

“Hungry Bone” Syndrome after Parathyroidectomy: Up-To-Date

Daniela Tatiana Sala¹, Ioan Tilea^{2*}, Ioana Pantea¹, Ionela Pascanu³, Nutu Vlad⁴ and Radu Mircea Neagoe¹

¹2nd Unit of Surgery, Department of Surgery, University of Medicine and Pharmacy Targu Mures, Romania

²Department of Cardiac Rehabilitation, University of Medicine and Pharmacy Targu Mures, Romania

³Department of Endocrinology, University of Medicine and Pharmacy Targu Mures, Romania

⁴Department of Surgery, University of Medicine and Pharmacy “Gr.T. Popa”, Iasi, Romania

Abstract

The hungry bone syndrome is considered in literature as being a complication following parathyroidectomy and it refers to the rapidly installed, severe, prolonged, and in most cases clinically manifested hypocalcaemia, which is sometimes accompanied by hypophosphatemia and hypomagnesemia. It appears due to the rapid demineralization of the dystrophic bone as a result of the sudden drop in the seric level of the parathyroid hormone. The prevalence of this complication is reported in literature with different variations, the number reported ranging from 4-95% depending on the type of affection - i.e. primary hyperparathyroidism or renal secondary hyperparathyroidism, but also on the geographical areas where the respective reports have been filled. The high preoperative level of calcaemia, seric parathyroid hormone and alkaline phosphatase correlate statistically with the risk of postoperative hungry bone syndrome appearance; the elderly patients present a higher risk for this complication, increasingly because this category of patients is oftenly associated with D hypovitaminosis and insufficient intake of nutritional calcium. The syndrome semiology is one of a hypocalcaemia and the curative treatment is initially a symptomatic one of fighting the severe postparathyroidectomy hypocalcaemia and only later a pathogenic one, aiming to remineralize the dystrophic bone. The purpose of this review is to describe the main epidemiologic, physiopathologic and clinical aspects of hungry bone syndrome but also of presenting prevention and treatment methods for this complication of parathyroidectomy.

Keywords: Parathyroidectomy; Hypocalcaemia; Hyperparathyroidism; Hungry bones syndrome

Introducere

O paratiroidectomie reușită, indiferent de tehnica folosită, este urmată de scăderea brutală a nivelului de parathormon seric (iPTH), care antrenează în subsidiar o modificare uneori dramatică a fluxurilor ionice osteo-plasmatic preoperatorii [1]. Hipocalcemia moderată și tranzitorie este frecvent întâlnită în primele 3-4 zile după paratiroidectomie, fiind de regulă independentă de gravitatea hiperparatiroidismului preoperator [2-4].

Sindromul “hungry bone” (SHB) este interpretat în literatură ca o complicație a paratiroidectomiei și se referă la hipocalcemia rapid instalată, severă, prelungită și de cele mai multe ori manifestă clinic, însoțită uneori de hipofosfatemie, hipomagnezemie, ce apare datorită remineralizării rapide a osului distrofic ca rezultat al scăderii bruste a nivelului seric al parathormonului [1,3-5]. Acest sindrom este descris atât după paratiroidectomiile efectuate în tratamentul hiperparatiroidismului primar cât și a celui secundar de origine renală; practic determinismul hipocalcemiei este similar în ambele afecțiuni, dar riscul hipocalcemiei postoperatorii severe și prelungite este mai mare la dializatul cronic, datorită distrofiei severe osoase frecvent întâlnită la această categorie de pacienți [6]. Un sindrom similar dar mai puțin sever poate apare și după tratamentul chirurgical al hipertiroidismului asociat cu boală osoasă [1,7]; spre deosebire de SHB după paratiroidectomie în acest caz valorile iPTH sunt crescute [1,7,8]. În literatură sunt citate și alte cauze de hipocalcemie prelungită după paratiroidectomie, explicată prin îndepărtarea intenționată sau accidentală a tuturor paratiroidelor, devascularizarea paratiroidelor restante, supresia postoperatorie a acestora [6,9,10].

