

NEOPLASIE SURRENALICHE CAUSA DI IPERTENSIONE

Franco Grimaldi

S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

Adrenal tumors as a cause of hypertension

Hypertension is one of the main risk factors for cardiovascular diseases, which today are the primary cause of mortality in developed countries. To decrease the mortality and morbidity due to cardiovascular disease, it is necessary to treat hypertension correctly on the basis of an accurate diagnosis. A secondary cause of hypertension must be suspected if it is severe or resistant to treatment, if there is a sudden increase in blood pressure in a patient hitherto well controlled, or if it develops in childhood or in a person under 30 years of age, especially if not obese and without a family history of hypertension. In these instances the frequency of hypertension varies from 1-5% for mild to moderate to 10-20% for severe or refractory hypertension. One of the principal causes of secondary hypertension is related to adrenal gland tumors or dysfunctions such as Cushing's syndrome, primary aldosteronism (Conn's syndrome) and pheochromocytoma. This paper will discuss the clinical presentation and diagnostic tests pertinent to these neoplasms, organ damage assessment, utilization of imaging techniques, and the medical and surgical options.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hyperadrenocorticism,
Primary aldosteronism,
Secondary hypertension,
Pheochromocytoma,
Adrenal tumors

PAROLE CHIAVE:

Iperaldosteronismo,
Ipercortisolismo,
Ipertensione arteriosa secondaria,
Feocromocitoma
Neoplasie surrenaliche

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Franco Grimaldi
S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
A.O. Universitaria "S. Maria della Misericordia"
33100 Udine
e-mail: franco.grimaldi@aliceposta.it

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è il fattore primario di rischio, per patologie cardiovascolari, che attualmente rappresentano la più frequente causa di morte nei Paesi Occidentali.

Per ridurre la morbilità e la mortalità legate all'ipertensione è essenziale un trattamento appropriato, che non può prescindere da un preciso inquadramento diagnostico. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione è "essenziale", ossia non vi è una causa identificabile, ma nel 15% dei casi circa è possibile riconoscere l'esatta causa. Si deve sospettare una causa secondaria dell'ipertensione nell'eventualità di ipertensione severa o refrattaria (PA >140/90 mm/Hg con 3 farmaci a dose piena, incluso diuretico), per improvviso incremento della pressione in un paziente iperteso precedentemente ben controllato, se si manifesta in età pediatrica o prima dei 30 anni, specialmente in pazienti non obesi e senza familiarità per ipertensione. Nelle diverse casistiche la frequenza è molto variabile, con percentuali che oscillano dall'1-5% in presenza di ipertensione lieve-moderata

sino a giungere al 10-20% nel caso di ipertensione severa/refrattaria.

Le neoplasie surrenaliche costituiscono una delle principali cause di ipertensione secondaria endocrina e sono identificate nell'ipercortisolismo (sindrome di Cushing), nell'iperaldosteronismo primitivo (morbo di Conn) e nel Feocromocitoma.

SINDROME DI CUSHING SURRENALICA

La sindrome di Cushing surrenalica ha un'incidenza di 4-5 casi/milione/anno con lieve prevalenza nel sesso femminile. Le forme subcliniche sono le più frequenti: effettuando uno *screening* in pazienti con incidentaloma surrenalico, l'incidenza accertata è del 5-20%.

La causa più frequente è l'adenoma corticosurrenalico cortisolo-secerne, raramente il carcinoma corticosurrenalico cortisolo-secerne o a secrezione mista (glucocorticoidi e/o mineralcorticoidi e/o androgeni), si riscontrano inoltre l'iperplasia micronodulare e l'iperplasia macronodulare ACTH-indipendente (AIMAH).

La sindrome di Cushing si manifesta clinicamente con l'obesità centripeta ed accumulo di grasso in sedi particolari, quali gibbo dorsale e nella regione sovraclavare con la tipica *facies lunaris*. La cute è fragile, con tendenza alle ecchimosi, sono presenti strie cutanee rubrae e difficoltà nella guarigione delle ferite, ipotrofia muscolare e miopatia, acne ed irsutismo, depressione e psicosi, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica o diabete mellito, ipopotassiemia, trombofilia, osteoporosi con aumentato rischio di fratture.

