

## Adenoma gigante delle paratiroidi: una rara causa di ipercalcemia severa

### Nefrologo in Corsia

**Rosa Giunta<sup>1</sup>, Silvia Ferrario<sup>1</sup>, Luca Zanolì<sup>1</sup>, Silvia Orlando<sup>2</sup>, Alessandro Conti<sup>2</sup>, Daniela Benintende<sup>2</sup>, Giacomo Castiglione<sup>2</sup>, Francesco Rapisarda<sup>1</sup>**

1 Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario & Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania, Catania, Italia  
2 Unità di Terapia Intensiva, Ospedale Vittorio Emanuele, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania, Italia



Rosa Giunta

#### Corrispondenza a:

Rosa Giunta  
Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Policlinico Universitario & Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania  
Via Santa Sofia, 78  
95125 Catania  
tel: +393293133226; fax:+390953781530  
e-mail: [rosa\\_giunta@virgilio.it](mailto:rosa_giunta@virgilio.it)

#### ABSTRACT

Riportiamo il caso di una donna di 37 anni con una condizione di severa ipercalcemia dovuta ad una neoformazione paratiroidea. La paziente veniva inizialmente trattata con terapia medica, con una minima riduzione del valore della calcemia. In seguito al peggioramento della condizione clinica si rendeva necessario iniziare un trattamento con terapia sostitutiva renale continua (CRRT) con successiva normalizzazione del livello del calcio sierico. La paziente veniva poi sottoposta ad intervento di lobectomia sinistra della tiroide con l'exeresi delle ghiandole paratiroidee associate. La diagnosi istologica ottenuta successivamente mostrava la presenza di un adenoma gigante delle paratiroidi (GPA). Il trattamento dialitico continuo, inizialmente raccomandato solo in caso di ipercalcemia severa refrattaria poco responsiva all'approccio farmacologico, è attualmente valutato nella terapia di prima linea dei casi gravi pericolosi per la vita, con o senza insorgenza di insufficienza renale acuta (IRA).

**PAROLE CHIAVE:** ipercalcemia, adenoma gigante delle paratiroidi, emodialisi veno-venosa continua (CVVHD)

## Introduzione

L'ipercalcemia è una condizione patologica frequente con un'incidenza stimata di 1 evento per 1.000 persone-anno ed è responsabile di circa lo 0,6% delle ammissioni ospedaliere totali [1]. L'iperparatiroidismo, le neoplasie e le malattie ematologiche sono le cause più comuni di ipercalcemia. I farmaci, le malattie granulomatose e le endocrinopatie possono essere implicate nei restanti casi [2,3].

L'ipercalcemia severa è una condizione sporadica ma pericolosa per la vita a causa delle complicanze cardiovascolari, renali e neurologiche associate, come aritmie fatali, arresto cardiaco, insufficienza renale acuta (IRA), flaccidità muscolare, disfunzione neurologica con ottundimento del sensorio o coma ed eventualmente morte [4]. Sia il quadro sintomatologico che l'urgenza della terapia dipendono dal timing di insorgenza dell'ipercalcemia e dal livello di incremento del valore del calcio sierico. L'acute kidney injury (AKI) è frequentemente causata da condizioni severe di ipercalcemia e la decisione di impiegare la terapia sostitutiva renale (RRT) è spesso necessaria per gestire l'ipercalcemia, l'uremia e le alterazioni elettrolitiche legate al danno renale. Il trattamento può differire a seconda della presentazione clinica; i quadri asintomatici possono richiedere solo follow-up ed indagini laboratoristico-strumentali di secondo livello, mentre nei casi moderati-severi può essere necessario il ricovero in area critica [1]. Le strategie terapeutiche attuali per il trattamento dell'ipercalcemia acuta consistono nella somministrazione di fluidi per via endovenosa, di calcitonina, bifosfonati e nel trattamento emodialitico. Nel caso in cui una neoplasia costituisca la causa primaria di ipercalcemia, il goal terapeutico dovrebbe essere quello di rimuovere la massa neoplastica una volta che il paziente sia stabilizzato [3]. Il trattamento emodialitico continuo, inizialmente raccomandato solo in caso di ipercalcemia severa refrattaria poco responsiva alla terapia farmacologica, è ad oggi rivalutato e suggerito in prima linea per il controllo di casi a rischio di vita con o senza IRA [2].