Scopul acestui “review” este de a descrie principalele aspecte epidemiologice, fiziopatologice și clinice ale SHB dar și a modalităților de prevenție și tratament a acestei complicații a paratiroidectomiei. În elaborarea prezentului material am folosit atât datele din literatură pe această temă pe care le-am discutat însă și din perspectiva experienței noastre în tratamentul chirurgical al ambelor afecțiuni.

Date epidemiologice și importanța problemei

Prevalența SHB este diferit raportată de literatură, cu cifre cuprinse între 4-95%, în funcție de tipul afecțiunii i.e hiperparatiroidism primar (1HPT) sau secundar renal (2HPT), dar și de zonele geografice unde s-au efectuat respectivele raportări [6,11-14]. Hipocalcemia severă după tratamentul chirurgical al 1HPT are o incidență medie estimată de 12% [15]. În general acest sindrom este mai rar întâlnit în țările vestice, datorită depistării 1HPT în faza sa subclinică, oligosimptomatică, înaintea instalării complicațiilor evolutive ale bolii, în special a celor osoase [1,16,17]; în aceeași zonă geografică, complicația este mai rar întâlnită și după tratamentul 2HPT, datorită tratamentului mai eficient și precoce al afecțiunii de bază i.e. insuficiența renală cronică terminală, inclusiv prin transplant renal [18]. Latus et al. [6], într-un studiu pe 84 de pacienți cu 2HPT, identifică complicația la peste 50% din cazuri (51.2%), aceste date fiind similare [19] sau mai mari decât ale altor autori [20]. Diferențele pe care le constatăm în raportarea incidenței și prevalenței SHB pot fi explicate prin criteriile clinice și paraclinice diferite utilizate pentru definirea acestei complicații dar și prin lipsa standardizării protocoalelor de tratament pre și postoperator [5,6,20].

În literatura autohtonă există câteva studii ce descriu experiența unor centre în tratamentul hiperparatiroidismului primar sau a celui secundar de origine renală, dar nu am găsit date suficiente legate de incidența SHB [18,21-24].

***Corresponding author:** Ioan Tilea, Associated Professor of Internal Medicine, Department of Cardiac Rehabilitation, Targu Mures Emergency Clinical County Hospital, Targu Mures, Romania, Tel: +40(0) 748-16-45-85; Fax: +40 (0) 265.21.10.11; E-mail: ioan.tilea@umftgm.ro

Received February 15, 2015; Accepted July 10, 2015; Published July 17, 2015

Citation: Sala DT, Tilea I, Pantea I, Pascanu I, Vlad N, et al. “Hungry Bone” Syndrome after Parathyroidectomy: Up-To-Date. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2015; 11(4): 133-136 DOI:[10.7438/1584-9341-11-4-3](https://doi.org/10.7438/1584-9341-11-4-3) [article in Romanian]

Copyright: © 2015 Sala DT, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Etiopatogenia sindromului "hungry bone"

Mecanismul patogenic al SHB nu este încă pe deplin lămurit; explicarea lanțului fiziopatologic al complicației pleacă de la boala osoasă (osteitis fibrosa) asociată frecvent hiperparatiroidismului. Remodelarea osoasă este un proces continuu de-a lungul vieții, desfășurat în spiritul unui echilibru dintre activitatea osteoclastică de resorbție a osului și cea osteoblastică, de refacere a acestuia [1,4,6]. În hiperparatiroidism secreția crescută de parathormon alterează la nivel osos echilibrul dintre activitatea osteoblastică și cea osteoclastică în favoarea celei din urmă, consecința fiind demineralizarea treptată cu riscul de apariție a deformărilor osoase și fracturilor patologice [6,20]. Paratiroidectomia, prin reducerea brutală a secreției de parathormon, întrerupe abrupt acest lanț fiziopatologic; activitatea osteoclastică încetează brusc, cu menținerea și chiar accentuarea activității osteoblastice [1,6,8,20]. Se produce ca urmare o schimbare de direcție a fluxurilor osteo-plasmatice fosfo-calcice, în sensul remineralizării rapide a osului distrofic (resorbție fosfocalică), cu scaderea uneori severă a concentrației acestor ioni la nivel plasmatic. Hipocalcemia din primele 2-4 zile postoperator este o consecință frecventă a unei paratiroidectomii reușite, lipsa acesteia punând sub semnul întrebării chiar calitatea intervenției [1,20]. Sindromul „hungry bone” a fost definit pentru prima dată de către Brasier și Nussbaum în 1988 [5], ca fiind prelungirea hipocalcemiei (calciul seric < 8.5 mg/dl) și hipofosfatemiei (fosfor seric < 3.0 mg/dl) postparatiroidectomie peste intervalul anterior menționat, până la săptămâni sau chiar luni de la intervenție [25]. Durata SHB se confundă cu durata hipocalcemiei postoperatorii, practic cu durata necesară remineralizării osoase până la normalizarea turnover-ului osos [1,5,20,25]. Gravitatea acestui sindrom a fost asociată atât cu durata afecțiunii primare i.e. hiperparatiroidismul [26] cât și cu severitatea distrofiei osoase [27].

