

Guía colombiana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del incidentaloma adrenal

Colombian clinical practice guideline for diagnostic and treatment of adrenal incidentaloma

Jhonatan S. Santafé-Galvis^{1*}, Juan J. Triana-Guzmán¹, Sara R. Peralta-Pizza¹, Diego A. Riatiga-Ibáñez¹ y Sofía E. Muñoz-Medina²

¹Servicio de Urología; ²Servicio de Epidemiología. Grupo de Investigación Urología Avanzada, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

Resumen

Objetivo: Brindar recomendaciones actualizadas a urólogos y profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico y manejo del incidentaloma adrenal. **Métodos:** Mediante la adopción de la guía para manejo de incidentaloma adrenal de la Sociedad Europea de Endocrinología (AGREE-II y AGREE-REX) y búsqueda complementaria de literatura basada en la mejor evidencia científica disponible en definición, diagnóstico, manejo quirúrgico y seguimiento. Adicionalmente, esta guía aborda pacientes con incidentalomas bilaterales y embarazadas. **Resultados:** Incidentaloma adrenal se define como una lesión mayor de 1 cm localizado en la suprarrenal, detectada mediante una imagen realizada por una razón diferente a cualquier sospecha de patología adrenal. La gran mayoría son adenomas no funcionantes, que no representan riesgo y no requieren manejo adicional. Sin embargo, existen lesiones tumorales como el carcinoma adrenocortical, el feocromocitoma, adenomas productores de hormonas o metástasis. **Conclusiones:** Los incidentalomas adrenales son masas predominantemente benignas que no requieren adrenalectomía, no obstante se requiere estudiarlas para descartar patologías que requieran manejo específico. Enfáticamente, la intervención quirúrgica debe guiarse por la probabilidad de malignidad, grado de secreción hormonal, edad, estado de salud y preferencia del paciente.

Palabras clave: Incidentaloma adrenal. Incidentaloma. Carcinoma adrenocortical. Feocromocitoma. Adenoma adrenal. Embarazo.

Abstract

Objective: To provide updated recommendations to urologists and health-care providers faced to diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. **Methods:** Through adoption of the adrenal incidentaloma guideline from European Endocrinology Society (AGREE-II and AGREE-REX), and complementary search of literature based on available high-quality scientific evidence for definition, diagnosis, surgical management and follow-up. Additionally, this guideline covers bilateral adrenal incidentalomas and pregnant women. **Results:** Adrenal incidentaloma is defined as a lesion greater than 1 cm localized in adrenal gland, detected by imaging studies which are requested for another different reason than an adrenal pathology suspicion. A great majority are non-functional adenomas, without life-threatening risk nor additional treatment necessity. However, there are tumoral lesions that demand appropriate management like adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, hormone-producing adenoma, or metastasis. **Conclusions:** Adrenal incidentalomas predominantly are benign masses that do not require adrenalectomy (specially in asymptomatic, unilateral, non-functioning adrenal mass), nevertheless, must be exclude other harmful pathologies. Emphatically, surgical treatment must be indicated by malignant probability, hormonal-secreting status, age, health condition, and patient's preference.

Keywords: Adrenal incidentaloma. Incidentaloma. Adrenocortical carcinoma. Pheochromocytoma. Adrenal adenoma. Pregnancy.

*Correspondencia:

Jhonatan S. Santafé-Galvis
E-mail: john.santafe01@gmail.com

Fecha de recepción: 16-05-2023

Fecha de aceptación: 30-05-2023

DOI: 10.24875/RUC.23000059

Disponible en internet: 07-07-2023

Urol. Colomb. 2023;32(2):53-58

www.urologiacolombiana.com

0120-789X / © 2023 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Un incidentaloma adrenal (IA) se define como una lesión mayor de 1 cm localizada en la glándula suprarrenal, la cual se detecta mediante una imagen que se realiza por un motivo diferente a la búsqueda de alguna patología sospechada en las adrenales. La gran mayoría de las lesiones adrenales son adenomas no funcionales, que no representan un riesgo y no requieren manejo adicional o seguimiento. Sin embargo, existen lesiones tumorales como carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, adenoma productor de hormonas o metástasis, que requieren manejo específico¹⁻³.

