

# Revisión de las pruebas de imagen utilizadas para la localización de adenomas de paratiroides

Antonio Adarve Castro<sup>1</sup>, Virginia Soria Utrilla<sup>2</sup>, Lucía Bermá Gascón<sup>1</sup>, Leire Romero López<sup>1</sup>

1. Hospital Universitario Virgen de la Victoria

2. Hospital I Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

# 1. Objetivo docente.

Actualizar el estado del papel que desempeñan las diferentes técnicas de imagen en la localización preoperatoria de la patología paratiroidea, y exponer las diferentes ventajas, inconvenientes y causas de falsos positivos y negativos de las diferentes técnicas.

# 2. Material y Método.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos "Hyperparathyroidism, Primary/diagnostic imaging", focalizada en los últimos 5 años (2017 - 2022) y en pacientes mayores de edad. Esta búsqueda generó 148 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación, se revisaron finalmente 73 artículos.

Criterios de inclusión: Artículos sobre pruebas de imagen preoperatorias para localización de patología paratiroidea.

Criterios de exclusión:

- Artículos no escritos en español o inglés.
- Artículos encaminados a diagnóstico de tumores pardos o afectación ósea.
- Artículos sobre pruebas de imagen de localización intraoperatoria.

# 3. Revisión del tema.

## 3.1. Gammagrafía

- El sestaMIBI es un catión lipofílico que atraviesa las membranas celulares de forma pasiva y que queda atrapado en las mitocondrias debido al potencial negativo transmembrana, sobre todo en la células oxifílicas que son ricas en mitocondrias.
- El Tc 99m-sestaMIBI es captado tanto por la glándula tiroides como por las paratiroides, aunque existe una diferencia de lavado entre ambas glándulas, de manera que la imagen típica del adenoma de paratiroides consiste en una hipercaptación focal en fase precoz (a los 5-20 minutos de su administración según diferentes protocolos), con lavado lento en fase tardía (a los 120-180 minutos), siendo esta técnica de doble fase la más empleada clásicamente.
- El SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography o tomografía computarizada por emisión de fotón único) permite una detección volumétrica tridimensional, mejorando la sensibilidad.
- No existe consenso sobre la dosis de Tc 99m-sestaMIBI que debe administrarse, que varía según diferentes estudios entre 10mCi (370 MBq)(15) y 25mCi (925 MBq).
- Falsos negativos:
  - el pequeño tamaño de los adenomas
  - la presencia de glándulas ectópicas
  - la enfermedad multiglandular
  - la toma de AINE

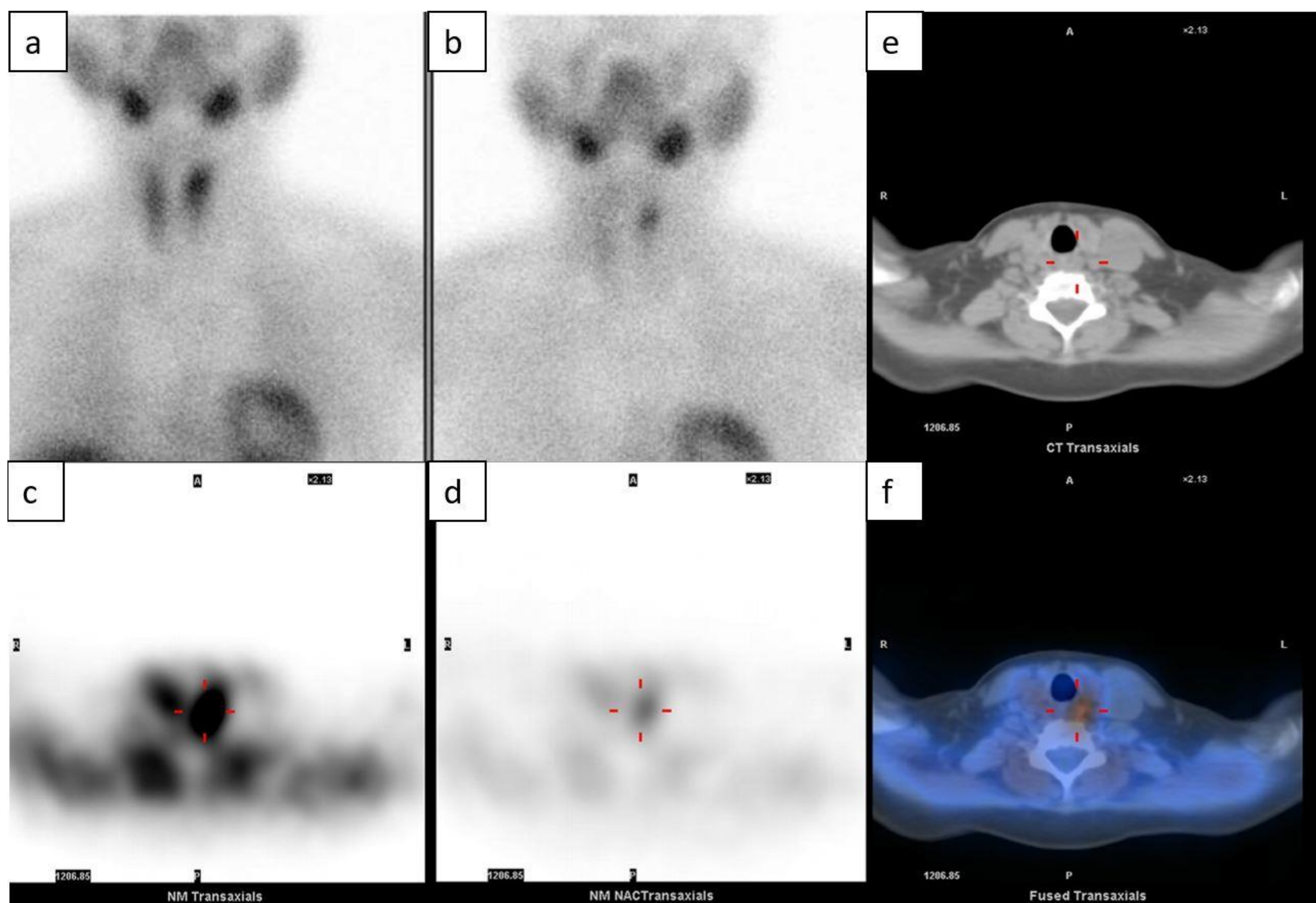


Fig 1. Adenoma paratiroideo inferior izquierdo observado en gammagrafía. (a) Gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI en fase temprana, (b) Gammagrafía planar en fase tardía, (c) SPECT en fase temprana, (d) SPECT en fase tardía, (e) TC y (f) SPECT-TC.

© Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria- Málaga/ES.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de gammagrafía para la localización de la patología paratiroidea

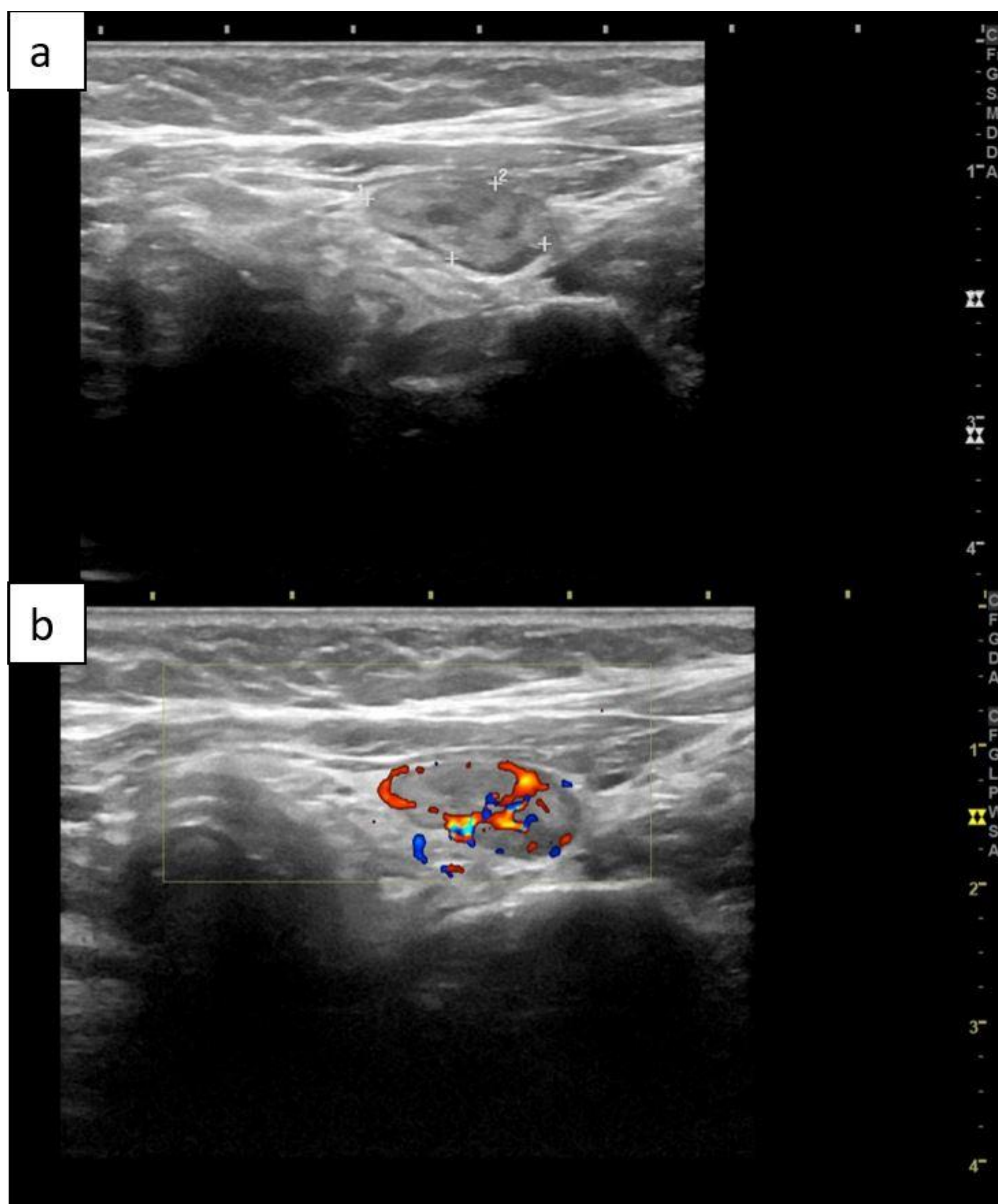
Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
Gammagrafía planar con 99m Tc-sestamibi bifásico	49.1%, 50%, 63%, 64%, 71%, 80%, 88.9%, 91%	33.3%, 57%, 67%, 75%, 90%, 98%	64%, 70%, 75%, 76.7%	(4,8,14–19)
Gammagrafía planar con 99m Tc-sestamibi (doble marcador con subtracción)	41%, 70-94%, 76%, 88.9%	100%, 21%, 72,2%, 100%	66%, 85.6%	(15,23,27,28)
99m Tc-sestamibi SPECT	80%, 91%	93%	77%	(20,21)
99m Tc-sestamibi SPECT/TC	48.3-76%, 56%, 61%, 77.8%, 83%, 89.6%, 96%	86%, 92.5%, 93.7-95.6%, 96%, 100 %	71%, 67,7%, 83%	(3,20–26)
99m Tc-sestamibi SPECT/TC (doble marcador con subtracción)	74.5%, 89.2%, 93.1%	22.2%, 66.7%, 95.8%	81.3%, 85.6%, 87.2%	(27,29,30)

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la gammagrafía para la localización de la patología paratiroidea

Ventajas	Desventajas	Bibliografía
<p>Detecta lesiones ectópicas con más facilidad.</p> <p>Alta disponibilidad, bajo coste y proporciona información funcional del HPP.</p>	<p>Menor resolución espacial.</p> <p>Radiación: Gammagrafía planar: 6 mSv.</p> <p>Gammagrafía planar con doble marcador: 7,5 mSv.</p> <p>SPECT/TC99mTc-sestamibi: 7-12,4,7,5 y 8-9 mSv</p>	(3,8,27,32,38,47)

## 3. 2. Ecografía

- Se debe utilizar un transductor lineal de alta frecuencia (7-15 MHz), con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical, explorando todo el cuello, con especial atención a los márgenes posteriores e inferiores de la glándula tiroides.
- Las glándulas paratiroides normales no son visibles con esta técnica.
- Un adenoma paratiroideo se observa típicamente en modo B como una masa bien definida, hipoecogénica de forma homogénea e hipervascular en el modo Doppler.
  - Observarlo en dos planos para descartar que se trate de una falsa imagen, por ejemplo, debida a la musculatura prevertebral.
- Es frecuente que los ganglios linfáticos aparezcan como estructuras redondeadas hipoecogénicas y nos puedan confundir con adenomas paratiroides. La presencia de un hilio graso central hipervascular en el modo Doppler nos orienta a que se trate de un ganglio linfático.
- Por ecografía no existen diferencias entre carcinoma y adenoma de paratiroides en cuanto a ecogenicidad, diámetro máximo, áreas quísticas en su interior, la edad, distribución por género ni los niveles de calcio sérico.
  - Altos niveles de PTH sí se correlacionan con la existencia de carcinoma, de manera que encontrar niveles de PTH superiores a 1000 pg/mL asociado a calcificaciones intralesionales tiene una sensibilidad del 71% y especificidad del 100% de que se trate de una tumoración maligna.