Factori de risc ai apariției SHB

În ceea ce privește factorii de risc ai complicației, găsim în literatură diferențe uneori majore între 1HPT și 2HPT. Legat de 1HPT, mai multe studii au arătat că nivelul preoperator crescut al calcemiei, parathormonului seric și fosfatazei alcaline se corelează statistic cu riscul de apariție a SHB postoperator [1,5,28,29]; modificările preoperatorii ale altor parametrii biochimici i.e. hipomagnezemia, hipovitaminoza D, hipoalbuminemia, par a se asocia și ele statistic cu riscul de dezvoltare a complicației la aceasta categorie de pacienți [1]. Brassier și Nussbaum [5], studiind fenomenul pe un lot de 198 de paratiroidectomii pentru 1HPT, arată că pacienții vârstnici prezintă un risc crescut pentru apariția acestei complicații, cu atât mai mult cu cât această categorie de pacienți asociază frecvent hipovitaminoza D și aportul insuficient de calciu alimentar [1].

Dar poate cel mai important factor de risc este prezența bolii osoase înaintea paratiroidectomiei, SHB fiind remarcat postoperator la majoritatea cazurilor cu modificări radiologice preoperatorii de tipul osteitis fibrosa, tumori brune sau fracturi patologice [5,28]. Alți factori de risc discutați sunt volumul și greutatea paratiroidelor rezecate [30]; am remarcat și noi aceasta corelație pe un lot de 45 de paratiroidectomii efectuate pentru hiperparatiroidism renal (observație nepublicată). Mai mult, într-un caz de paratiroidectomie pentru un adenom paratiroidian gigant (aprox 30 g) am notat postoperator un sever SHB ce a necesitat reinternarea pacientei și administrarea unor doze importante de calciu gluconic intravenos [31]. Nu am găsit în literatură corelații între modificările patologice ale paratiroidelor rezecate și riscul de apariție a SHB [1,3,5,24].

Goldfarb et al. [20], studiind retrospectiv 79 pacienți paratiroidectomizați pentru 2HPT refractar, identifică doar doi factori de risc asociați statistic cu apariția SHB și anume vârsta mai tânără la momentul operației și hipocalcemia preoperatorie, ceilalți parametrii analizați i.e. fosfatemia, valorile iPTH, uree, hemoglobină, durata dializei neavând

asocieri semnificative statistice, observații similare fiind raportate și de alți autori [6,32].

Tabloul clinic, biochimic și imagistic al SHB

Semiologia SHB este cea a unei hipocalcemii, obiectivate prin valori ale calciului seric sub 8 mg/dl; simptomele pot fi moderate, traduse clinic doar printr-o senzație de slăbiciune sau severe. În această ultimă situație alterarea excitabilității neuro-musculare se traduce prin spasme carpedale, parestezii periorale și ale extremităților, pozitivarea semnelor de hipocalcemie (Cvostek, Trousseau) [1,5,6,10]. În aceste forme severe pot apare convulsii generalizate cu fracturi patologice, stare comatoasă, insuficiență cardiacă acută, tulburări majore de ritm cardiac cu risc de deces [1]. Indiferent de forma clinică a bolii inițiale (hiperparatiroidism primar sau secundar) hipocalcemia severă postoperatorie este o urgență ce impune reinternarea pacientului, monitorizarea atentă a ionogramei (calcemie dar și fosfor, magneziu seric și corectarea adecvată a acestora), monitorizare cardiologică; complicația asociază de regulă creșterea duratei de spitalizare, inclusiv în secția ATI și creșterea costurilor [6].