Reconociendo la necesidad de un manejo estandarizado de esta patología que se ajuste a la situación propia del país, se desarrolla la presente guía de práctica clínica, que tiene como objetivo brindar recomendaciones a los médicos urólogos y profesionales de la salud que se enfrentan al diagnóstico de un IA, basadas en la mejor evidencia científica disponible. Se analizaron las recomendaciones basados en los temas principales: definición, diagnóstico imagenológico (para establecer si la lesión es benigna o maligna, evitando manejos innecesarios y costosos), diagnóstico funcional (para determinar la secreción autónoma hormonal, se determina cuáles son los estudios iniciales que se deben realizar y determinar la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes), manejo quirúrgico (definiendo cuáles son los pacientes que se benefician de manejo quirúrgico), seguimiento (establecer a quiénes y de qué manera se realiza). Adicionalmente, esta guía aborda los pacientes con incidentalomas adrenales bilaterales y en embarazadas.

Metodología

La presente guía fue desarrollada por el grupo de investigación Urología Avanzada de la especialización de urología de la Fundación Universitaria Sanitas para la Sociedad Colombiana de Urología. Mediante la creación de un grupo de trabajo y revisión con un panel de expertos se desarrolló la adopción y generación de las recomendaciones mediante consenso y basados en la mejor evidencia científica disponible. Para la realización se acogió la metodología GRADE, junto con la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud colombiano y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS). Mediante la aplicación de la herramienta AGREE-REX para adopción de guías se obtuvo un puntaje mayor para la guía en manejo de incidentalomas adrenales de la Sociedad Europea de Endocrinología, y las demás

recomendaciones desarrolladas en la guía de práctica clínica basada en la evidencia se diseñaron con base en la revisión actualizada de la literatura con la herramienta GRADE.

Resultados

Definición y epidemiología

Se define como IA a una masa localizada en la glándula suprarrenal, con un tamaño mayor o igual a 1 cm¹⁻³ sin haber una sospecha clínica previa de esta y detectada por imágenes, más frecuentemente por tomografía computarizada (TC)^{4,5}. Las masas incidentales menores a 1 cm no requieren estudios adicionales^{6,7}. Los IA en su mayoría son no funcionales, se estima que entre 70 al 80%, no obstante, siempre debe evaluarse: a) si presenta algún riesgo de malignidad y, b) si es funcional⁸, un 5-16% pueden ser adenomas funcionales, 4-6% feocromocitomas, 2.5% a metástasis o carcinoma adrenocortical^{7,9,10}. Todas las lesiones descubiertas en síndromes hereditarios con compromiso extraadrenal o en estudio por alteraciones hormonales o metabólicas se descartan dentro de esta clasificación⁷. Debido a la naturaleza incidental de estas lesiones, no es posible determinar factores de riesgo específicos, y se trata más de un aumento de la detección de estas lesiones debido al uso más amplio de imágenes diagnósticas con mejor resolución^{7,9,11} y la prevalencia de IA varía entre 1.2% al 8.9% con un promedio de 6%, con un aumento directo con la edad^{12,13}. La probabilidad de encontrar un IA en población entre 20 y 29 años es de 0.2%, mientras que aumenta a 7% en mayores de 70 años, asociado a hipertensión arterial, obesidad y diabetes^{7,11,12}. En Colombia, un estudio de series de casos del Instituto Nacional de Cancerología describió en 24 pacientes que la prevalencia de neoplasias funcionantes fue de 66.7%¹⁴, no obstante, no se cuentan con estudios de mejor evidencia en nuestro país para establecer un perfil epidemiológico.

Diagnóstico

La evaluación del IA obliga, además de la valoración clínica, establecer 2 características adicionales de la masa, que una vez establecidos permitirán definir la necesidad de manejo adicional o seguimiento; estas evaluaciones deben permitir definir si existen hallazgos imagenológicos sugestivos de malignidad y según el análisis bioquímico si estamos abordando el caso de una lesión

Tabla 1. Características imagenológicas del incidentaloma suprarrenal

Características imagenológicas del IA	Sugestivas de lesión benigna	Sugestivas de malignidad
Diámetro mayor de lesión	< 4 cm	≥ 4 cm
Apariencia	Bordes regulares, intraglandular	Irregular, extensión extraadrenal
Densidad en TC	≤ 10 UH	> 10 UH
Lavado o <i>washout</i> en TC (protocolo para glándula suprarrenal)	<i>Washout</i> relativo ≥ 40% <i>Washout</i> absoluto ≥ 60%	<i>Washout</i> relativo < 40% <i>Washout</i> absoluto < 60%
Análisis de cambio químico (<i>chemical-shift</i>) en RM	Pérdida de señal (abundante presencia de lípidos)	Sin pérdida de señal (pobre cantidad de lípidos) o hiperintensidad en T2
18F-FDG PET/TC	SUVmáx < 5 Ratio adrenal/esplénico < 1	SUVmáx ≥ 5 Ratio adrenal/esplénico ≥ 1