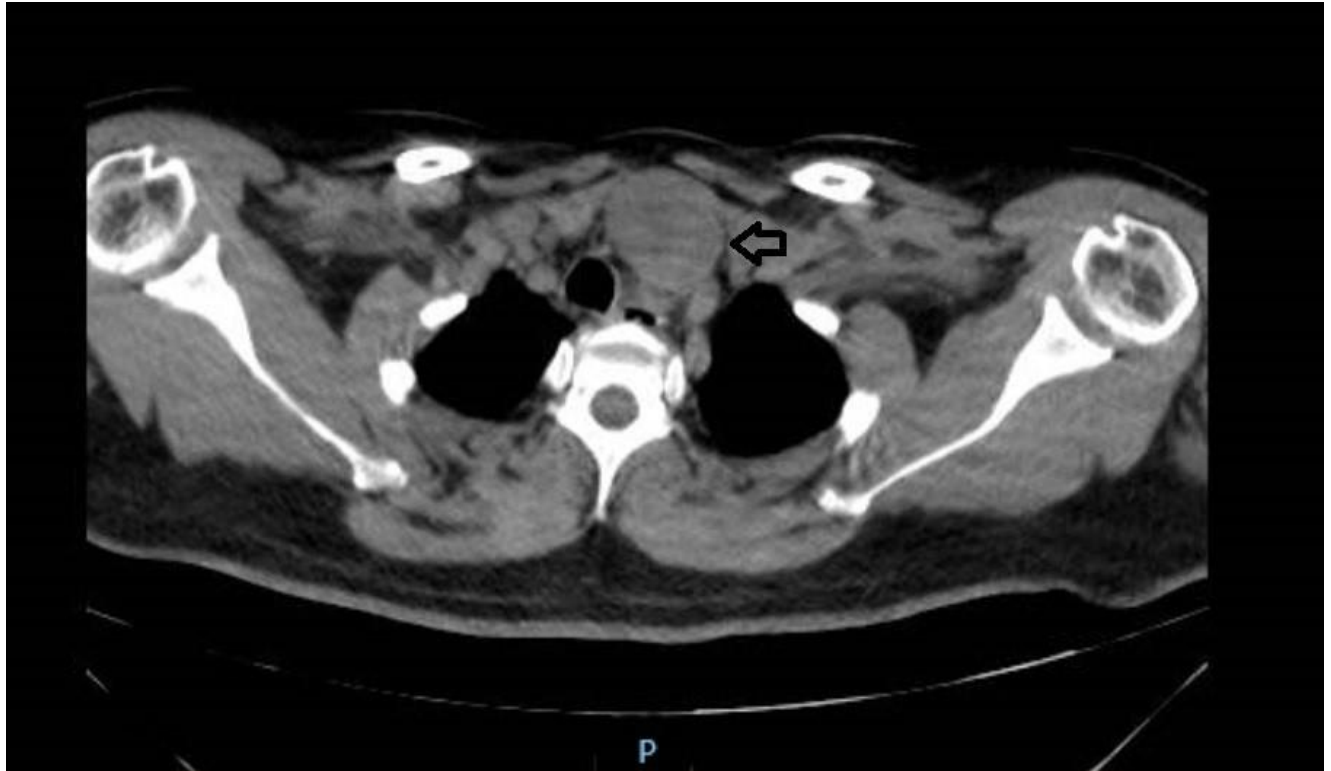
## Case report

Una donna di 37 anni accedeva al Pronto soccorso del nostro Presidio Ospedaliero per febbre, disfagia e vomito. La paziente riferiva inoltre dolore e spasmi a livello degli arti inferiori nelle precedenti settimane ed amenorrea nei sei mesi precedenti. L'anamnesi patologica era caratterizzata da disturbo depressivo maggiore in trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Gli esami ematochimici di routine mostravano una leucocitosi neutrofila ( $15,98 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), ipercalcemia severa (Ca 23 mg/dL,  $\text{Ca}^{++} > 2,5 \text{ mmol/L}$ ) con albuminemia pari a 3,8 mg/dL, ipokaliemia (K 2,1 mmol/L), iperglicemia (240 mg/dL), un valore di creatinina sierica di 1,97 mg/dL ed un incremento dei valori di transaminasi e di proteina C reattiva (PCR) (115,3 mg/L). L'esame obiettivo rivelava una massa visibile e palpabile non dolente a livello della regione del collo. Veniva pertanto eseguita una TC della testa e del collo con il riscontro di una massa a livello di una ghiandola paratiroidea (Figura 1), motivo per cui la paziente veniva ricoverata in ambiente chirurgico. Gli esami di laboratorio mostravano quindi un quadro di iperparatiroidismo primitivo (ormone paratiroideo intatto -iPTH- 3.365,3 pg/mL – v.n 12-88 pg/mL; calcio sierico totale 23,8 mg/dL; fosforo 3,1 mg/dL, 25OH