

Serie de casos

## Cirugía adrenal en un hospital de tercer nivel

### Adrenal surgery at a third level care hospital

Mario Iván Sandoval Santacruz,\* José Alfredo Jiménez Gómez,\* Karla Lisseth Leonher Ruezga,\* Luis Ricardo Ramírez González,\* Rodrigo Albanés Martín,\* Luis Fernando Castelltort Cervantes,\* Sandra GA Arreola Valles\*

#### RESUMEN

**Introducción:** Los incidentalomas son algunos de los tumores sólidos más comúnmente encontrados en el humano, conllevan a una gran variedad de diagnósticos diferenciales y abarcan un espectro de tumores agresivos. Sin embargo, la mayoría de los incidentalomas son benignos y no requieren intervención.

**Material y métodos:** Estudio tipo serie de casos. Se evaluaron los expedientes de los pacientes con tumor adrenal diagnosticado por cualquier método radiológico y sometido a adrenalectomía en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente del 2009 al 2012.

**Resultados:** Se ingresaron 35 pacientes, 22% de ellos eran masculinos (n = 8) y 78% femeninos (n = 27), con una edad promedio de 48 años. El método más utilizado para detectar la presencia del tumor adrenal fue la tomografía axial computada; ésta se realizó en el 94% de los pacientes (n = 33). El diagnóstico prequirúrgico predominante fue de incidentaloma con un porcentaje de 20% (n = 57) seguido de síndrome de Cushing y de Síndrome de Conn, cada uno con 6 casos representando el 17% de los casos cada uno.

**Conclusiones:** Se observa que la patología se presenta más en el sexo femenino, con 4:1 con respecto al sexo masculino; además se encuentra que el método diagnóstico más comúnmente utilizado es la tomografía axial computada. El adenoma y el mielolipoma fueron los principales diagnósticos histopatológicos encontrados. En nuestro país no existen reportes de dicha entidad patológica de manera general, es por ello la importancia de realizar el análisis de este trabajo de manera adecuada.

**Palabras clave:** Tumores adrenales, cirugía adrenal.  
*Rev Latinoam Cir 2013;3(1):32-37*

#### ABSTRACT

**Background:** Incidentalomas are some of the most common solid tumors found in humans, leading to a variety of differential diagnoses and encompasses a spectrum of aggressive tumors. However, most incidentalomas are benign and require no intervention.

**Material and methods:** Case series study that evaluated the records of patients with adrenal tumor diagnosed by any method radiological undergone adrenalectomy in the Western Medical Center Specialities Hospital from 2009 to 2012.

**Results:** We entered 35 patients, 22% male (n = 8) and 78% female (n = 27), mean age of 48 years. Most widely used method to detect the presence of adrenal tumor was computed axial tomography carried in 94% of patients (n = 33). The predominant surgical diagnosis was pre incidentaloma with a percentage of 20% (n = 57) followed by Cushing's syndrome and Conn each with 6 cases representing 17% of cases each.

**Conclusions:** It is observed that the pathology is more common in females compared to 4:1 male also found that the most commonly used diagnostic method is the computed axial tomography. The adenoma and myelolipoma were the main histopathological diagnoses found. In our country there are no reports of this disease entity in general, which is why the importance of analyzing this job properly.

**Key words:** Adrenal tumors, adrenal surgery.  
*Rev Latinoam Cir 2013;3(1):32-37*

\* Departamento de Cirugía General. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México.

#### Correspondencia:

Mario Iván Sandoval Santacruz  
Servicio de Cirugía General  
Belisario Domínguez Núm. 1000, Col. Independencia Tel: 36170060 ext. 31534

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/revlatcir>

## INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez en los años ochenta,<sup>1</sup> el término de incidentaloma se refiere a todo aquel tumor adrenal descubierto incidentalmente durante estudios de imagen realizados por otras causas.<sup>2-4</sup> Los tumores encontrados durante el abordaje inicial o el seguimiento de los pacientes con una neoplasia no adrenal son excluidos de esta definición.<sup>2-4</sup> Así mismo, los tumores adrenales de gran tamaño que son sintomáticos por efecto de masa también son excluidos, pues son uno de los tumores sólidos más comúnmente encontrados, sin embargo, la mayoría de los incidentalomas son benignos y no requieren intervención.<sup>5</sup> Por otra parte, una significativa parte de los incidentalomas son hormonalmente funcionales y aunque estos tumores son histológicamente benignos, la falla en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con estos tumores terminan resultando en aumento de la morbilidad y probablemente en la mortalidad.<sup>6</sup> Los reportes de prevalencia de estos tumores oscilan entre 0.35 a 5%<sup>2</sup> y son afectados con la sensibilidad de los métodos de imagen utilizados y los criterios de inclusión de los pacientes<sup>7-11</sup> (*Cuadro I*).