18F-FDG PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18 fluorodesoxiglucosa; IA: incidentaloma adrenal; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Adaptada de Sherlock et al., 2020⁶.

con función secretora hormonal⁸. De esta forma, la evaluación imagenológica con TC, resonancia (RM) y tomografía por emisión de positrones con 18F-2-desoxi-d-glucosa (18FDG-PET/TC) son los estudios con mejor evidencia para evaluar malignidad².

La TC mediante el análisis de la densidad de los tejidos medidos por unidades Hounsfield (UH), permite establecer en el caso de lesiones con ≤ 10 UH como adenomas debido a la gran composición por lípidos¹⁵, aunque el 30% de los adenomas benignos pueden tener una atenuación > 10 UH, que son pobres en lípidos, dejando este punto de corte con una sensibilidad del 71% y especificidad del 98% para lesiones malignas¹⁶⁻¹⁹. Por otro lado, el *washout* es una técnica donde se evalúa el aclaramiento del adenoma con la administración de contraste intravenoso, siendo poco sugestivas de malignidad aquellas lesiones con lavado relativo > 40 y absoluto > 60%^{17,18,20}; se ha demostrado sensibilidad del 82-92% y especificidad del 75-92% para el punto de corte del 40% en el lavado relativo, mientras que la sensibilidad es del 84-86% y especificidad del 79-92%, con un valor absoluto del 60% en el *washout*¹⁹.

En la RM basada en el principio de la oscilación de protones en imágenes fuera de fase, aquellas donde se pierde intensidad en la señal son altamente sospechosas de corresponder a adenomas, con una sensibilidad y especificidad del 67% y 89-100%, respectivamente^{19,21,22}. La 18FDG-PET/TC mediante el índice de medida clínico (SUV) permite evaluar relaciones de intensidad de los tejidos como el cociente adrenal/esplénico, no obstante, es un estudio reservado para evaluar actividad metabólica^{2,6,19}. Es decir, el valor predictivo negativo de la TC es lo suficientemente confiable para recomendar que no es necesario realizar imágenes adicionales cuando se encuentren características benignas en una masa suprarrenal < 4 cm y la RM debe ser la primera opción solo en

donde una TC es menos deseable (p. ej., embarazo, niños o insuficiencia renal). Las características diagnósticas del IA en imágenes se resumen en la [tabla 1](#). Existen otras imágenes diagnósticas que no son consideradas en el abordaje inicial del paciente con IA y están detallados en la guía.

Por otra parte, la evaluación funcional del IA va a depender del escenario que podría hacer sospechar alguna hiperproducción hormonal. Debido a que no es el objetivo de discutir los trastornos de secreción hormonal adrenal en profundidad, se darán pautas para el inicio de su evaluación de acuerdo con la consideración clínica del evaluador². En caso de sospechar hiperaldosteronismo primario (1-6-3.3% de los casos) por hipertensión, refractariedad al tratamiento, hipopotasemia o antecedente familiar de eventos cardiovasculares antes de los 40 años, se recomienda realizar un estudio del cociente o ratio aldosterona/renina, con la medición realizada en la mañana²³⁻²⁵. Para la evaluación de la hiperproducción de catecolaminas correspondiente a un feocromocitoma (hasta 5% de los IA), donde pacientes con hipertensión desde temprana edad, refractariedad, cefaleas, hiperhidrosis, temblor, entre otros, pueden generar el cuadro clínico sospechoso, se recomienda la medición de metanefrinas libres en plasma en supino o metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas con medición de creatinina urinaria²⁵⁻²⁸. Y, por último, para el análisis de hipercortisolismo (hasta 5-29% de los casos), se recomienda realizar medición de cortisol con la prueba de supresión nocturna con dexametasona 1 mg debido a su disponibilidad y usando el punto de corte posprueba de 1.8 µg/dl o 50 nmol/ml como criterio diagnóstico²⁹⁻³¹.