vitamina D 30 ng/mL, fosfatasi alcalina 224 mg/dL), insufficienza renale acuta (stadio I KDIGO), incremento degli indici di flogosi (leucociti  $15,98 \times 10^3/\mu\text{L}$  con conta neutrofila del 91,1%, PCR 133,5 mg/L e procalcitonina 1,65 ng/mL) ed iperprolattinemia (1.173,08 mUI/L – v.n 108-557 mUI/mL). In considerazione del sospetto di neoplasia multipla endocrina tipo 1 (MEN1), veniva iniziato uno screening biochimico avanzato che non mostrava alcuna alterazione suggestiva di patologia endocrina e la paziente veniva sottoposta a risonanza magnetica (MRI)

della sella turcica con riscontro di una ghiandola ipofisaria nei limiti della norma.

A causa del quadro di ipercalcemia severa, veniva poi impostata una terapia medica iniziale con infusione di soluzione fisiologica alla velocità iniziale di 200 mL/h, supplementazione endovenosa di potassio, somministrazione di furosemide (60 mg e.v.) e di acido Zoledronico (4 mg e.v.). Inoltre, in considerazione del sospetto di una condizione di sepsi, veniva iniziata una terapia antibiotica ad ampio spettro con Piperacillina/tazobactam e Levofloxacina.

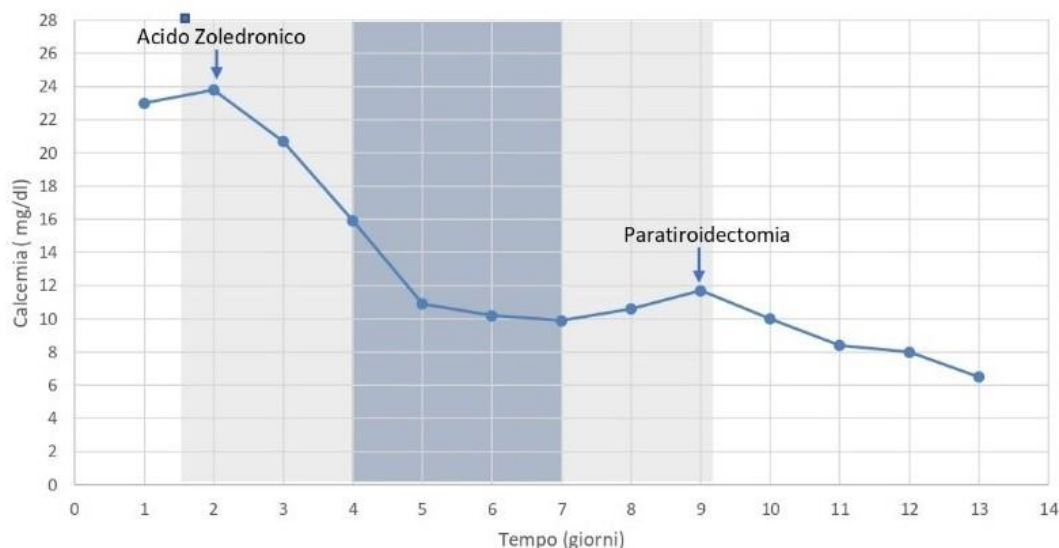


**Fig. 1:** TC collo senza e con mezzo di contrasto. La freccia indica una lesione espansiva del collo, disposta postero inferiormente rispetto al lobo sinistro della tiroide, diametri misurabili di circa 53 mm (DL), 41 mm (DAP) e 36 mm (DAT).