*Fig 2. Adenoma paratiroideo inferior izquierdo observado en ecografía. Ecografía en modo B (a) y Doppler (b), en la que se aprecia un ejemplo típico de adenoma paratiroideo como una masa bien delimitada, hipoecoica e hipervascular en modo Doppler.*

© Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria- Málaga/ES.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de ecografía para la localización de la patología paratiroidea.

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
Ecografía convencional	29%, 32%, 40%, 51.8%, 52.3-74.8%, 54.2%, 58%, 58.6%, 67.8%, 69-71%, 70%, 79.4%, 84%, 89%, 91.7%,	28.5%, 38.9%, 44.4%, 57%, 75%, 86%, 91%, 91.8-92.6%, 99%	32%, 39%, 65%, 66%, 68%, 81.1%, 82%	(4,7,8,16-19,22,24,25,27,30-32)
Ecografía convencional + Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi bifásico	81%, 91%	71%, 99%	80%	(4,8)
Ecografía convencional + Gammagrafía planar con 99m TC-sestamibi (doble marcador con sustracción)	73%, 77.8%, 97.5%	55.6%, 83%, 93.9%	76%, 83.3%, 95.2%	(22,27,30)

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la ecografía para la localización de la patología paratiroidea

Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Alta disponibilidad. Bajo coste. Sin radiación. Fácil de realizar. Proporciona detalles anatómicos locales. Ofrece información sobre la glándula tiroides. Permite una posible PAAF.	Menor sensibilidad para localizar paratiroides ectópicas, especialmente en el mediastino superior y en el surco traqueoesofágico.	(8,27,31,39,50-52)



## 3. 3. Ecografía con contraste (CEUS)

- El contraste ecográfico está compuesto de microburbujas de hexafluoruro de azufre, un gas inerte, recubiertas de fosfolípidos.
- Es un contraste extremadamente seguro, con una baja incidencia de efectos adversos; no provoca efectos cardiotoxicos, hepatotóxicos ni nefrotóxicos.
- Permite evaluar más de una o 2 lesiones concretas, aunque este hecho puede corregirse administrando dosis posteriores de contraste.
- Puede ayudar a diferenciar adenomas paratiroides de ganglios linfáticos y lesiones tiroideas en función del patrón de captación del contraste:
  - Sugiere adenoma una hipervascularización arterial temprana en los primeros 30 s desde la periferia hacia el centro, seguida de un lavado central en la fase tardía hasta los 120 s.
  - Si presenta realce centripeto progresivo en la fase tardía, nos indicará que estamos ante tejido tiroideo o una adenopatía.

