento do transporte transplacentário de cálcio e aumento da filtração glomerular, levando à hipercalcúria relativa e inibição da reabsorção óssea mediada pelo PTH (devido à produção de proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) produzido pelo tecido mamário e placenta) (27,28). Na paciente relatada não houve dificuldade diagnóstica haja vista que a hipercalcemia não era leve (12.3 mg/dl) e se apresentava em vigência de hipovitaminose B (15,61 ng/ml) com PTH consideravelmente elevado (374 pg/ml).

O efeito cumulativo quando combinado com os efeitos redutores de cálcio provenientes do estrogênio é reduzir o nível sérico total de cálcio (29). A faixa normal de cálcio na gravidez, portanto, deveria ter o limite superior reduzido para evitar o falso negativo. Além disso, a estimativa da depuração urinária de cálcio para creatinina na gravidez é considerada não confiável devido à hipercalcúria fisiológica relativa que potencialmente pode mascarar a Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (30).

Os riscos para a mãe e o feto aumentam de acordo com a gravidade bioquímica: elevações leves no cálcio sérico (<1 mg/dl acima do limite superior do normal) podem ser tratadas de forma conservadora durante a gravidez sendo o tratamento cirúrgico

definitivo uma recomendação pós-parto (31). Parece haver uma forte correlação positiva quando os níveis totais de cálcio forem $>11,42$ mg/dl e complicações na gravidez (33).

O hiperparatireoidismo durante a gravidez pode ser tratado com segurança com paratireoidectomia cirúrgica se refratário ao tratamento clínico com baixo risco operatório quando realizada durante o segundo trimestre. Esta opção cirúrgica deve ser considerada à luz dos conhecidos riscos maternos, fetais e neonatais devido ao estado hipercalcêmico na gravidez (24). A correção do estado hipercalcêmico permite o desenvolvimento da função adequada da glândula paratireoide fetal (26). Outra possibilidade para essa condição nesse contexto é a terapia com ablação percutânea de etanol.

Os resultados do estudo prospectivo de M. Nakamura et al., para avaliação do efeito da terapia de injeção percutânea de etanol subsequente à paratireoidectomia cirúrgica evidenciaram que existe uma dificuldade de distinção da margem da glândula durante a cirurgia pós PEA devido à formação de uma membrana fibrosa/aderências. Além disso, os níveis de PTH intacto no pós-operatório foram ligeiramente maiores no grupo que havia realizado a alcoolização prévia. Sugeriu-se que o ato da realização da ablação percutânea poderia danificar a cápsula da paratireoide e causar disseminação de células paratireoidianas hiperplásicas. Com base nos resultados cirúrgicos para pacientes submetidos a PEA prévia, a repetição desse procedimento deveria ser evitada (se o paciente não respondeu satisfatoriamente à primeira intervenção) e o tratamento cirúrgico é preferível (22).

No estudo retrospectivo de Naykky et al. que buscava avaliar a segurança e eficácia da ablação percutânea com etanol para tratamento de hiperparatireoidismo primário recorrente em pacientes portadores de NEM1, 37 pacientes foram submetidos a 80 tratamentos com PEA que incluíram 123 sessões de administração de etanol. 21 pacientes eram mulheres (56,8%) e a média de idade de ao diagnóstico de PHP foi de 33,8 anos. O nível médio de cálcio pré-procedimento foi de $10,7$ mg/dl $\pm 0,57$ (DP) e o nível médio de cálcio pós-procedimento foi de $9,6$ mg/dl $\pm 0,76$ ($P < 0,01$). Em 14 tratamentos (18,9%) o cálcio pós-procedimento foi superior a $10,1$ mg/dl. A hipocalcemia pós-procedimento ocorreu em seis tratamentos (8,1%). A normocalcemia foi alcançada em 54 dos episódios de tratamento (73%). A duração média da normocalcemia foi de 24,8 meses. PEA demonstrou segurança em relação à rouquidão transitória ocorrendo em apenas 4 dos tratamentos (5%) (5).

Os resultados imediatos da PEA são interessantes, mas não tão bons quanto os obtidos com a cirurgia. Exame bioquímico regular é necessário para que as recorrências possam ser reconhecidas e tratadas em um estágio inicial (21). No caso apresentado da gestante a PEA poderia ser uma possibilidade e o objetivo é que se pudesse prevenir múltiplas internações, ao menos temporária, até que se conseguisse, pelas condições clínicas ou “idade gestacional segura”, a realização de tratamento definitivo. A ocasião da disponibilidade do serviço de cirurgia de cabeça e pescoço, bem como hipercalcemia acima de valores de 11,42 mg/dl motivaram, no entanto, a realização da paratireoidectomia ao final do primeiro trimestre.

No caso apresentado houve internações por hipercalcemia (que foram controlados parcialmente com hidratação venosa e vigilância do cálcio sérico e diurese) e Cinacalcete poderia ser considerado para redução dos níveis séricos de cálcio e hormônio da paratireoide. Como os efeitos do Cinacalcete na densidade mineral óssea são incertos, poderia ser necessário um monitoramento mais frequente da densidade mineral óssea. Como terapia adjuvante, poderia ser indicado um medicamento que comprovadamente melhora a densidade mineral óssea (32).

O Cinacalcete tem sido utilizado em várias gestantes sem grandes preocupações de segurança embora atravesse a placenta. Entretanto, as evidências de segurança ainda são consideradas insuficientes para aprovação oficial (33).

4 CONCLUSÃO

O caso citado destaca a ocorrência de hiperparatireoidismo em paciente portador de NEM1 e contexto de gestação. O tratamento primário com abordagem cirúrgica é a escolha e foi indicado. Tratamentos alternativos como ablação percutânea com etanol da paratireoide (PEA) e calcimiméticos (Cinacalcete) são possíveis antes da cirurgia até que se possa alcançar idade gestacional segura.