Tuttavia, nonostante la terapia medica iniziale, si assisteva soltanto ad una minima riduzione del valore del calcio sierico con sviluppo, nei successivi due giorni, di sonnolenza e deterioramento delle condizioni cliniche generali che richiedeva il trasferimento in Terapia Intensiva. Al momento dell'ammissione in Terapia Intensiva si rilevava una condizione di stabilità emodinamica, un Glasgow Coma Scale (GCS) 13/15 e un quadro di alcalosi metabolica con ipercalcemia persistente (16 mg/dL) ed ipokaliemia. Veniva pertanto proseguita la somministrazione di fluidi alla velocità di 200 ml/h in associazione a correzione elettrolitica. Tuttavia, nonostante la prosecuzione della terapia medica, un giorno dopo l'ammissione si assisteva ad un peggioramento ulteriore della condizione clinica e neurologica (GCS 10/15), in concomitanza con la comparsa di clonie del braccio sinistro.

Si decideva pertanto di cominciare un trattamento sostitutivo della funzione renale in modalità Emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) con anticoagulazione locoregionale con citrato (Monitor Multifiltrate Fresenius; Kit per emodialisi/emofiltrazione Multifiltrate kit Ci-Ca, con filtro Ultraflux AV 1000 S in polisulfone ,1,8 m<sup>2</sup>) proseguito per 72 ore con le seguenti caratteristiche operative: Qb 100 ml/min; Qd 2000 ml/h (Dialisato Ci-Ca 2k – Na<sup>+</sup> 133 mmol/L Cl<sup>-</sup> 116,5 mmol/L; K<sup>+</sup> 2 mmol/L;

$\text{Ca}^{++}$  0 mmol/L ;  $\text{Mg}^{++}$  0,75 mmol/L;  $\text{HCO}_3^-$  20 mmol/L). Dopo le prime 24 ore di trattamento, veniva ottenuta una buona riduzione dei livelli di calcio sierico (Ca 10,9 mg/dL-  $\text{Ca}^{++}$ 1,20 mmol/L) con recupero della coscienza nonostante persistenza di disorientamento spazio-temporale. Si assisteva in seguito a miglioramento dello stato mentale conseguente a progressiva normalizzazione del valore del calcio (Ca 9,9 mg/dL –  $\text{Ca}^{++}$ 1,13 mmol/L) (Figura 2).



**Fig. 2: Andamento della calcemia, espressa in mg/dL, nel tempo, espresso in giorni, a partire dall'ingresso in PS (tempo 0). Nella figura vengono altresì indicati i trattamenti eseguiti: le frecce indicano la somministrazione del bifosfonato e la paratiroidectomia, i due riquadri delimitano l'intervallo di tempo in cui sono state praticate l'espansione volêmica (riquadro più chiaro) e la CRRT in modalità CVVHD-CiCa (riquadro più scuro)**

Visto il miglioramento delle condizioni cliniche, la paziente veniva sottoposta ad intervento di lobectomia tiroidea sinistra con l'exeresi delle ghiandole paratiroidi associate. Veniva asportata una massa paratiroidea del peso di 35 gr (5,5 cm x 4 cm x 2 cm). L'esame istologico deponiva per una proliferazione paratiroidea con pattern di crescita di tipo solido e follicolare, circoscritta da pseudocapsula fibrosa con invasione capsulare. L'assenza di criteri assoluti di malignità (invasione di strutture/tessuti circostanti, invasione vascolare di vasi capsulari o extracapsulari, invasione degli spazi perineurali e documentata presenza di metastasi) e la presenza esclusiva di due criteri minori associati alla malignità (setti fibrosi intratumorali focalmente presenti e invasione capsulare parziale senza superamento della stessa, in assenza di riscontro di macro-nucleoli e di necrosi coagulativa con indice mitotico inferiore a 5 mitosi x 10HPF- high power fields) consentiva di porre diagnosi di adenoma delle paratiroidi.