Con el incremento en el uso de la tomografía axial computada (TAC), la ultrasonografía y otros métodos de imagen, los incidentalomas serán aún más frecuentemente diagnosticados en el futuro.<sup>11</sup> Después de que han sido identificados, estos tumores deben ser catalogados como malignos o benignos de acuerdo a sus características. Debido a que los incidentalomas en la actualidad y por lo común no se tratan con manejo quirúrgico, su incremento en la incidencia y su seguimiento son iguales o incluso más importantes que su diagnóstico. La logística, el aspecto económico y el plan terapéutico se han convertido en un reto para la práctica privada y para los sistemas de salud.<sup>6-15</sup> La incidencia de los incidentalomas descubiertos por TAC oscilan entre 1 a 4% mientras que los descubiertos en series de autopsias llegan hasta 9%. La mayoría de las lesiones son adenomas corticosuprarrenales. Es fundamental realizar el estudio hormonal para descartar que se trata de tumores funcionales que necesitan tratamiento específico.<sup>16-18</sup>

Es necesario que todos los tumores adrenales, sin tener en cuenta su apariencia radiográfica o sospecha de malignidad, deben ser evaluados para excluir hiperfunción bioquímica, ya que puede tratarse de un feocromocitoma, síndrome de Cushing o aldosteronoma.<sup>18-22</sup> Más allá de las diferencias morfológicas entre el cáncer adrenocortical (CAC) y el adenoma, muchas revisiones han buscado determinar las diferencias en la TAC, con o sin contraste, para poder realizar el diagnóstico de tumores incidentales adrenales y sus manifestaciones clínicas. Muchas de estas diferencias se basan en la variación de los líquidos intracelulares y el contenido de lípidos en los tumores de la glándula adrenal (*Figura 1*).<sup>23-26</sup>

Un estudio reciente, ha sugerido la realización de una TAC no contrastada y una TAC contrastada obteniendo que las TAC con realce de contraste mejoran la sensibilidad del diagnóstico de las lesiones adrenales.<sup>27</sup>

Un algoritmo propuesto indica que se realice una TAC no contrastada inicialmente, y si la atenuación del tumor adrenal es mayor de 10 uh, se debe administrar contraste IV y repetir la TAC 1 y 15 minutos posteriores a la administración del contraste. Se debe realizar el cálculo del realce en la fase de lavado. Si la tasa absoluta del realce es mayor de 60%, las lesiones son caracterizadas como adenoma. Si la tasa absoluta del realce es menor del 60%, se recomiendan hacer exámenes adicionales.<sup>28</sup>

Desde la introducción de la adrenalectomía laparoscópica,<sup>29</sup> más de 30 estudios (en total más de 1,600 pacientes) han comparado el abordaje abierto contra la adrenalectomía laparoscópica.<sup>30</sup> Aunque la mayoría de estos estudios fueron retrospectivos y fueron empañados por una larga variación en la metodología y en la población de los pacientes, aparentemente la cirugía laparoscópica acorta el tiempo quirúrgico y el sangrado, así como un acortamiento en la estancia hospitalaria y un regreso más rápido a las actividades laborales. Se han reportado excelentes resultados en la adrenalectomía laparoscópica en incidentalomas, aldosteronomas,<sup>31</sup> síndrome de Cushing,<sup>32</sup> feocromocitoma<sup>33</sup> y lesiones metastásicas de la glándula suprarrenal.<sup>34</sup> Sobre todo, algunos autores han reportado excelentes resultados de la adrenalectomía laparoscópica

**Cuadro I.** Los hallazgos más comúnmente encontrados en los tumores adrenales y su frecuencia relativa en la literatura.

Tipo de tumor	Frecuencia (%)
<b>Corteza Adrenal</b>	
Adenoma	36–94
Hiperplasia Nodular	7–68
Carcinoma	0–25
<b>Médula Adrenal</b>	
Feocromocitoma	0–11
Ganglioneuroma	0–6
<b>Metástasis</b>	
Paciente sin diagnóstico de cáncer previo	0–21
Paciente con diagnóstico de cáncer conocido	32–73
<b>Otros tumores adrenales</b>	
Quiste	0–22
Hematomas	0–4
Lipoma	0–11
Mielolipoma	7–15
Tumor Pseudoadrenal	0–10

en presencia de enfermedad bilateral<sup>32</sup> o mayores (> 6 cm) de lesiones adrenales.<sup>35,36</sup>