L'ipertensione si manifesta nel 70-90% dei casi e può essere il primo segno di malattia; è sisto-diastolica con frequente perdita del fisiologico calo notturno, essa è una delle principali complicazioni dell'ipercortisolismo. I meccanismi responsabili sono svariati, in modo particolare l'aumento delle resistenze periferiche e l'aumento del volume plasmatico per effetto mineralcorticoide del cortisolo; il danno d'organo è frequente e le complicanze cardiovascolari contribuiscono ad aumentare la morbilità e la mortalità della patologia. La terapia antiipertensiva convenzionale garantisce solo un beneficio parziale.

Criteri Diagnostici: diagnosticare una sindrome di Cushing non è difficile quando il paziente presenta un quadro clinico classico; complesso è riconoscere nelle fasi iniziali un ipercortisolismo o quando si manifesta con una sintomatologia incompleta. Le caratteristiche cliniche dei pazienti possono riflettere non solo l'entità e la durata dell'ipercortisolismo, ma anche la sensibilità individuale al cortisolo ed agli altri steroidi prodotti in eccesso (1).

L'esame di *screening*, nel sospetto di ipertensione secondaria da sindrome di Cushing, è la determinazione del cortisolo dopo l'assunzione di 1 mg notturno di desametasone (test di Nugent); è un test di *screening* semplice, poco dispendioso e fattibile ambulatorialmente. Il *cut-off* tradizionale è 5 µg/dL, di recente è stato prospettato 1.8 µg/dL, più sensibile ma meno specifico (constatato un aumento di falsi positivi). Sussistono degli stati di pseudo-Cushing (depressione ed altri disturbi psichiatrici, obesità severa, alcolismo, condizioni cliniche nelle quali vi è attivazione dell'asse HPA in assenza di una vera sindrome di Cushing) che possono determinare falsi positivi. La positività di questo test (mancata soppressione) rafforza il sospetto clinico di ipercortisolismo ed esige l'esecuzione di altri test diagnostici. Ulteriori valutazioni nello *screening* sono la determinazione del cortisolo libero urinario (CLU) ed il dosaggio del cortisolo serico notturno, determinato alle h 23.00 che costituisce un indice precoce e sensibile di ipercortisolismo poiché indica la perdita del ritmo circadiano attendibile e ripetibile, ma l'indagine è molto dispendiosa poiché richiede l'ospedalizzazione. È consigliato anche il dosaggio del cortisolo salivare notturno, sufficientemente attendibile, anche se possono sussistere dubbi con i si-

stemi per la raccolta della saliva, tuttavia è facilmente ripetibile: questa peculiarità lo rende particolarmente adatto allo *screening* dell'ipercortisolismo.

L'indagine di secondo livello da eseguire, in presenza di una mancata soppressione del cortisolo, dopo test di Nugent, è il test di Liddle I che prevede la somministrazione di 2 mg di desametasone in due giorni; il riscontro di una cortisolemia <1.8 µg/dL o un CLU <10 mg/24/h conferma il sospetto diagnostico (2).

Confermata la presenza di ipercortisolismo, si procederà alla fase della diagnosi differenziale al fine di identificare l'eziologia della sindrome di Cushing: la valutazione ormonale, deve sempre precedere quella radiologica, dal momento che il numero di pazienti con masse surrenaliche non secernenti è elevato e, di conseguenza, possono rappresentare delle "trappole" diagnostiche; in altri termini, l'evidenza di una neoformazione surrenalica non significa una prova sicura dell'ACTH-indipendenza della sindrome di Cushing.

Il dosaggio dell'ACTH plasmatico, nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing, è fondamentale: ACTH indosabile o <10 pg/mL al mattino in presenza di ipercortisolismo indica la presenza di una secrezione autonoma surrenalica (3).