Successivamente all'intervento chirurgico, la paziente sviluppava un quadro di ipocalcemia transitoria che richiedeva la supplementazione di calcio e magnesio e una terapia con calcitriolo e colecalciferolo. La paziente veniva infine dimessa dopo pochi giorni in buone condizioni cliniche, afebrile e con un normale quadro elettrolitico e acido-base, funzione renale normale e prolattina nel range di normalità.

## Discussione

### Inquadramento diagnostico

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è un disordine endocrino relativamente comune caratterizzato da ipercalcemia e livelli inappropriatamente elevati di ormone paratiroideo (PTH). Tale condizione consegue ad un'eccessiva secrezione di PTH da una o più ghiandole paratiroidee ed è causata nell'80% dei casi da un adenoma paratiroideo solitario [5]. Cause meno frequenti comprendono adenomi multipli, iperplasia paratiroidea e carcinoma paratiroideo.

La diagnosi di PHPT può essere posta alla luce del quadro bioumorale [5]. Gli esami strumentali consentono l'identificazione della lesione responsabile. In tal senso l'ecografia paratiroidea e la scintigrafia (possibilmente con metodica SPECT) dovrebbero rappresentare l'esame di primo livello [5,6]. La TC (preferibilmente 4D nei centri ove disponibile) dovrebbe costituire un esame di secondo livello da eseguire solo in casi selezionati, quali ad esempio la persistenza della patologia dopo intervento chirurgico [6]. Nel caso da noi descritto, vista la presenza di una voluminosa massa palpabile, lo specialista chirurgo ha preferito ricorrere – a nostro avviso correttamente – ad un esame di secondo livello, al fine di poter meglio definire i rapporti con gli organi circostanti o eventuale invasione degli stessi.

Ad oggi, la maggior parte dei pazienti (>80%) con PHPT è asintomatica. La crisi ipercalcemica è una rara forma di presentazione di PHPT, caratterizzata da ipercalcemia severa, insufficienza renale e alterato stato di coscienza. In letteratura infatti, è possibile rilevare solo qualche case series con un numero limitato di pazienti [7,8].

Il nostro caso clinico è caratterizzato da una condizione inusuale e particolarmente rara di ipercalcemia con disordini multi-sistemici, associata ad un adenoma gigante di una paratiroide del peso di 35 grammi. Se è riportato in letteratura che adenomi con un peso superiore a 3,5 g appartengono alla classe degli adenomi giganti delle paratiroidi (GPAs), è raro il riscontro di lesioni con peso superiore a 30 gr [9]. Il peso della ghiandola correla con la funzionalità e quindi con il valore del calcio sierico [9]. Diversi case series suggeriscono l'ipotesi che i GPAs rappresentino un'entità clinica specifica con peculiari aberrazioni genomiche [10,11]. È infrequente che i pazienti risultino del tutto asintomatici [12]; ancor più insolito è il riscontro di quadro clinico severo associato a pancreatite acuta [13] o crisi paratiroidea [14;15], come accaduto nel caso da noi descritto. Sono riportati in letteratura casi di GPAs non funzionanti [16]. È stato inoltre documentato che i GPAs risultano rari nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo e possono essere associati ad alti livelli di PTH e calcio. In questi casi la diagnosi differenziale con il carcinoma paratiroideo in assenza dell'esame istologico risulta particolarmente difficile.

A causa dell'anamnesi positiva per amenorrea e dell'iniziale riscontro di iperprolattinemia, veniva in prima istanza considerata l'ipotesi diagnostica di MEN1. Per poter porre la suddetta diagnosi è necessaria la coesistenza di due o più tumori primitivi caratteristici della sindrome, oppure la presenza di uno dei suddetti tumori in presenza di una familiare con diagnosi clinica di MEN1 [17]. Tuttavia, la nostra paziente aveva una storia familiare negativa per neoplasia endocrina ed i livelli di prolattina successivi all'intervento chirurgico risultavano nel range di normalità. Per di più la risonanza magnetica della sella turcica mostrava un quadro compatibile con la norma. Pertanto, appare verosimile che i livelli elevati di prolattina all'ingresso fossero determinati dall'assunzione cronica di farmaci antipsicotici, che si configurano come la causa più importante di iperprolattinemia [18]. Inoltre, se paragonati a pazienti con adenoma paratiroidei, il gruppo dei pazienti con GPA presentano un numero relativamente alto di malattia da singola ghiandola piuttosto che malattia multi ghiandolare [10].