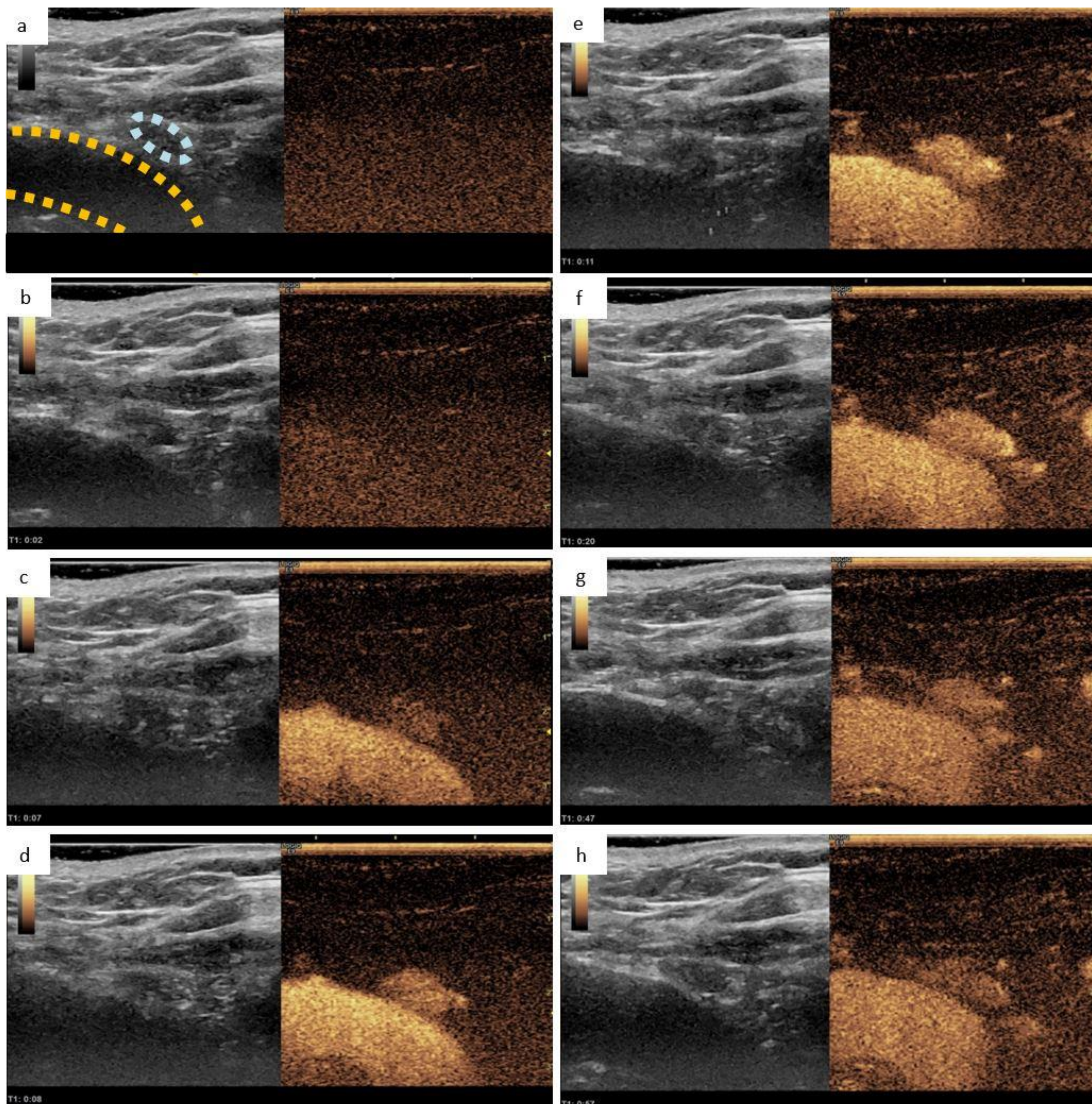


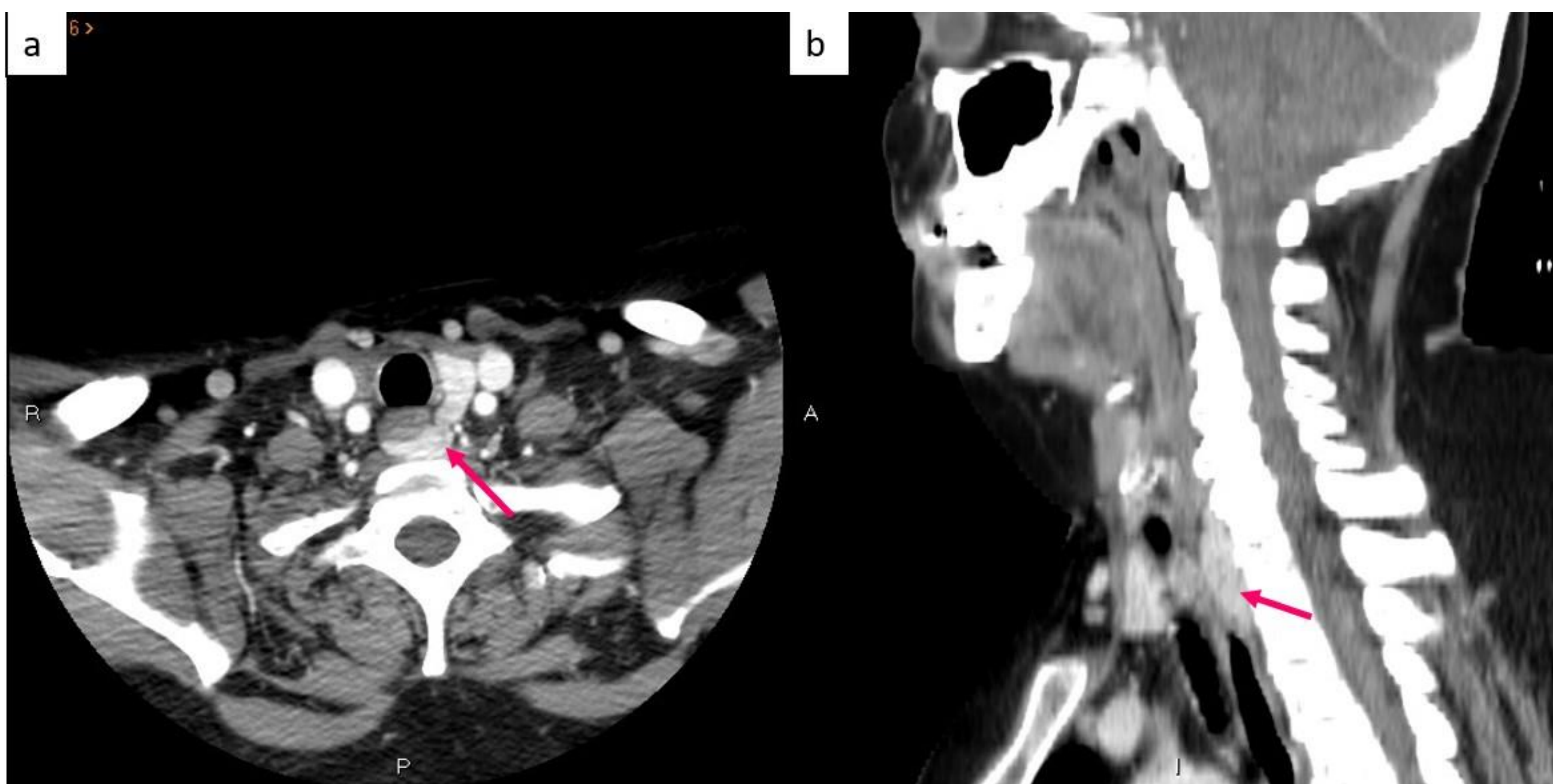
Fig 3. Adenoma paratiroideo inferior derecho observado en CEUS. a) Ultrasonido modo B que muestra una lesión hipoeoica de 5mm (encerrada en un círculo azul claro) adyacente al tronco braquiocefálico derecho (encerrado en un círculo amarillo), junto con una imagen que muestra un índice mecánico más bajo que permite visualizar el contraste del ultrasonido, ambas obtenidas antes de su administración. B-h) Representación del estudio dinámico a los 2, 7, 8, 11, 20, 47 y 57 segundos respectivamente tras la administración del contraste ecográfico. En este estudio dinámico podemos observar como la lesión sospechosa presenta un realce intenso y precoz con lavado tardío, hallazgos sugestivos de adenoma paratiroideo.

Tabla 5. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de CEUS para la localización de la patología paratiroidea. N/A (no aplica)

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
<b>CEUS</b>	66.7%, 100%	N/A	N/A	(24,33)
<b>99m Tc-sestamibi SPECT/TC + CEUS</b>	82.7%	N/A	N/A	(24)
<b>Detección de PTH usando PAAF mediante lavado de PAAF guiada por ecografía</b>	94%, 95.9%	91-100%	96%	(34,35)

## 3. 4. TC

- Inicialmente descritos con 4 fases (TC4d), realizando una fase sin contraste, seguida de la inyección de 60-120 mL de contraste yodado no iónico a una velocidad de 4-5 mL/s según diferentes protocolos, obteniendo imágenes desde el ángulo de la mandíbula hasta la carina en fase arterial a los 15-25 s, en fase venosa temprana a los 55-65 s y en fase venosa tardía o retardada a los 85-100 s.
- En fase arterial, las lesiones paratiroides presentan un aumento importante de la atenuación, alcanzando las 138-180 UH, lo que permite diferenciarlas de ganglios linfáticos, que muestran un realce progresivo creciente siendo máximo en fases tardías.
- Posteriormente estudios en tres fases o incluso en dos han demostrado una precisión diagnóstica equivalente pero menor radiación.



*Fig 4. Adenoma paratiroideo retrotraqueal observado en TC con contraste intravenoso. (a) corte axial, (b) corte sagital.*

© Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria- Málaga/ES.

Tabla 6. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de TC para la localización de la patología paratiroidea.

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
TC 4D (4 fases)	55-88%, 86.6%, 87.8%, 89.7%	50%, 94%	86%, 87%, 86%, 87.1%	(3,9,17,32,36,37)
TC 4D (4 fases) + 99m Tc-sestamibi SPECT-TC	N/A	N/A	93.5%	(3)
3 fases	72.9%, 74%, 75%, 76.9%, 82.3%	40%, 85.6%	54.5%	(18,19,25,38,39)
3 fases (sin contraste y fase arterial con energía dual, fase venosa en modo simple)	96.7%	66.6%	95.2%	(36)

Tabla 7. Ventajas y desventajas de la TC para la localización de la patología paratiroidea

Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Ofrece información anatómica precisa. Ofrece información funcional con estudios dinámicos. Tiempo de adquisición corto	Artefactos de endurecimiento del haz en la parte inferior del cuello debidos a las clavículas y los hombros, así como artefactos de movimiento debidos a la deglución, el habla y latos durante la obtención de imágenes. <i>Radiación:</i> 8-28, 10-27, 10,4,15,9-20,2, 17,9 y 18 mSv No se puede usar en pacientes con alergia al contraste yodado y función renal alterada. Se necesita más tiempo para interpretar las imágenes.	(3,7-9,18,19,27,32,36-38,53)

## 3.5. RM

- Los adenomas paratiroides suelen presentar una señal intermedia similar a la del músculo en secuencias potenciadas en T1, y suelen ser hiperintensos en T2.
- En el estudio dinámico en secuencias potenciadas en T1 con contraste (tras inyección de 0.1 mmol/Kg de gadolinio a una velocidad de 4 ml/seg), muestran captación de contraste de forma temprana, a los pocos segundos del inicio del realce carotídeo, a diferencia de los nódulos tiroideos o los ganglios linfáticos, que realzan de forma tardía.