Gli esami strumentali sono la TAC dei surreni con m.d.c, la Scintigrafia surrenalica con iodio colesterolo, di esecuzione complessa, per la difficoltà a reperire il tracciante. La PET FDG-Ct viene consigliata nel dubbio di esistenza di un carcinoma surrenalico, *cut-off* > SUV 3.8. La terapia d'elezione è quella chirurgica tramite via laparoscopica, per lesioni benigne e di dimensioni <7 cm, per quelle maligne è indicata la via "open". La terapia medica si avvale di farmaci che bloccano la steroidogenesi ed il più utilizzato è il Chetoconazolo, con posologia da 600 a 1200 mg/die, farmaco anti micotico con effetti collaterali di nausea e tossicità epatica; il farmaco utilizzato nelle forme maligne è il Mitotane alla posologia di 4-6 g/die.

La terapia medica è utilizzata per preparare il paziente alla chirurgia al fine di normalizzare l'ipercortisolismo e nel caso di persistenza della malattia dopo l'intervento chirurgico.

Concludendo è importante menzionare che la sindrome di Cushing si associa ad una condizione di ipercoagulabilità per cui il paziente dovrà effettuare uno *screening* coagulativo, in particolare del fattore VIII, ed attuare una adeguata preparazione medica.

IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

L'iperaldosteronismo primario è la causa più frequente di ipertensione endocrina, con una frequenza ≥10% negli ipertesi (percentuale oscillante dal 2% nella popolazione con ipertensione di 1° grado, sino al 20% negli

ipertesi con ipertensione severa/refrattaria).

È causato da una secrezione di aldosterone inappropriatamente elevata, alquanto autonoma dal sistema renina-angiotensina e non sopprimibile con carico salino. L'inappropriata secrezione di aldosterone determina danno vascolare, soppressione dell'attività reninica (PRA), ipertensione, sodio-ritenzione ed aumentata escrezione di potassio che, se prolungata e severa, provoca un'ipopotassiemia in passato ritenuta condizione *sine qua non* per la diagnosi, è presente solo in una minoranza di pazienti. L'ipertensione normokaliemica è la manifestazione più frequente della malattia, mentre ipopotassiemia è presente solo nelle forme più gravi.

Le due cause primarie di Iperaldosteronismo Primario (IP) sono:

- adenoma della corticale surrenalica aldosterone-secerne (morbo di Conn);
- iperplasia bilaterale della corticale del surrene (iperaldosteronismo primario idiopatico).

Esistono forme più rare quali:

- il carcinoma surrenalico aldosterone-secerne;
- l'iperaldosteronismo primario familiare di tipo I o iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi (*Glucocorticoid Remediabile Aldosteronism*), che trae origine da una particolare modificazione genetica, per cui l'aldosterone è prodotto nella zona fascicolata, sotto regolazione dell'ACTH, invece che nell'angiotensina;
- l'iperaldosteronismo primario familiare di tipo II.

Presentazione clinica: presenza di una ipertensione arteriosa, soprattutto se di grado II-III, associata a:

- resistenza al trattamento farmacologico (3 farmaci a dose piena);
- ipopotassiemia (non è un requisito essenziale);
- crampi, debolezza e fatica muscolare, parestesie;
- poliuria, nicturia;
- incidentaloma surrenalico;
- familiarità per eventi cardiovascolari giovanili;
- insorgenza, in giovane età, senza familiarità ipertensiva.

Nella diagnosi differenziale si devono escludere: la presenza di una ipertensione a bassa renina a trasmissione genetica (pseudo-iperaldosteronismo familiare) ed i pseudoiperaldosteronismi acquisiti, la sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi (AME) acquisita: liquirizia ed suoi derivati, da carbenoxolone e da contaminanti ambientali. L'anamnesi deve escludere l'assunzione di alimenti, prodotti medicamentosi non convenzionali (articoli d'erboristeria) o mineralcorticoidi esogeni impiegati per la loro azione anti-infiammatoria in preparazioni d'uso topico (spray nasali, pomate).

Il quadro biochimico è rappresentato da un aumento della secrezione di aldosterone non secondario all'attivazione del sistema renina-angiotensina, non sopprimibile con l'espansione del volume circolante o da aumento

dell'apporto di sodio, poco stimolabile con la restrizione idrica. È presente un aumento del rapporto tra livelli plasmatici di aldosterone ed attività reninica.