### Trattamento dell'ipercalcemia – principi generali.

Il trattamento dell'ipercalcemia dovrebbe avere lo scopo di ridurre la concentrazione di calcio sierico e, ove possibile, rimuovere la causa sottostante. La severità dell'ipercalcemia insieme alla rapidità di incremento della concentrazione di calcio sierico spesso determinano i sintomi e di conseguenza l'urgenza del trattamento. La maggior parte dei pazienti si presentano con quadri di ipercalcemia lieve-moderata senza necessità di ammissione ospedaliera e solo raramente richiedono il ricovero in area critica. Tuttavia, quando severa, l'ipercalcemia può essere pericolosa per la vita e richiede un trattamento immediato al fine di ridurre il danno d'organo e la mortalità [19]. I pazienti con calcio sierico inferiori a 11,5 mg/dL sono usualmente asintomatici e possono non richiedere alcun trattamento immediato. Quando i livelli di calcio eccedono i 12,5 mg/dL, i pazienti risultano più frequentemente sintomatici e anche se asintomatici, sono ad alto rischio di sviluppare complicanze come calcificazioni tissutali. Ulteriori aumenti dei valori, particolarmente oltre 14 mg/dL, possono portare a severa deplezione volemica, IRA, ipotensione, sonnolenza, obnubilamento ed anomalie elettrocardiografiche (accorciamento del QT, sopraslivellamento ST, blocchi AV e arresto cardiaco).

### Terapia medica per il trattamento dell'ipercalcemia severa

La terapia in acuto per il trattamento dell'ipercalcemia severa richiede approcci differenti a seconda del quadro di presentazione. In caso di deplezione volemica, la somministrazione di fluidi è considerata la terapia d'elezione; sarebbe preferibile ricorrere all'utilizzo di soluzione NaCl 0,9 %, se possibile in relazione all'assetto elettrolitico ed acido-base, alla velocità iniziale di 200/300 mL/h, e successivamente rimodulata al fine di mantenere una diuresi di 100/150 mL/h. Riducendo infatti il riassorbimento massimale di acqua libera a livello tubulare, l'ipercalcemia determina poliuria e spesso anoressia, nausea e vomito causando disidratazione [19]. Tuttavia, il rimpiazzo volemico raramente normalizza la concentrazione sierica di calcio nei pazienti con ipercalcemia severa. Nonostante i diuretici dell'ansa, come la furosemide, siano stati raccomandati in numerose pubblicazioni e testi scientifici, il loro utilizzo in queste situazioni cliniche è ancora controverso. Infatti, sebbene riducano il riassorbimento del calcio incrementando la calciuresi, le alte dosi di furosemide possono portare a deplezione volemica e ipokaliemia, peggiorando quindi l'ipercalcemia. Per tali ragioni, in assenza di scompenso cardiaco ed insufficienza renale, i diuretici dell'ansa non sono raccomandati [19;20]. Il trattamento concomitante con bifosfonati in associazione o meno a calcitonina è generalmente richiesto per il trattamento di quadri moderati-severi. È riportato in letteratura che l'acido zolendronico sia superiore al pamidronato nel trattamento di ipercalcemia ad etiologia neoplastica [21]. Il Denosumab è considerato un'opzione, come descritto in una serie di case report e case series, per i pazienti con quadri refrattari non responsivi ad acido zolendronico o quando i bifosfonati risultano controindicati [22]. Gli agenti calciomimetici potrebbero essere impiegati nel caso di ipercalcemia severa dovuta a carcinomi paratiroidei oppure in caso di iperparatiroidismo secondario in pazienti con end stage renal disease in dialisi. I calciomimetici trovano inoltre indicazione in pazienti con iperparatiroidismo primitivo nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata ma l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato. I glucocorticoidi, riducendo la produzione di calcitriolo, possono trovare un razionale di utilizzo nei casi di ipercalcemia legata a patologie granulomatose, linfomi o nei rari casi di intossicazione da 25-OH-Vitamina D; in tal caso è raccomandata la somministrazione di prednisone ad un dosaggio compreso tra 20 e 40 mg/die [23].