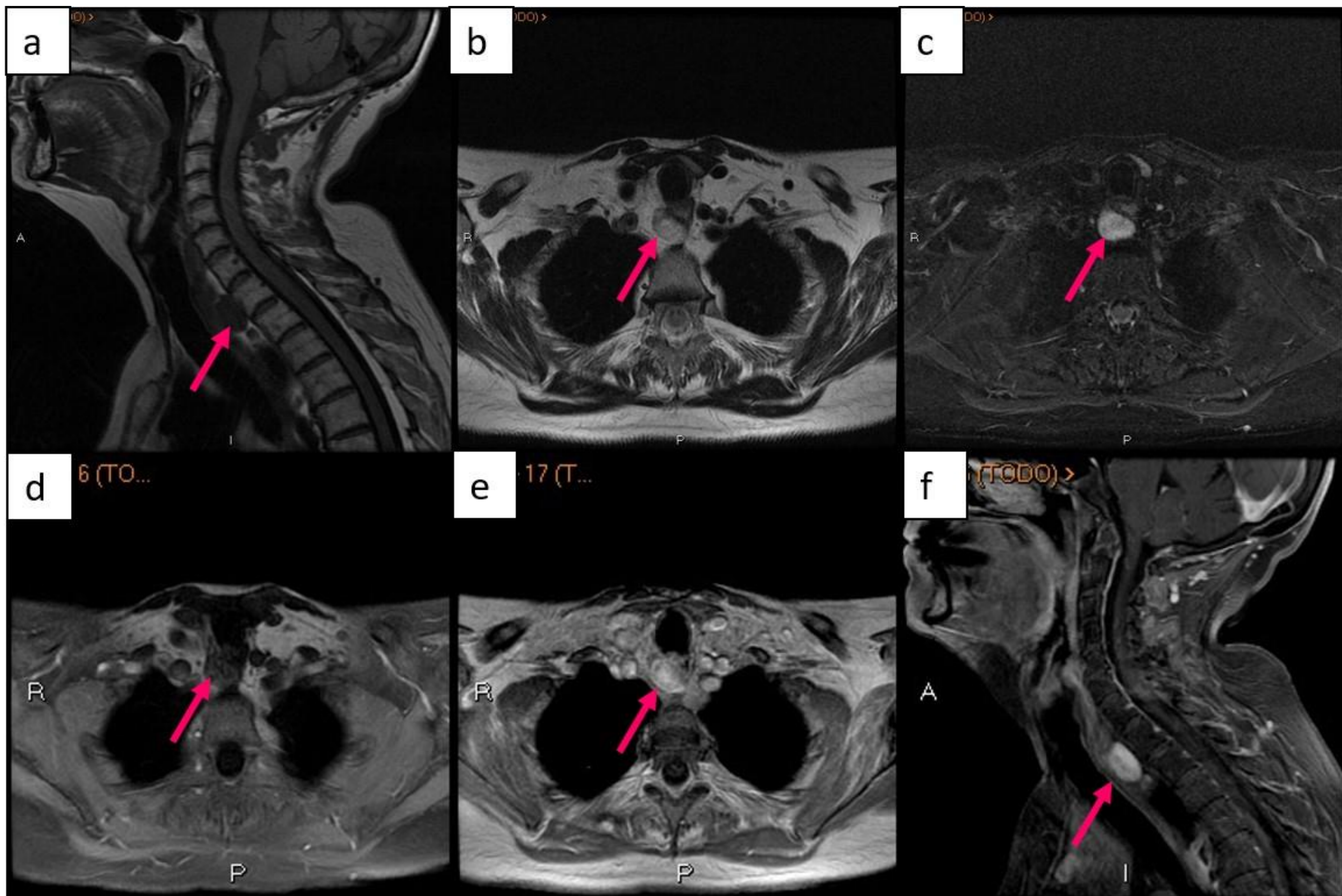


Fig 5. Adenoma paratiroideo retrotraqueal observado en RM. (a) imagen sagital de secuencia potenciada en T1, (b) imagen axial de secuencia potenciada en T2, (c) imagen axial de secuencia STIR, (d) imagen axial de secuencia potenciada en T1 con supresión grasa.

© Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria- Málaga/ES.



*Tabla 6. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de RM para la localización de la patología paratiroidea.*

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
RM 1,5T	96.7%	66.6%	95.2%	(36)
RM 3T	91-92%	95%	70%	(37,40)

*Tabla 7. Ventajas y desventajas de la TC para la localización de la patología paratiroidea*

Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Sin radiación	Artefactos de movimiento debidos a movimientos respiratorios, esofágicos y cardiacos. Se tarda mucho en adquirir las imágenes. Alto coste. Menor resolución espacial y temporal.	(36,37)

## 3. 6. PET

- Se han descrito adenomas paratiroides hallados de forma incidental por PET/TC con 18F-colina utilizado para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata.
- La colina sirve como precursor de la biosíntesis de fosfolípidos, de manera que las células con alta tasa de proliferación celular, como serían las de un adenoma de paratiroides, tienen mayor demanda de fosfolípidos. Las células absorben la colina y enzimas colina quinasa la fosforilan, quedando ésta retenida en su interior de las mitocondrias de forma similar al sestaMIBI en las células oxífilas. La alta captación temprana por los adenomas de paratiroides se debe en parte a la alta vascularización y a la mayor actividad de la proteína quinasa dependiente de fosfolípidos.
- Se sabe que, en imágenes estáticas, los ganglios linfáticos pueden mostrar también captación, originando falsos positivos. Sin embargo, estudios dinámicos han observado que la discriminación entre los adenomas y los ganglios es óptima entre los 2 y 5 minutos tras la inyección del isótopo.
- PET/RM con 18F-colina presenta tasas de éxito similares con menor radiación.
- También se ha investigado PET/TC con C11-metilmationina con rendimientos diagnósticos similares, aunque la corta vida media de la metionina limita su aplicabilidad diaria.