Debido a los reportes recientes de metástasis a nivel de los puertos después de una resección laparoscópica y a la naturaleza suave y friable del CAC, la adrenalectomía laparoscópica está contraindicada en este escenario. Entonces, si prequirúrgicamente se observan imágenes sugestivas de CAC (gran tamaño, lesión con invasión local, linfadenopatía retroperitoneal), se deberá realizar una adrenalectomía abierta.<sup>30-37</sup>

Aunque el protocolo de diagnóstico y el manejo del paciente con incidentaloma adrenal ya es bien conocido, el seguimiento de los pacientes con apariencia benigna, lesión adrenal no hipersecretora es todavía controvertido. Algunos autores sugieren que el comportamiento hormonal y el tamaño no cambian,<sup>38</sup> pero otros recomiendan estudios bioquímicos y de imagen seriados.<sup>39,40</sup>

Un estudio reciente de la Clínica Mayo reportó 224 pacientes con incidentalomas que fueron seguidos por un promedio de 7 años.<sup>38</sup> El promedio de tamaño del tumor en esta cohorte fue de 2 cm, y sólo 9 de los tumores (4.4%) tuvieron crecimiento. Aunque los exámenes bioquímicos seriados no se realizaron de rutina, ninguno de los pacientes que originalmente fueron eadrenales desarrolló síntomas de desórdenes de hipersecreción adrenal y tampoco ninguno de estos pacientes desarrolló ACA.<sup>41-54</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio tipo serie de casos. Éste se realizó en el servicio de cirugía General de la Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, en un periodo de 44 meses comprendido de enero 2009 a agosto 2012, incluyendo a los pacientes intervenidos quirúrgicamente

por abordaje laparoscópico o a cielo abierto de adrenalectomía. Se evaluaron los expedientes de los pacientes con tumor adrenal diagnosticado por cualquier método radiológico y sometido a adrenalectomía por el servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. Se analizaron las variables como el sexo, la edad de los pacientes, el método de imagen para diagnóstico, los datos clínicos de los pacientes, el diagnóstico prequirúrgico de los pacientes, el tamaño de la lesión por medio del estudio de imagen y el tamaño del espécimen una vez extirpado, así como el diagnóstico histopatológico. Se analizaron las complicaciones que se presentaron en los pacientes obteniendo los porcentajes de morbimortalidad de los mismos.

El método estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics para Windows versión 17.0. Los resultados de las variables cuantitativas fueron expresados en promedio y desviación estándar así como en porcentajes.

## RESULTADOS

Se ingresaron 35 pacientes, de los cuales el 22% eran pacientes masculinos (n = 8) y 78% femeninos (n = 27), con una edad promedio de 48 años (19-78 años). Las dos principales comorbilidades presentadas en los pacientes fueron la diabetes mellitus 2 en el 26% (n = 74) e hipertensión arterial sistémica en el 60% (n = 21); el diagnóstico prequirúrgico predominante fue de incidentaloma con un porcentaje de 20% (n = 57) seguido de síndrome de Cushing y de síndrome de Conn, cada uno con 6 casos representando así, el 17% de los casos cada uno. El método más utilizado para detectar la presencia del tumor adrenal fue con tomografía axial computada (TAC) la cual fue realizada en el 94% de los pacientes (n = 33). Se obtuvo un promedio de imagen por métodos radiológicos de 5.75 cm (2-20 cm); el abordaje inicial que predominó

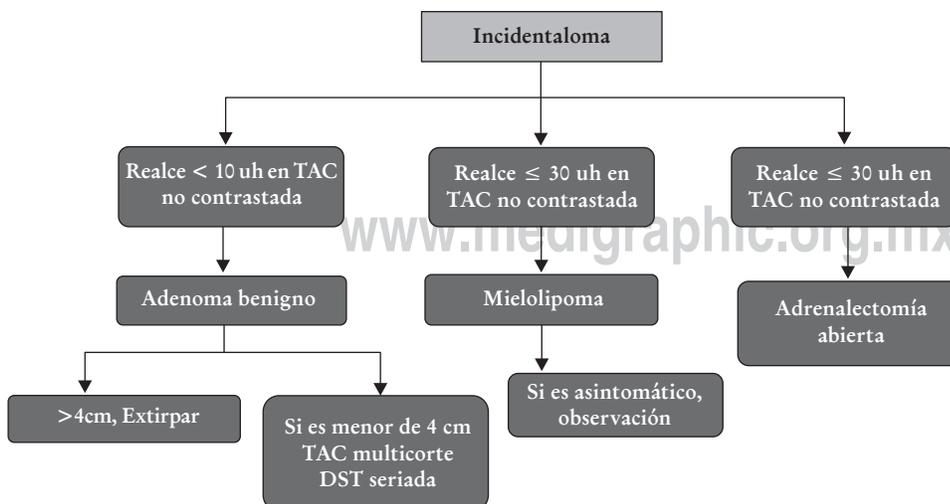


Figura 1.