Laboratorul evidențiază valorile persistente scăzute ale calcemiei însoțite de hipofosfatemie, eventual hipomagnezemie; iPTH seric scade constant în limitele normale sau de multe ori sub 10 pg/ml, traducând biochimic un hiperparatiroidism. La primul lot de 24 de pacienți operați de noi pentru 2HPT, la care am practicat paratiroidectomie subtotală cu autoimplant suprasternal pe pedicol vascular, am remarcat o scădere medie a iPTH-ului seric de 150 de ori față de valorile medii preoperatorii [24]. Smith et al [33] descrie un caz interesant de SHB după o paratiroidectomie pentru 1HPT dar fără hipocalcemie postoperatorie, diagnosticul complicației fiind confirmat evolutiv prin măsurări postoperatorii ale densității osoase; autorii explică fenomenul prin efectul pe care hipocalcemia l-ar avea asupra celorlalte paratiroide indemne, cu stimularea secundară a secreției de parathormon (hiperparatiroidism secundar) și corectia calciului seric. Valoarea fosfatazei alcaline serice (AlkPhos) ca și a altor markeri de biosinteză osoasă este constant crescută, marturie a unui turnover osos crescut [1,5,6,20], menținându-se ca atare mai multe luni postoperator. Zamboni și Folse [30] arată că valoarea preoperatorie a AlkPhos poate fi considerată un indicator predictiv al severității hipocalcemiei postoperatorii după paratiroidectomie pentru 1HPT; în același studiu pe 24 pacienți cu 2HPT [24] amintit anterior am găsit corelații semnificative între valoarea preoperatorie a AlkPhos și nivelul calcemiei postoperatorii, în sensul că există o clară relație negativă între constantele i.e. o valoare crescută a AlkPhos preoperator este un factor predictiv al unei calcemii postoperatorii scăzute. Se consideră că SHB durează atât timp cât este necesar pentru ca markerii turnover osos (în primul rând AlkPhos) să se normalizeze, modificările radiologice de tip "osteitis fibrosa" să dispară iar indicii densității osoase să se normalizeze [1,4,5,15].

Modificările radiologice sugestive pentru afectarea osoasă hiperparatiroidiană constau din resorbții superiostale, sechele ale unor (multiple) fracturi patologice, osteoporoză, leziuni litice tip tumori brune, toate grupate ca "osteitis fibrosa cystica" [1]. Corelația între prezența acestor modificări radiologice preoperatorii și riscul de apariție postoperatorie a SHB este semnificativă statistic, 47-100% din pacienții cu boală osoasă de origine hiperparatiroidiană dezvoltând postoperator complicația [11,29]. Paratiroidectomia este urmată de remineralizarea treptată a osului distrofic, demonstrabilă atât imagistic (radiologic și/sau scintigrafic) sau prin măsurători ale densității osoase.

Prevenția și tratamentul SHB

Tratamentul preventiv al sindromului "hungry bone" este de preferat și se adresează grupei de pacienți cu risc crescut. Având în vedere determinismul aparent între gravitatea distrofiei osoase

preoperatorii și riscul de apariție a hipocalcemiei severe postoperatorii, se discută despre rolul tratamentului preoperator cu biofosfonați în prevenția complicației, fiind cunoscut efectul inhibitor al acestora asupra activității osteoclastice. Deși lipsesc studiile randomizate care să confirme eficiența acestei terapii, se pare că administrarea preoperatorie prelungită a biofosfonaților, până la remineralizarea osoasă și vasinormalizarea AlkPhos, ar putea preveni apariția SHB [34-37]. Având în vedere că hipovitaminoza D este un factor de risc al SHB, că peste 2/3 din pacienții cu IHPT prezintă hipovitaminoza D preoperator [15] și administrarea calcitriolului poate fi utilă în prevenția complicației, dar nici acest aspect nu este confirmat prin studii randomizate; Smith et al. [33] notează că tratamentul preoperator cu Vit D timp de 5-10 zile previne apariția SHB.