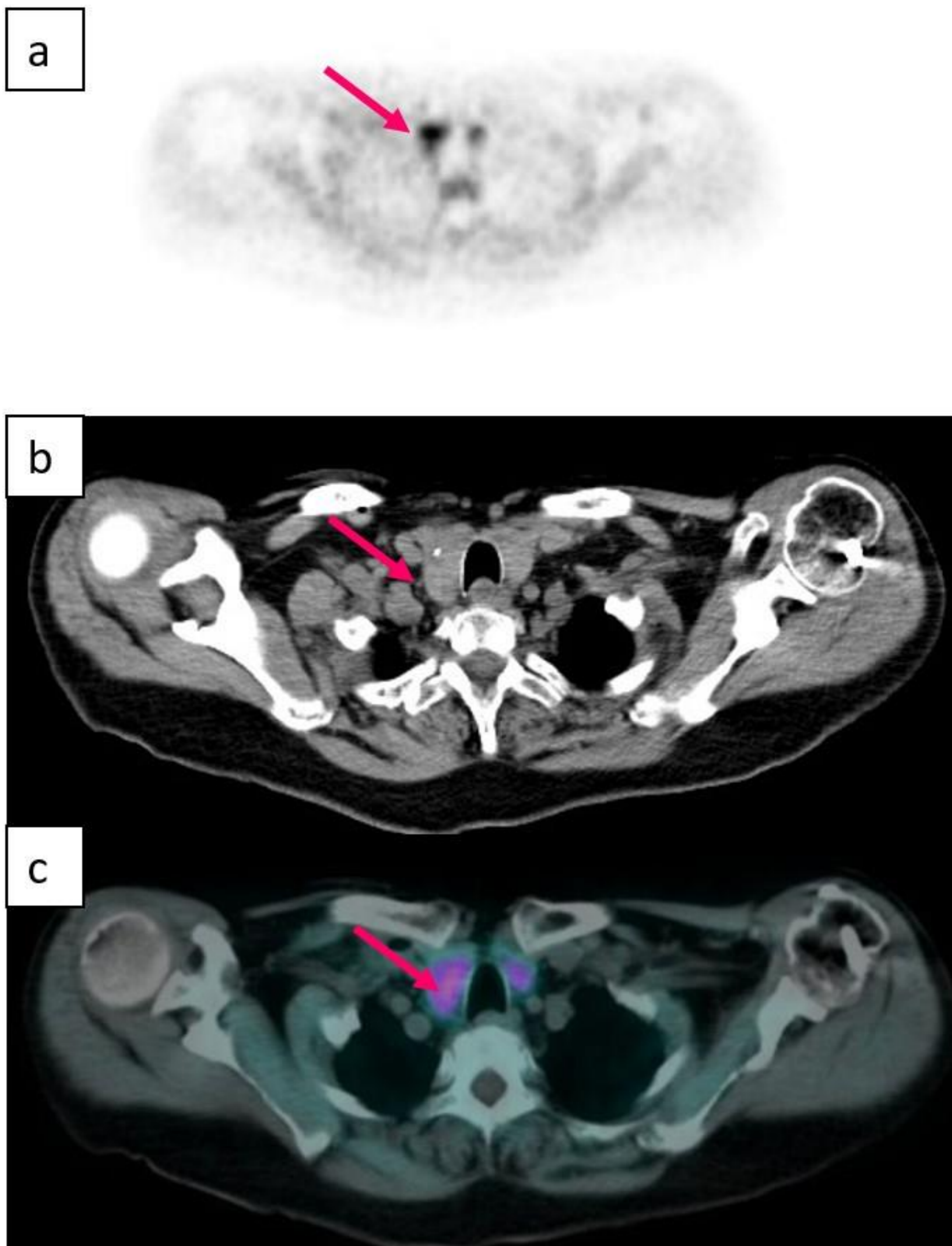


Fig 6. Adenoma paratiroideo inferior derecho observado en PET/TC con 18F-colina. (a) PET con 18F-colina, (b) TC sin contraste intravenoso, (c) PET/TC con 18F-colina. © Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria- Málaga/ES.

Tabla 6. Sensibilidad, especificidad y precisión de las diferentes modalidades de PRT para la localización de la patología paratiroidea.

Descripción de la técnica empleada	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	Bibliografía
PET/TC 18F-colina	81%, 82%, 90.5%, 92%, 95.8%	12.5%, 86%, 99.7%	56.8%, 84%	(19,22,23,39,41-44)
PET/TC 18F-colina + TC en 3 fases	100%	N/A	72.7%	(39)
PET/RM 18F-colina: T2 coronal y axial, STIR coronal y axial con y sin contraste (33); T1, T2 y STIR postcontraste axial y sagital (9)	90%, 96.2%	N/A	N/A	(5,45)
PET/TC 11C-methylmethionina	75%	50%	71%	(46)

Tabla 7. Ventajas y desventajas de la PRT para la localización de la patología paratiroidea

Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Buena resolución espacial Adquisición relativamente rápida	Alto coste Radiación:9,5 mSv con TC2,5 mSv con RM, 3,8 mSv	(5,20,44,45,54)

## 3.7. Limitaciones.

- Los estudios informan de una sensibilidad y precisión que varían mucho de unos estudios a otros, con cierto sesgo de publicación donde es mayoritario que se publiquen resultados positivos, mostrando al resto de pruebas de imagen con las que compara como inferiores, quizás porque no se comparan con pruebas realizadas de forma óptima en todos los casos.
- no siempre es fácil conocer exactamente la prueba de localización de la que está hablando un estudio o en qué condiciones se ha realizado dicha prueba. . Por ejemplo, el término “TC4D” se ha utilizado tanto para referirse a estudios con 3 fases (18,19,25,38,39) como con 4 fases (3,9,17,37), y el término “TC dual” se ha empleado en un artículo sin detallar cuántas fases se han realizado (13).
- Otras veces, sí se describe la prueba que se está estudiando pero no se detalla cómo se han realizado las otras pruebas de localización con las que comparan. Así, algunos artículos comparan una modalidad de imagen con “gammagrafía Tc 99m-sestaMIBI” sin especificar si se trata de una gammagrafía planar, SPECT o SPECT-TC, o si se ha realizado utilizando un trazador o doble trazador (7,17,38), de manera que los datos de sensibilidad, precisión, etc, revelados no son siempre interpretables.
- Por último, existe gran variabilidad en los datos arrojados respecto a la ecografía, pero muchos artículos no especifican las condiciones en las que se han realizado. Sin embargo, la mayor accesibilidad de la ecografía hace probable que algunas de ellas no fuesen realizadas por radiólogos experimentados.

## 4. Conclusiones

Existe una gran variabilidad entre las diferentes pruebas utilizadas para la localización preoperatoria de la patología paratiroidea. La importancia de conocer las diferentes opciones diagnósticas radica en la necesidad de elegir la prueba más adecuada en cada momento y para cada paciente para un adecuado manejo de los pacientes con PHP con criterio quirúrgico.