### La terapia sostitutiva della funzione renale nel trattamento dell'ipercalcemia severa

La terapia sostitutiva della funzione renale sarebbe raccomandata in caso di ipercalcemia severa refrattaria, poco responsiva alla terapia medica, tuttavia è stata di recente proposta anche come prima linea terapeutica nel caso di condizioni pericolose per la vita con o senza IRA. Il trattamento dialitico permette una rapida clearance del calcio sierico e può essere utilizzato in associazione ad altre terapie, specialmente quando l'ipercalcemia severa è complicata da compromissione della funzione renale. L'emodialisi con l'impiego di un bagno di dialisi con basse concentrazioni di calcio o a calcio zero è in grado di determinare una efficiente clearance del calcio. Il ricorso ad un bagno di dialisi privo di calcio è efficace in caso di crisi ipercalcemica, specialmente nei pazienti con IRA, anche se potenzialmente in grado di causare instabilità emodinamica [4]. Strauch e Ball hanno riportato che l'emodialisi con dialisato a basse concentrazioni di calcio è efficace nel ridurre rapidamente i livelli di calcio nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche o esami diagnostici [24]. È stato, inoltre, osservato che l'emodialisi con soluzione dialisato a basse concentrazioni di calcio (0-1 mEq di calcio per litro), è in grado di determinare una rimozione di calcio pari a 682 mg per ora di trattamento rispetto 124 mg per ora nel caso della dialisi peritoneale e di 82 mg per ora con diuresi forzata [4]. Il trattamento emodialitico continuo con anticoagulazione locoregionale con citrato (CVVHD CiCa) risulta molto efficace per la riduzione rapida di livelli elevati di calcio, dimostrando inoltre un beneficio aggiuntivo rispetto alla medesima metodica realizzata in assenza di anticoagulazione o con altro anticoagulante, grazie alla capacità del citrato di chelare il calcio [3,25]. Non esistono ad oggi in letteratura trial clinici che paragonino l'emodialisi ad altri trattamenti, anche se è stato riportato in diversi case report che le terapie sostitutive renali risultano efficaci quando la somministrazione di fluidi e i bifosfonati falliscono [26]. Nel nostro caso abbiamo cominciato una terapia medica e successivamente avviato la CRRT a causa della persistenza di ipercalcemia refrattaria.

### Hungry bone syndrome

L'ipocalcemia transitoria sviluppata dalla paziente nel postoperatorio può essere inquadrata come una *Hungry bone syndrome* (HBS). Questa è una delle possibili complicanze che possono insorgere dopo un intervento di paratiroidectomia, nonostante non esista una definizione univoca è generalmente identificata dal riscontro di una calcemia inferiore a 8,4 mg/dl (2.1 mmol/L) che persista almeno fino a quattro giorni dopo l'intervento, in presenza di fosforemia nella norma o ridotta [27]. I fattori di rischio per lo sviluppo di HBS includono grandi adenomi paratiroidei, età maggiore di 60 anni, elevati livelli preoperatori di PTH sierico, calcio e fosfatasi alcalina [27]. La caduta dei livelli sierici di PTH è seguita da un rapido decremento del riassorbimento osseo, ma la formazione di osso continua per diverse settimane in ciascuno degli aumentati siti di rimodellamento osseo. Ne consegue un marcato uptake di calcio e fosforo da parte dell'"osso affamato" (hungry bone) con conseguenti ipofosfatemia ed ipocalcemia. La remineralizzazione ossea può inoltre determinare una marcata riduzione dei livelli di magnesio. L'ipocalcemia può persistere per settimane o mesi dopo l'intervento e va prevenuta e trattata con alte dosi di calcitriolo e supplementazione di calcio, per via orale o endovenosa, se necessario [27].