A possibilidade da realização da ablação percutânea com etanol da paratireoide em casos selecionados traz uma nova perspectiva de tratamento considerando pequena parcela de complicação e menor complexidade se comparado ao tratamento definitivo/“ouro” que é a cirurgia. O uso do Cinacalcete tem sido utilizado em gestantes sem problemas em relação à segurança, embora não esteja validado para esse fim oficialmente.

5 REFERÊNCIAS

1. Veldman, Mark W. et al. Percutaneous Parathyroid Ethanol Ablation in pacientes with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Vascular and International Radiology. American Journal of Roentgenology*, v. 191, n. 6.
2. Burgess JR, Dvaid R, Paramenwaran V, Greenaway TM, Shepherd JJ. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1998; 133:126-129.
3. Thompson GB, Grant CS, Perrier ND, et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg* 1999; 134: 699-705.
4. Harman CR, Grant CS, Hay ID, et al. Indications, technique and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients With hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124: 1011-1020.
5. Naykky SO, Geoffrey BT, Robert AL, Carl CR, William FY. Safety and efficacy of percutaneous parathyroid etanol ablation in pacientes With recurrent primary hiperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1. *JCEM* 2015;100(1):E87-90.
6. Doherty, G., Lairmore, T. & DeBenedetti, M. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Parathyroid Adenoma Development over Time. *World J. Surg.* **28**, 1139–1142 (2004).

7. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppman JL, Alexander RH, Kim YS, Saggar SK, Lubensky IA, Zhuang Z, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet.* 1997 Aug;16(4):375-8.
8. Marx SJ, Menczel J, Campbell G, Aurbach GD, Spiegel AM, Norton JA. Heterogeneous size of the parathyroid glands in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 Dec;35(6):521-6.
9. HARACH, H.R. and JASANI, B. (1992), Parathyroid hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1: a pathological and immunohistochemical reappraisal. *Histopathology*,20:305-313.
10. Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2010 Nov;25(11):2382-91.
11. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1050-1059.
12. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi M. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: Total versus partial parathyroidectomy. *Clinics.* 2012 Apr; 67(1):155-60.
13. Giusti F, Tonelli F, Brandi M. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery?. *Clinics.* 2012 May; 66(1): 141-144.

14. Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2010 Oct;97(10):1528-34.
15. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, et al. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg*. 2005;140(4):374–382.
16. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg*. 2011 Sep;35(9):1993- 2005.
17. Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Marx SJ, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1- Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):416-23.
18. Nilubol N, Weisbrod AB, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Phan GQ, Hughes MS, Libutti SK, Marx S, Kebebew E. Utility of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism undergoing initial parathyroidectomy. *World J Surg*. 2013 Aug;37(8):1966-72.
19. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2010 May; 2010:906163.

20. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A, Kuhn JM, Marcocci C, Mattin C, Muñoz Torres M, Payer J, Van De Ven A, Yavropoulou M, Selby P. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2014 Dec;171(6):727-35.
21. Cercueil JP, Jacob D, Verges B, Holtzmann P, Lerais JM, Krause D. Percutaneous ethanol injection into parathyroid adenomas: mid- and long-term results. *Eur Radiol.* 1998;8(9):1565-9.
22. Nakamura M, Marui Y, Ubara Y, Nakanishi S, Takemoto F, Takaichi K, Tomikawa S. Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent surgical parathyroidectomy. *NDT Plus.* 2008 Aug.
23. McMullen TP, Learoyd DL, Williams DC, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW. Hyperparathyroidism in pregnancy: options for localization and surgical therapy. *World J Surg.* 2010 Aug;34(8):1811-6.
24. Truong MT, Lalakea ML, Robbins P, Friduss M. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series and review. *Laryngoscope.* 2008 Nov;118(11):1966-9.
25. Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Oct;60(10):672-82.
26. Kristoffersson A, Dahlgren S, Lithner F, Järhult J. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Surgery.* 1985 Mar;97(3):326-30.

27. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685–690.
28. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(4):795–826.
29. Gokkaya N, Gungor A, Bilen A, Bilen H, Gviniashvili D, Karadeniz Y. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series and literature review. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(10):783–786.
30. Ghaznavi SA, Saad NMA, Donovan LE. The biochemical profile of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism during pregnancy and lactation: two case reports and review of the literature. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:2725486.
31. DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, Sodhi V, Nelson-Piercy C, Tolley NS, Palazzo FF. Seventeen Cases of Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Call for Management Guidelines. *J Endocr Soc*. 2019 Feb 20;3(5):1009-1021.
32. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Ther*. 2011 Jul;18(4):313-22.
33. Bollerslev, J., Rejnmark, L., Zahn, A., Heck, A., Appelman-Dijkstra, N. M., Cardoso, L., Hannan, F. M., Cetani, F., Sikjaer, T., Formenti, A. M., Björnsdóttir, S., Schalin-Jäntti, C., Belaya, Z., Gibb, F., Lapauw, B., Amrein, K., Wicke, C., Grasemann, C., Krebs, M., Ryhänen, E., Makay, Ö., Minisola, S., Gaujoux, S., Bertocchio, J., Hassan-Smith, Z., Linglart, A., Winter, E. M., Kollmann, M., Zmierczak, H., Tsourdi, E., Pilz, S., Siggelkow, H., Gittoes, N., Marcocci, C., Kamenický, P., and the 2021 PARAT Working Group (2022). European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in

pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *European Journal of Endocrinology* 186, 2, R33-R63.