Debemos tener en cuenta que el manejo multidisciplinario entre cirujanos, endocrinólogos, nefrólogos, radiólogos y médicos nucleares es importante, especialmente en casos de discrepancia, ya que una ubicación adecuada determina una cirugía mínimamente invasiva con menores riesgos, menor número de complicaciones y menores costos.

# 5. Referencias.

1. Terris, David J. Duke, William S. Cap 25. Conventional Parathyroidectomy. In: Throid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management. 2a ED. Thieme; 2016.
2. Terris, David J. Duke, William S. Cap 26. Minimally Invasive Parathyroidectomy. In: Throid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management. 2a ED. Thieme; 2016.
3. Vu TH, Schellingerhout D, Guha-Thakurta N, Sun J, Wei W, Kappadth SC, et al. Solitary Parathyroid Adenoma Localization in Technetium Tc99m Sestamibi SPECT and Multiphase Multidetector 4D CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Jan;40(1):142–9.
4. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019 Feb;101(2):97–102.
5. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE, Shen WT, Duh QY, Vriens MR, et al. 18F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. *Radiology.* 2017 Aug;284(2):460–7.
6. Dombrowsky A, Weiss D, Bushman N, Chen H, Balentine CJ. Can imaging studies be omitted in patients with sporadic primary hyperparathyroidism? *J Surg Res.* 2018 Nov;231:257–62.
7. Hiebert J, Hague C, Hou S, Wiseman SM. Dual energy computed tomography should be a first line preoperative localization imaging test for primary hyperparathyroidism patients. *Am J Surg.* 2018 May;215(5):788–92.
8. Vitetta GM, Ravera A, Mensa G, Fuso L, Neri P, Carriero A, et al. Actual role of color-doppler high-resolution neck ultrasonography in primary hyperparathyroidism: a clinical review and an observational study with a comparison of 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Ultrasound.* 2019 Sep;22(3):291–308.
9. Goroshi M, Lila AR, Jadhav SS, Sonawane S, Hira P, Goroshi S, et al. Percentage arterial enhancement: An objective index for accurate identification of parathyroid adenoma/hyperplasia in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):791–8.
10. Pasieka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 7. Ultrasound of the Parathyroid Glands. In: Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts. Plural Publishing; 2014.
11. Kannan S, Milas M, Neumann D, Parikh RT, Siperstein A, Licata A. Parathyroid nuclear scan. A focused review on the technical and biological factors affecting its outcome. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(1):25–30.
12. Jiménez-Hoyuela JM, Rebollo AC, Mestre GI, Fernández C, Montañez E, Pinzón JL. Contribución de las técnicas de medicina nuclear al diagnóstico y localización del hiperparatiroidismo. *An Med Interna.* 2003 Mar;20(3):35–8.
13. Cañete Sánchez FM, Verdú Rico J, Lizarraga Oltra C. Gammagrafía de paratiroides en el diagnóstico de adenoma doble paratiroides. *Endocrinol Nutr.* 2010 Aug 1;57(7):341–3.
14. Wong K, Fig L, Gross M, Dwamena B. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015 Apr;36(4):363–75.
15. Maccora D, Rizzo V, Fortini D, Mariani M, Giraldi L, Giordano A, et al. Parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison between double-phase and subtraction techniques and possible affecting factors. *J Endocrinol Invest.* 2019 Aug;42(8):889–95.
16. Kim D, Rhodes JA, Hashim JA, Rickabaugh L, Brams DM, Pinkus E, et al. Highly specific preoperative selection of solitary parathyroid adenoma cases in primary hyperparathyroidism by quantitative image analysis of the early-phase Technetium-99m sestamibi scan. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018 Oct;62(5):642–8.
17. Eller M, Dave A, Johnson C, Fingeret AL. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2021 Jan;257:15–21.
18. Bahl M. Preoperative Parathyroid Imaging: Trends in Utilization and Comparative Accuracy of Sonography, Scintigraphy, and 4-Dimensional Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2019 Apr;43(2):264–8.
19. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg.* 2019 May;43(5):1232–42.
20. Sandqvist P, Nilsson IL, Grybäck P, Sanchez-Crespo A, Sundin A. SPECT/CT's Advantage for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med.* 2017 Feb;42(2):e109–14.
21. McCoy KL, Ghodadra AG, Hiremath TG, Albarano A, Joyce JM, Yip L, et al. Sestamibi SPECT/CT versus SPECT only for preoperative localization in primary hyperparathyroidism: a single institution 8-year analysis. *Surgery.* 2018 Mar;163(3):643–7.
22. Gauthé M, Dierick-Gallet A, Delbot T, Bricaire L, Bertherat J, North MO, et al. 18F-fluorocholine PET/CT in MEN1 Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2020 Nov;44(11):3761–9.
23. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020 Apr;61(4):577–83.
24. Parra Ramírez P, Santiago Hernando A, Barquiel Alcalá B, Martín Rojas-Marcos P, Lisbona Catalán A, Álvarez Escolá C. Potential Utility of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2019 Oct;38(10):2565–71.
25. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM, et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jan;25(1):117–21.