Tratamentul curativ sindromului "hungry bone" este inițial unul simptomatic, de combatere a hipocalcemiei severe postparathyroidectomie iar ulterior patogenetic, urmărind remineralizarea osului distrofic [26,33,34]. În faza de debut a complicației dozele de calciu necesare menținerii unei calcemii în limite normale sunt prea mari pentru a putea fi tolerate pe cale orală, fiind necesară administrarea intravenoasă; tratamentul asociază constant analogi metabolici activi ai vitaminei D, cu atât mai mult cu cât hipovitaminoza D este frecvent întâlnită la această categorie de pacienți [30,33]. Cantitatea de calciu administrată în această perioadă "acută" poate fi foarte mare, până la 12g/zi; în aceste situații este necesară spitalizarea pacientului (amânarea externării sau re-internarea), cu monitorizarea frecventă a ionogramei (calciu, fosfor, magneziu seric) dar și monitorizarea cardiologică, hipercalcemia putând fi cauza unor severe tulburări de ritm cardiac [23,25]. Noi preferăm administrarea calciului gluconic în microperfuzii pe calea unui cateter venos central, pentru a evita unele complicații locale (necroze cutanate, iritații etc). În situația în care este prezentă hipomagnezemia este necesară și compensarea acesteia, pe cale intravenoasă (sulfat de magneziu) mai rar intramusculară sau orală; hipocalcemia nu poate fi corectată atâta timp cât magneziul seric este scăzut [36].

Tendința spre normalizare a calcemiei cu scăderea necesarului de calciu intravenos poate constitui momentul trecerii la substituția orală; preparatele de calciu ce se găsesc în comerț conțin doze active diferite, preparatele de calciu carbonic având dozele cele mai mari de calciu elementar per tabletă. Tratamentul curativ al SHB durează până în momentul în care investigațiile de laborator și imagistice, măsurarea densității osoase certifică remineralizarea completă; în unele situații aceasta poate continua mai multe luni după parathyroidectomie.

Concluzii

Sindromul "hungry bone" este o complicație uneori severă ce poate apare după parathyroidectomiile efectuate pentru hiperparathyroidism primar sau secundar (renal). Sindromul se manifestă clinic prin semiologia unei hipocalcemii (uneori severe), ce necesită nu de puține ori reinternarea, monitorizarea atentă și corectarea deficitelor ionice. Prevenția acestei complicații este dificilă, intrând în discuție tratamentul cu biofosfonați sau calcitriol. În faza "acută" se impune administrarea unor doze importante de calciu IV; tratamentul se poate prelungi de-a lungul mai multor luni postoperator și constă în administrarea preparatelor orale de calciu și a derivaților vitaminei D.

Conflict de interes

Autorii nu declară niciun conflict de interes.