Diferencias lípidicas y lipídicas intracelulares en tumores adrenales.

Los adenomas adrenales benignos, que no resultan lesiones malignas adrenales, comúnmente tienen un alto contenido citoplasmático de lípidos.<sup>55</sup> Estas características provocan que en la TAC contrastada se observen menores densidades y menor realce en T2 en la IRM.<sup>56</sup>

fue el laparoscópico con un 55% de las cirugías y presentando un porcentaje de conversión de 22% (n = 4) siendo la principal causa de conversión el sangrado (n = 2). El tiempo quirúrgico promedio para los abordajes abiertos y laparoscópicos fue de 134 minutos (100-80 min) y 146 minutos (70-240 minutos) respectivamente. La estancia intrahospitalaria fue en promedio del total de 4 días (2-14 días) y el promedio de complicaciones fue de 14%, así como la mortalidad postquirúrgica fue de 3%. El diagnóstico histopatológico predominante fue de adenoma con 45% (n = 16) seguido de mielolipoma con 43% (n = 15). Finalmente, el tamaño promedio del espécimen fue de 6.3 cm (3-22cm).

## DISCUSIÓN

El incidentaloma se encuentra en aproximadamente el 0.35 al 5% de la población, éstos representan en la gran mayoría de los casos tumores adrenales no funcionales. Se han establecido parámetros y características de los mismos para elegir de manera correcta a los pacientes que son tributarios para la resección y el abordaje ideal para cada uno de ellos, así como el protocolo prequirúrgico y el abordaje diagnóstico de los mismos para la elección adecuada y para mejorar el pronóstico de los pacientes,<sup>57-59</sup> sin embargo, de acuerdo a la casuística de cada reporte en la literatura médica se han tomado parámetros distintos, tanto para el abordaje como para la elección del paciente y su manejo quirúrgico, así como cuáles para el seguimiento de los pacientes que no son elegibles para cirugía, por lo tanto, es necesario presentar una mayor cantidad de serie de casos para con ello reconocer las características imagenológicas, clínicas y bioquímicas de los pacientes y su correlación con el resultado histopatológico definitivo.<sup>60-64</sup>

En nuestra serie de casos, el diagnóstico prequirúrgico más común es el de incidentaloma, esto se atañe a la posibilidad de un acceso más fácil a los estudios de imagen como la tomografía axial computada y la imagen por resonancia magnética, ayudándonos a detectar tumores adrenales no funcionales.<sup>70-74</sup>

El abordaje quirúrgico es prácticamente del mismo número que en el abordaje laparoscópico y en el abordaje abierto debido a que las intervenciones quirúrgicas no fueron realizadas por el mismo cirujano, además que el índice de conversiones es alto debido al tamaño promedio de las cirugías realizadas.<sup>60, 65-69</sup>

El diagnóstico histopatológico con mayor frecuencia presentado en nuestra serie es el adenoma seguido del mielolipoma; esto es compatible con la literatura a nivel mundial donde se reportan porcentajes similares a los nuestros.<sup>74</sup>

Los resultados obtenidos en la experiencia de adrenalectomías en nuestro hospital por parte del servicio de cirugía general se han mantenido dentro de los resultados presentados en otros trabajos similares en otras partes del mundo, presentándose así los resultados con una baja morbimortalidad.

Se observa que la patología que se presenta en este trabajo es más común en el sexo femenino de manera importante con una relación casi de 4:1 respecto al sexo masculino, además se encuentra que en el reporte de nuestros casos el método diagnóstico más comúnmente utilizado fue la tomografía axial computada, ya sea bien como parte del protocolo de estudio de dicha entidad patológica o sea —como ya se mencionaba— como parte de un hallazgo incidental en nuestra población. El adenoma y el mielolipoma fueron los principales diagnósticos histopatológicos encontrados posteriormente a la resección quirúrgica. En nuestro país no existen reportes de dicha entidad patológica de manera general, por ello la importancia de realizar el análisis de este trabajo de manera adecuada.