Tratamiento

En el caso de sospecha de malignidad mediante los estudios de imágenes o funcionales, la conducta

apropiada es la cirugía sin retraso³². La principal amenaza de un paciente con IA es presentar un carcinoma adrenocortical, ya que es determinante su adecuada identificación temprana y un tratamiento adecuado y oportuno. En este caso, se recomienda la medición de hormonas sexuales debido a que en la mitad de los escenarios puede existir aumento sérico de estas moléculas³³⁻³⁶. Los múltiples abordajes quirúrgicos que existen son seleccionados de acuerdo con el estado clínico del paciente y sus comorbilidades, las características tumorales de la masa adrenal y los recursos tecnológicos disponibles para cada cirujano, así como su experiencia con los distintos abordajes^{37,38}. Existe una preferencia de manejo laparoscópico en lesiones localizadas con sospecha de malignidad o funcionales, gran parte debido a la menor pérdida sanguínea y recuperación postoperatoria. No obstante, no se han demostrado diferencias significativas en desenlaces oncológicos^{39,40}.

En el manejo de la lesión adrenal unilateral con función hormonal secretora, el abordaje laparoscópico es el recomendado por consenso^{26,41,42}. En el caso de una lesión secretora hormonal debe evaluarse cada caso para manejo con corticosteroides⁴³ o farmacoterapia adicional perioperatoria y disminuir la morbilidad de estos pacientes. Adicionalmente, en aquellos pacientes en donde existe una lesión unilateral no funcional y de características benignas en las imágenes, la recomendación es no llevar a cirugía a estos individuos². Aunque no existe un punto de corte claramente establecido, aquellas lesiones ≤ 6 cm sin evidencia de invasión local son las masas en donde mayor beneficio tendría la realización de un abordaje laparoscópico; caso contrario donde la sospecha de invasión local indique un manejo quirúrgico abierto³⁷⁻⁴⁰.

Seguimiento del incidentaloma adrenal

Se sugiere que si la masa suprarrenal es indeterminada en la TC sin contraste y los resultados del estudio hormonal no indican un exceso hormonal significativo, hay tres opciones que se deben considerar por un grupo multidisciplinario teniendo en cuenta el contexto de la clínica del paciente: imagen adicional inmediata con otra modalidad, imagen de control en un intervalo de 6 a 12 meses en pacientes sin una fuerte sospecha de malignidad y pacientes mayores, o cirugía sin más retraso^{2,32,44}.

En pacientes que no fueron llevados a adrenalectomía, se recomienda un periodo de control en 6-12 meses para evaluar el crecimiento de la lesión, y tener un punto de corte del 20% para el manejo quirúrgico

de estas. Un crecimiento $> 20\%$ del tumor en el diámetro más grande junto con un aumento de al menos 5 mm en este diámetro debe ser considerado como sospechoso de malignidad⁴⁵. No se recomienda repetir la evaluación hormonal completa en pacientes con resultados iniciales normales, excepto si la clínica lo amerita^{24,30,46-48}.

Incidentalomas adrenales bilaterales

Se recomienda que la evaluación sea de cada lesión según el mismo protocolo de imagen utilizado en masas unilaterales⁴⁹, y todos los pacientes deben someterse a una evaluación clínica y hormonal idéntica a los sujetos con incidentalomas unilaterales^{30,42,50,51}. En los casos donde la cirugía se encuentre indicada mediante los mismos criterios de IA unilateral, se puede considerar la cirugía de conservación suprarrenal⁴⁹. En caso de «secreción autónoma de cortisol» sin signos clínicos de síndrome de Cushing manifiesto, la suprarrenalectomía bilateral no se recomienda, y una adrenalectomía de la lesión dominante podría ser considerada en un enfoque individualizado teniendo en cuenta la edad, el grado de exceso de cortisol, la condición general, las comorbilidades y la preferencia del paciente⁵²⁻⁵⁶.