References

1. Witteveen JE, van Thiel S, Romjin JA, Handy NA (2012) Hungry bone syndrome: still a challenge in the postoperative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 168: R45-53.
2. Kaplan EL, Bartlett S, Sugimoto J, Fredland A (1982) Relation of postoperative hypocalcemia to operative techniques: deleterious effect of excessive use of parathyroid biopsy. *Surgery* 92: 827-834.
3. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, et al. (2006) Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 41-45.
4. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz A (2000) Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 135: 142-147.
5. Brasier A, Nussbaum S (1988) Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 84: 654-660.
6. Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, et al. (2013) Incidence and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol Renovasc Dis* 8: 131-137.
7. See AC, Soo KC (1997) Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 84: 95-97.
8. Grieff M (2003) The hungry bone syndrome after medical treatment of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 139: 706-707.
9. Norman JG, Politz DE (2007) Safety of immediate discharge after parathyroidectomy: a prospective study of 3,000 consecutive patients. *Endocr Pract* 13: 105-113.
10. Wong WK, Wong NA, Farndon JR (1996) Early postoperative plasma calcium concentration as a predictor of the need for calcium supplement after parathyroidectomy. *Br J Surg* 83: 532-534.
11. Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, et al. (2002) Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 132: 1075-1083.
12. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, Menon PS, Dalvi AN, et al. (2010) Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. *J Postgrad Med* 56: 79-84.
13. Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK (2011) Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. *Int J Endocrinol* 2011:921814.
14. Malabu UH, Founda MA (2007) Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia* 62: 394-397.
15. Ghilardi G, De Pasquale L (2014) Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy for Primary Hyperthyroidism. *Surgery Curr Res* 4: 168.
16. Graal MB, Wolffenbuttel BH (1998) Consequences of long-term hyperparathyroidism. *Neth J Med* 53: 37-42.
17. Meydan N, Barutca S, Guney E, Boylu S, Savk O, et al. (2006) Brown tumors mimicking bone metastases. *J Natl Med Assoc* 98: 950-953.
18. Neagoe RM, Sala DT, Pașcanu I, Voidăzan S, Moldovanu R (2014) Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Clinical and laboratory outcomes. *Revista Română de Medicină de Laborator* 22: 355-367.
19. Viaene L, Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. (2008) Calcium requirements after parathyroidectomy in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 110: c80-c85.
20. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, et al. (2012) Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg* 36: 1314-1319.
21. Mircescu G, Stanescu B (2010) Surgical or medical therapy for severe hyperparathyroidism of chronic kidney disease? An appraisal of current practice guidelines. *Acta Endo (Buc)* 6: 541-546.
22. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Diaconescu S (2011) Total parathyroidectomy without autotransplantation in the management of "refractory" renal hyperparathyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 115: 105-110. [Article in Romanian]
23. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Covic A, et al. (2011) Surgical management of renal hyperparathyroidism: a preliminary series report. *Chirurgia (Bucur)* 106: 51-57.
24. Neagoe RM, Sala DT, Roman V, Voidăzan S, Pașcanu I (2013) Subtotal parathyroidectomy in the treatment of renal hyperparathyroidism- single center initial experience. *Acta Endo(Buc)* 9: 385-395.
25. Cruz D, Perazella M (1997) Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 29: 759-762.
26. Rothmund M (1986) Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: Indication, operative management, and results. *Parathyroid surgery (1st edtn)*, Karger, Hartford.
27. Felsenfeld A, Llach F (1993) Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43: 771-789.

28. Heath DA, Van't HW, Barnes AD, Gray JG (1979) Value of 1-alpha-hydroxy vitamin D3 in treatment of primary hyperparathyroidism before parathyroidectomy. *Br Med J* 1: 450-452.
29. Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF, Brown EM, Downs RW, et al. (1981) Parathyroid function after parathyroidectomy: evaluation by measurement of urinary cAMP. *Clin Endocrinol (Oxf)* 15: 65-73.
30. Zamboni WA, Folse R (1986) Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg* 152: 611-615.
31. Neagoe RM, Sala DT, Borda A, Mogoantă CA, Muhlfay G (2014) Clinicopathologic and therapeutic aspects of giant parathyroid adenomas—three case reports and short review of the literature. *Rom J Morphol Embriol* 55: 669-674.
32. Torer N, Torun D, Torer N, Micozkadioglu H, Noyan T, et al. (2009) Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 4: 3642-3646.
33. Smith D, Murray BF, McDermott E, O'Shea D, McKenna MJ, et al. (2005) Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. *J Bone Miner Metab* 23: 514-515.
34. Kumar A, Ralston SH (1996) Bisphosphonates prevent the hungry bone syndrome. *Nephron* 74: 729.
35. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D (2000) Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome post-operatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 24: 255-258.
36. Jones CT, Sellwood RA, Evanson JM (1973) Symptomatic hypomagnesaemia after parathyroidectomy. *Br Med J* 3: 391-392.
37. Falko JM, Bush CA, Tzagournis M, Thomas FB (1976) Case report. Congestive heart failure complicating the hungry bone syndrome. *Am J Med Sci* 271: 85-89.