## REFERENCIAS

1. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA*. 1982;248(6):701-704.
2. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):107-125.
3. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet*. 1967;1(7488):468-470.
4. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol*. 1969;99(1):1-18.
5. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484.
6. Shane Y, Morita MD. *Endocrine Surgery*. USA: McGrawHill; 2012.
7. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4533-4539.
8. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg*. 2001;25(7): 905-913
9. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol*. 1992;147(6):1478-1481.
10. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):440-448.
11. Chan KC, Lit LC, Law EL et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem*. 2004;50(4):757-759.
12. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(6):354-360.
13. Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland—1970–83. *Aust N Z J Surg*. 1985;55(5):471-475.
14. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-1434.
15. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424-429.
16. Harding JL, Yeh MW, Robinson BG et al. Potential pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *Med J Aust*. 2005;182(12):637-640.

17. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Arch Surg.* 2007;142(9):870-873.
18. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540.
19. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5808-5813.
20. Reimondo G, Pia A, Allasino B et al. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):225-229.
21. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM et al. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. *Obes Res.* 2002;10(12):1217-1221.
22. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994;12(5):609-615.
23. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193-202.
24. Glass AR, Zavdil AP 3rd, Halberg F et al. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(1):161-165.
25. Refetoff S, Van Cauter E, Fang VS et al. The effect of dexamethasone on the 24-hour profiles of adrenocorticotropin and cortisol in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):527-535.
26. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(12):791-803.
27. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* 2002; 222(3): 629-633.
28. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):277-292.
29. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery.* 1993;114(6):1120-1124.
30. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-340.
31. Shen WT, Lim RC, Siperstein AE et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. *Arch Surg.* 1999;134(6):628-631.
32. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Benarroch G et al. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Ann Surg.* 1996;224(6):727-734.
33. Cheah WK, Clark OH, Horn JK et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002;26(8):1048-1051.
34. Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis: the right thing to do and the right way to do it. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3288-3289.
35. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg.* 2002;137(8):948-951.
36. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg.* 2002;26(8):1043-1047.
37. Read GF, Walker RF, Wilson DW, Griffiths K. Steroid analysis in saliva for the assessment of endocrine function. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;595:260-274.
38. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR et al. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg.* 1998;22(6):599-603.
39. Jockenhovel F, Kuck W, Hauffa B et al. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest.* 1992;15(5):331-337.
40. Staren ED, Prinz RA. Selection of patients with adrenal incidentalomas for operation. *Surg Clin North Am.* 1995;75(3):499-509.
41. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644.
42. Vantyghem MC, Ronci N, Provost F et al. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(3):279-285.
43. Conn JW. Diagnosis of normokalemic primary aldosteronism, a new form of curable hypertension. *Science.* 1967;158(3800):525-526.
44. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA.* 1965;193:200-206.
45. Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(2):271-283.
46. Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG et al. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(1):96-110.
47. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1629-1638.
48. Weingartner K, Gerharz EW, Bittinger A et al. Isolated clinical syndrome of primary aldosteronism in a patient with adrenocortical carcinoma. Case report and review of the literature. *Urol Int.* 1995;55(4):232-235.
49. Doppman JL, Gill JR Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology.* 1996;198(2):309-312.
50. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136(6):1227-1235.
51. Zarnegar R, Bloom AI, Lee J et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(1):66-71.
52. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):201-204.
53. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):423-430.
54. Terzolo M, Ali A, Osella G, Mazza E. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. *Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenali.* *Arch Surg.* 1997;132(8):914-919.
55. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005;234(2):479-485.
56. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, Frank J. MRI of indeterminate adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147(3):493-496.
57. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(5):1411-1415.
58. Nickelsen T, Lissner W, Schoffling K. The dexamethasone suppression test and long-term contraceptive treatment: measurement of ACTH or salivary cortisol does not improve the reliability of the test. *Exp Clin Endocrinol.* 1989;94(3):275-280.

59. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(3):747-752.
60. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960;20:1539-1560.
61. Pecori Giralardi F, Pivonello R, Ambrogio AG et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):251-257.
62. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem.* 1997;34(pt 3):222-229.
63. Mericq MV, Cutler GB Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):682-684.
64. Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1553-1562.
65. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA et al. The influence of the route of estrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):632-635.
66. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ et al. Adrenal masses differentiated by MR. *Radiology.* 1986;158(1):81-84.
67. Yun M, Kim W, Alnafisi N et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1795-1799.
68. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF et al. Does (18)F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(11):2018-2025.
69. Klose M, Lange M, Rasmussen AK et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1326-1333.
70. Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14(4):977-995.
71. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21(4):315-318.
72. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):520-526.
73. Adler JT, Mack E, Chen H. Isolated adrenal mass in patients with a history of cancer: remember pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2358-2362.
74. Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol.* 2003;15(1):84-90.