26. Araz M, Çayir D, Erdoğan M, Uçan B, Çakal E. Factors affecting the sensitivity of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile dual-phase parathyroid single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2017 Feb;38(2):117–23.
27. Asseeva P, Paladino NC, Guerin C, Castinetti F, Vaillant-Lombard J, Abdullah AE, et al. Value of 123I/99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy with subtraction SPECT/CT in primary hyperparathyroidism for directing minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg.* 2019 Jan;217(1):108–13.
28. Kushchayeva YS, Tella SH, Kushchayev SV, Van Nostrand D, Kulkarni K. Comparison of hyperparathyroidism types and utility of dual radiopharmaceutical acquisition with Tc99m sestamibi and 123I for localization of rapid washout parathyroid adenomas. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019 May;30(5):1051–7.
29. Krčálová E, Horáček J, Nováková E, Cvejn M, Lazaráková D, Mikulecký R, et al. Dual Tracer 99mTc-Perchnetate/99mTc-MIBI Dual-Time-Point SPECT/CT Parathyroid Gland Assessment Regarding to Parathyroid Gland Size and Biochemical Parameters - Two Years Single Imaging Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2019;62(1):1–5.
30. Ning Y, Chen D, Huang Z, Lou C. Diagnostic value of clinical parameters and parathyroid scintigraphy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med.* 2020 Aug;23(2):148–57.
31. Huang H, Li M, Pan J, Tong W, Cheng M, Liang J, et al. Ultrasound combined with biochemical parameters can be used to differentiate parathyroid carcinoma from benign tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(3):351–9.
32. Hoang JK, Sung W kyung, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation. *Radiology.* 2014 Jan;270(1):15–24.
33. Platz Batista da Silva N, Jung EM, Jung F, Schlitt HJ, Hornung M. VueBox® perfusion analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations in patients with primary hyperparathyroidism for preoperative detection of parathyroid gland adenoma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;70(4):423–31.
34. Ince S, Emer O, Deveci S, Okuyucu K, Alagoz E, San H, et al. Complementary role of parathormone washout test to 99mTc-MIBI parathyroid scintigraphy and histopathologic analysis of cell types in parathyroid adenomas. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* 2018 Aug;37(4):205–10.
35. Pekkolay Z, Altun Tuzcu Ş. Importance of Parathyroid Hormone Needle Aspiration Washout in Adenoma Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019 Mar 5;25:1694–8.
36. Murugan N, Kandasamy D, Sharma R, Goyal A, Gupta AK, Tandon N, et al. Comparison of 4DMRI and 4DCT for the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Radiol.* 2021 May;138:109625.
37. Becker JL, Patel V, Johnson KJ, Guerrero M, Klein RR, Ranvier GF, et al. 4D-Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Preoperative Localization in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Mar;41(3):522–8.
38. Binks M, Burrows D, Littlejohn D. A rural perspective on minimally invasive parathyroidectomy: optimal preoperative imaging and patient outcomes. *ANZ J Surg.* 2019 Jan;89(1–2):43–7.
39. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M, Puntoni M, Foppiani L, Bacigalupo L, et al. Additional value of integrated 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar;46(3):766–75.
40. Nael K, Hur J, Bauer A, Khan R, Sepahdari A, Inampudi R, et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Nov;36(11):2147–52.
41. Mohsen Beheshti, Lukas Hehenwarter, Zeinab Paymani, Gundula Rendl, et al. 18 F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99m Tc-MIBI or 99m Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1762–71.
42. Zajíčková K, Zogala D, Kubinyi J. Parathyroid imaging by (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional methods: clinico-pathological correlations. *Physiol Res.* 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S551–7.
43. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Sep;45(10):1772–80.
44. Quak E, Lasne Cardon A, Ciappuccini R, Lasnon C, Bastit V, Le Henaff V, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jan 7;21(1):3.
45. G F Huber, M Hüllner, C Schmid, A Brunner, B Sah, D Vetter, et al. Benefit of 18 F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* 2018;28:2700–7.
46. Maccora D, Caldarella C, Calcagni ML. 11C-Methionine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive pre-operative imaging work-up: diagnostic accuracy and role of semi-quantitative analysis. *Ann Nucl Med.* 2021 Apr;35(4):469–78.
47. García Vicente AM, Martín-Comín J, Soriano Castrejón AM. *Tratado de medicina nuclear en la práctica clínica.* Madrid: Aula Médica; 2019.
48. Batool S, Shakeel O, Urooj N, Malik AA, Baig M, Ali AA. Management of parathyroid adenoma: An institutional review. *JPMMA J Pak Med Assoc.* 2019 Aug;69(8):1205–8.
49. Paillahueque G, Massardo T, Barberán M, Ocares G, Gallegos I, Toro L, et al. [False negative spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism]. *Rev Med Chil.* 2017 Aug;145(8):1021–7.
50. Shen J, Wu Q, Wang Y. The role of ultrasound in the diagnosis of the coexistence of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid carcinoma. *BMC Med Imaging.* 2019;19:7



51. Foster T, Dy B, Rocco R, McKenzie T, Thompson G, Wermers R, et al. Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. *Am Surg.* 2022 Feb;88(2):254–9.
52. Li W, Zhu Q, Lai X, Sun J, Jiang Y, Ren X, et al. Value of preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration for localization in Tc-99m MIBI-negative primary hyperparathyroidism patients. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(49):e9051.
53. Moosvi SR, Smith S, Hathorn J, Groot-Wassink T. Evaluation of the radiation dose exposure and associated cancer risks in patients having preoperative parathyroid localization. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 May;99(5):363–8.
54. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4531–6.
55. Jackson R, Chew D, McClean S, England J. Factors related to a non-localising technetium 99m sestamibi scan result during parathyroid adenoma imaging in primary hyperparathyroidism. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2021 Mar;46(2):357–62.
56. Carral F, Jiménez AI, Tomé M, Álvarez J, Díez A, Partida F, et al. Factors associated with negative 99mTc-MIBI scanning in patients with primary hyperparathyroidism. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* 2021 Aug;40(4):222–8.
57. Wu S, Hwang SS, Haigh PI. Influence of a negative sestamibi scan on the decision for parathyroid operation by the endocrinologist and surgeon. *Surgery.* 2017 Jan;161(1):35–43.
58. Ozderya A, Temizkan S, Gul AE, Ozugur S, Cetin K, Aydin K. Biochemical and pathologic factors affecting technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile imaging results in patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med.* 2018 May;32(4):250–5.
59. Moghadam RN, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2017;18(12):3195–200.
60. Komek H, Yilmaz EE, Cakabay B, Altindag S, Ozdemir N, Can C, et al. Contrast Enhanced [99mTc] MIBI SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir.* 2018;89:379–84.
61. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2018 01;144(10):929–37.
62. Lisa A. Orloff. *Head and Neck Ultrasonography: Essential and Extended Applications.* 2a ED. Plural Publishing; 2017. Cap 6. Parathyroid Ultrasonography.
63. Susan J Frank, Adam E Goldman-Yassen, Tova Koenigsberg, Steven K Libutti, Mordecai Koenigsberg. Sensitivity of 3-Dimensional Sonography in Preoperative Evaluation of Parathyroid Glands in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2017 Sep;36(9):1897-1904.
64. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open.* 2018 Jan;4(1):E2–15.
65. Fontanilla Echeveste MT. *Nuevas aplicaciones de la ecografía con contraste [tesis doctoral].* Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2012.
66. Luis Martí-Bonmatí, Yolanda Pallardó Calatayud. *Medios de contraste en Radiología. Monografía SERAM.* Panamericana; 2008. Capítulo 8.
67. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence and What Are the Obstacles? *Am J Roentgenol.* 2009 Jul 1;193(1):55–60.
68. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging.* 2020 Apr;60(2):209–15.
69. Yusuf GT, Fang C, Huang DY, Sellars ME, Deganello A, Sidhu PS. Endocavitary contrast enhanced ultrasound (CEUS): a novel problem solving technique. *Insights Imaging.* 2018 Mar 28;9(3):303–11.
70. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography.* 2018 Jan;37(1):25–35.
71. Pasieka, Janice, Duke, William S., Terris, David J. Cap 9. *Adjunctive Imaging Modalities: MRI, CT, and 4D-CT.* In: *Parathyroid Surgery: Fundamental and Advanced Concepts.* Plural Publishing; 2014.
72. Wouter A M Broos, Maurits Wondergem, Friso M van der Zant, Nicolaas C Schaper, Remco J J Knol. Dynamic 18F-fluorocholine PET/CT for parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2020;41:776–82
73. Serena Grimaldi, Jacques Young, Peter Kamenicky, Dana Hartl, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18 F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1772–80.