Incidentaloma adrenal en el embarazo

Al igual que en la población general, la evaluación inicial de los incidentalomas en las pacientes embarazadas debe enfocarse en definir las características de la lesión y determinar si son compatibles con una lesión benigna o maligna, con el fin de poder definir seguimiento y requerimiento de tratamiento incluso durante el embarazo^{57,58}. Debido a la baja sensibilidad y especificidad de la ecografía de abdomen, se ha utilizado de forma complementaria la RM para el diagnóstico y definir tratamiento⁵⁸⁻⁶¹. La evaluación funcional inicial debe ser realizada de forma idéntica a la de la población general^{62,63}. En masas pequeñas de características benignas y no funcionantes, se sugiere mantener la observación y reevaluar una vez en puerperio^{57,62}. Ante el diagnóstico de una lesión adrenal funcionante o malignidad, se recomienda un manejo interdisciplinario con el fin de definir el mejor tratamiento^{64,65}. En caso de sospecha de feocromocitoma, la adrenalectomía se prefiere en el segundo trimestre antes de las 24 semanas, ya en tercer trimestre, durante o posterior al parto, prefiriéndose la vía del parto por cesárea ante el mayor riesgo de liberación de catecolaminas durante el estrés del parto vía vaginal^{66,67}. Por otra parte, ante la sospecha de carcinoma adrenocortical, el cual es

extremadamente raro, debido a los riesgos de complicaciones maternas se indica manejo quirúrgico prioritario, debido a que el agente de quimioterapia adyuvante, el mitotano, está contraindicado durante el embarazo por riesgos potenciales teratogénicos^{58,68-70}.

Conclusiones

Los incidentalomas adrenales son masas mayores de 1 cm, predominantemente benignas, que en su mayoría no requieren adrenalectomía, especialmente tratándose de una lesión de aspecto benigno, unilateral, asintomática y no secretora de hormonas (o no funcionante). No obstante, existen patologías que demandan un estudio para ser descartadas, dado que son condiciones que requieren de algún manejo específico por su potencial malignidad o afectación de la salud del paciente. Es de gran importancia realizar un abordaje organizado y estructurado en cada caso, destacando que en la intervención quirúrgica se debe guiar el tratamiento por la probabilidad de malignidad, grado de secreción hormonal, edad, estado de salud y preferencia del paciente. Los IA bilaterales en general se van a manejar similar a los casos unilaterales, con mayor consideración de la cirugía preservadora de suprarrenal; y en casos durante el embarazo es vital tener un equipo multidisciplinario con experiencia para tomar decisiones.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de

este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Bittner IV JG, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *J Surg Oncol.* 2012;106(5):557-64.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
3. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas.* 2016;92:79-85.
4. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:520-6.
5. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol.* 2008;61(11):1168-73.
6. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornetch P, Dineen R, et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020;41(6): 08.
7. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
8. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-85.
9. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159-85.
10. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851-70.
11. Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HHN, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine.* 2011;40(1):80-3.
12. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16:460-84.
13. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:298-302.
14. Orrego MA. Incidentalomas adrenales. Unas sorpresas inesperadas. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.* 2017;4(1):16-21.
15. López González M. Caracterización de masas adrenales llevadas a cirugía en el Instituto Nacional de Cancerología [trabajo de grado en Internet]. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía; 2014 [citado: enero 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/52285>
16. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol.* 1998;171:201-4.
17. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol.* 2000;175:1411-5.
18. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2000;217:798-802.
19. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, Sircar K, Ye ZX, Lee JE, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol.* 2012;67:38-46.
20. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, et al. Chemical shift MR imaging of the adrenal gland: Principles, pitfalls, and applications. *RadioGraphics.* 2016;36(2):414-32.
21. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *Am J Roentgenol.* 2002;179:559-68.
22. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology.* 2004;231:711-6.
23. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:257-64.
24. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med.* 2021;384:1542-51.
25. Park J, De Luca A, Dutton H, Malcolm JC, Doyle MA. Cardiovascular outcomes in autonomous cortisol secretion and nonfunctioning adrenal adenoma: A systematic review. *J Endocrine Soc.* 2019;3(5):996-1008.
26. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
27. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009;249(3):388-91.

28. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:5210-6.
29. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161:513-27.
30. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
31. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
32. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S, Deniz F, Busaidy N, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center *Eur J Endocrinol.* 2013;169:891-9.
33. Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N, Petidis K, Kampakouridis A, Petras P, et al. Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens.* 2018;20:942-8.
34. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Related Cancer.* 2007;14:13-28.
35. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii131-vii138.
36. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35:282-326.
37. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7:217-23.
38. Al-Jalabneh T, Al-Shawabkeh O, Al-Gwairy I, Abu-Zeitoun O, Al-Njadat I, Al-Soudi M, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy: a retrospective comparative study. *Med Arch.* 2021;75(1):41-4.
39. Li J, Wang Y, Chang X, Han Z. Laparoscopic adrenalectomy (LA) vs open adrenalectomy (OA) for pheochromocytoma (PHEO): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(6):991-8.
40. Perivoliotis K, Baloyiannis I, Sarakatsianou C, Tzouvaras G. Comparing the efficacy and safety of laparoscopic and robotic adrenalectomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2020;405(2):125-35.
41. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metabol Clin. N Am.* 2005;34:423-39.
42. Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, Willems TP, Haak HR. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. *Horm Cancer.* 2015;6:168-75.
43. Donatini G, Caiazzo R, Do CC, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:284-91.
44. Zukotynski K, Lewis A, O'Regan K, Jacene H, Sakellis C, Krajewski K, et al. PET/CT and renal pathology: a blind spot for radiologists? Part 1, primary pathology. *Am J Roentgenol.* 2012;199:W163-W167.
45. Alencar GA, Barisson Villares MC, Itaya Yamaga LY, Lerario AM, Mendonca BB. 18F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased 18F-FDG uptake. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2011;96(11):3300-1.
46. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):851-70.
47. Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:180-184.
48. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Chigo E, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas *Eur J Endocrinol.* 2010;162:779-85.
49. Ozsari L, Kutahyalioğlu M, Elsayes KM, Vicens RA, Sircar K, Jazaerly T, et al. Preexisting adrenal masses in patients with adrenocortical carcinoma: clinical and radiological factors contributing to delayed diagnosis. *Endocrine.* 2016;51:351-9.
50. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, et al. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):547-51.
51. Jaresch S, Komely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1992;74:685-9.
52. Del Monte P, Bernasconi D, Bertolazzi L, Meozzi M, Badaracco B, Torre R, et al. Increased 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH in silent adrenal adenoma: cause or effect? *Clin Endocrinol.* 1995;42:273-7.
53. Debillon E, Velayoudom-Cepheise FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metabol.* 2015;100:4417-24.
54. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:719-25.
55. Young WF Jr, duPlessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses *World J Surg.* 2008;32:856-62.
56. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clin Endocrinol.* 2011;74:438-44.
57. Libe R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barraud G, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:129-38.
58. Fallo F, Pezzi V, Sonino N, Altavilla G, Barzon L. Adrenal incidentaloma in pregnancy: clinical, molecular, and immunohistochemical findings. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:459-63.
59. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin. N Am.* 2015;44(2):381-97.
60. Greenberg M, Moawad A, Wietes BM, Goldberg L, Kaplan E, Greenberg B, et al. Extraadrenal pheochromocytoma: detection during pregnancy using MR imaging radiology. 1986;161:475-76.
61. Sinnott B, Hatipoglu B. Adrenal incidentaloma in pregnancy. *J Postgrad Obs Gynecol.* 2005;25(24):1-5.
62. Gupta SR, Ghayee HK. Vanishing adrenal mass in pregnancy. *AACE Clin Case Rep.* 2020;287(1):72-4.
63. Khochikar MV. Management of urological cancers during pregnancy. *Nat Rev Urol.* 2010;7(4):195-205.
64. Valencia M, Vallejo C. Functional adrenal adenoma in a pregnant woman with a 32 week gestation scheduled for cesarean section. *Rev Col Anest.* 2012;40(3):231-4.
65. Zhang Y, Yuan, Qiu C, Li S, Zhang S, Fang Y. The diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):50.
66. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Ozkan Y, Akcan A, Karahan I, et al. A pregnant woman who underwent laparoscopic adrenalectomy due to Cushing's syndrome. *Case Rep Endocrinol.* 2014;2014:283458.
67. Schenker JG, Chowder L. Pheochromocytoma and pregnancy review of 89 cases. *Obstet Gynecol.* 1971;26:739-41.
68. Hinduja IN, Laliwala DH, Chandalia HB, Chibber PJ, Handa SR, Khubchandani SR. Adrenal mass with pregnancy. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(2):202-4.
69. Mishra VV, Sharma U, Choudhary S, Aggarwal R, Agarwal R, Gandhi K. Pregnancy with adrenal cortical carcinoma. *J South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* 2016;8(1):82-4.
70. Freitas MdaC, Lima LH, Lyra R, Kater CE. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(8):1293-302.