## Conclusioni

I GPAs costituiscono una causa infrequente di PHPT. Il trattamento dell'ipercalcemia dovrebbe avere lo scopo di ridurre la concentrazione di calcio sierico e, ove possibile, rimuovere la causa sottostante. La severità dell'ipercalcemia insieme alla rapidità di incremento della concentrazione di calcio sierico spesso determinano i sintomi e di conseguenza l'urgenza del trattamento. Nel caso clinico presentato abbiamo cominciato una terapia medica e successivamente avviato la CRRT a causa della persistenza di ipercalcemia refrattaria. In ogni caso solo la paratiroidectomia si è rivelata risolutiva.



## BIBLIOGRAFIA

1. Carrick AI, Costner HB. Rapid Fire: Hypercalcemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018; 36(3):549-55. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.04.008>
2. Bentata Y, El Maghraoui H, Benabdelhak M, et al. Management of hypercalcaemic crisis in adults: current role of renal replacement therapy. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(6):1053-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.011>
3. Gradwohl-Matis I, Franzen M, Seelmaier C, et al. Renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation as an effective method to treat hypercalcemic crisis. *ASAIO J.* 2015; 61(2):219-23. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000186>
4. Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, et al. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223772>
5. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(2):115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
6. Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB, et al. AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck.* 2018; 40(8):1617-29. <https://doi.org/10.1002/hed.25023>
7. Chacón A, Vilar A, Arroyo D, et al. Acute kidney injury secondary to very severe hypercalcaemic crisis caused by primary hyperparathyroidism. 2015; 35(2):224-6. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.024>
8. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years experience and long-term outcomes. *Surgery.* 2010; 148(4):807-12; discussion 812-3. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.041>
9. Rutledge S, Harrison M, O'Connell M, et al. Acute presentation of a giant intrathyroidal parathyroid adenoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10(1):286. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1078-1>
10. Spanheimer PM, Stoltze AJ, Howe JR, et al. Do giant parathyroid adenomas represent a distinct clinical entity? *Surgery.* 2013; 154(4):714-8; discussion 718-9. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.013>
11. Sulaiman L, Nilsson IL, Juhlin CHF, et al. Genetic characterization of large parathyroid adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19(3):389-407. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0140>
12. Al-Hassan MS, Mekhaimar M, El Ansari W, et al. Giant parathyroid adenoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1):332. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2257-7>
13. Krishnamurthy A, Raghunandan GC, Ramshankar V. A rare case of giant parathyroid adenoma presenting with recurrent episodes of pancreatitis. *Indian J Nucl Med.* 2016; 31:36-8. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.172355>
14. Neagoe RM, Sala DT, Borda A, et al. Clinicopathologic and therapeutic aspects of giant parathyroid adenomas – three case reports and short review of the literature. *Romanian J Morphol Embryol.* 2014; 55(S2):669-74.
15. Vilallonga R, Zafon C, Migone R, et al. Giant intrathyroidal parathyroid adenoma. *J Emerg Trauma Shock.* 2012;5(2):196–8. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.96497>
16. Kiverniti E, Kazi R, Rhys-Evans P, et al. Airway obstruction due to giant non-parathyroid hormone-producing parathyroid adenoma. *J Cancer Res Ther.* 2008; 4(4):197-9. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.44292>
17. Arnold A. Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate 2019. Wolters Kluwer, <https://www.uptodate.com/contents/multiple-endocrine-neoplasia-type-1-clinical-manifestations-and-diagnosis>
18. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(5):929-51.
19. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med.* 2015; 30(5):235-52. <https://doi.org/10.1177/0885066613507530>
20. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008; 149(4):259-63. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00007>
21. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy: A Pooled Analysis of Two Randomized, Controlled Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2):558-67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.558>
22. Karuppiah D, Thanabalasingham G, Shine B, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(1):K1-5. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0166>
23. Walsh J, Gittoes N, Selby P et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect.* 2016; 5(5):G9-G11. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0055>
24. Strauch BS, Ball MF. Hemodialysis in the Treatment of Severe Hypercalcemia. *JAMA.* 1976; 235(13):1347-8.
25. Kindgen-Milles D, Kram R, Kleinekofort W, et al. Treatment of severe hypercalcemia using

- continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J.* 2008; 54(4):442-4. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31817dc3be>
26. Wang CC, Chen YC, Shiang JC, et al. Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(9):1174. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.01.026>
27. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, et al. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(3):R45-53. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>