Diagnosi: lo *screening* viene eseguito con il dosaggio basale dell'aldosterone plasmatico, dall'attività reninica plasmatica (PRA), dalla valutazione della sodiemia, ipotassiemia, sodiuria e dal filtrato glomerulare.

L'esito positivo dello *screening* è rivelato dal rapporto tra aldosterone (ng/dL) ed attività reninica (mg/mL/h) maggiore di 30-50 (ARR) come minimo in due momenti diversi (4.).

La conferma si attesta tramite carico idro-salino rapido (test NaCl), con il test al captopril e quello al fludrocortisone.

Al momento è complesso definire un *gold standard* tra i test indicati, anche se il più utilizzato nella pratica salina, sia il carico salino rapido. Per la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo, gli accertamenti diagnostici biochimici si devono effettuare dopo compensazione di una possibile ipopotassiemia ed avendo assicurato, nei giorni precedenti, un regolare apporto dietetico di sodio dopo *washout*, come minimo 3-6 settimane dalla terapia farmacologica interferente (diuretici, ACE-inibitori, β -bloccanti, clonidina, antagonisti dell'aldosterone, sartani: avvalersi di calcio antagonisti) per controllare i valori pressori.

La conferma effettiva della presenza di un iperaldosteronismo primitivo è data da livelli di aldosterone maggiore di 5-10 ng/dL, dopo test infusione NaCl, o 5-6 ng/dL dopo test con fludrocortisone o ARR maggiore di 30 in seguito a test con captopril o aldosteronuria > di 100-150 μ g/24 h dopo somministrazione protratta di sodio con sodiuria maggiore di 200 mmol/24 h.

Comprovato il sospetto biochimico, la metodica di *imaging* è la TAC ai surreni con m.d.c.; l'indagine RMN non offre vantaggi ed è più onerosa e la scintigrafia surrenalica con iodo-colesterolo è, come già riportato di difficile attuazione.

La diagnosi di adenoma aldosterone-secerne è accertata con una TAC positiva per massa surrenalica e lateralizzazione consensuale dell'ipersecrezione di aldosterone all'Adrenal Venous Sampling (AVS): prelievo selettivo dalle vene surrenali con riscontro di cortisolemia delle vene surrenali maggiore 3-5 volte rispetto alla cortisolemia periferica; rapporto aldosterone/cortisolo nella vena surrenalica omolaterale maggiore 2-5 volte il rapporto nella vena controlaterale. In caso di evidente lesione unilaterale alla TAC, in età inferiore a 40 anni, l'AVS non è essenziale, soprattutto con ARR significative e presentazione clinica più critica (ipopotassiemia e/o ipertensione grave) (5, 6).

In presenza di adenoma surrenalico, la terapia d'elezione è la surrenectomia per via laparoscopica, nell'eventualità di una iperplasia surrenalica, è indicata la terapia medica che si avvale prevalentemente dello

Spironolattone con posologia da 50 a 400 mg/die o del Kanreonato di potassio (7).

FEOCROMOCITOMA

La prevalenza nei pazienti ipertesi è 0.2-0.4%, l'incidenza nella popolazione generale è 2-8 casi/milione/anno con una frequenza maggiore nella 4^a-5^a decade di vita senza differenza rilevante tra i due sessi.

È rappresentato da un tumore neuroendocrino di derivazione, dalla cresta neurale in grado di produrre catecolamine ed è benigno nell'85-90% dei casi.

In base all'origine viene classificato in:

- feocromocitoma surrenalico (80-85% dei casi): origina dalla midollare del surrene;
- feocromocitoma extra-surrenalico o paraganglioma (15-20% dei casi): origina dai gangli associati al sistema nervoso simpatico, localizzati in sede para-aortica/pericavale, a livello addominale o mediastinico, od in corrispondenza della biforcazione dell'iliaca (organo dello Zuckerkandl); più raramente si rileva nel tessuto perineale, nella vescica o nell'uretere.

Può essere presente nel contesto di sindromi ereditarie: MEN 2, Von Hippel Lindau, neurofibromatosi tipo 1 e sindrome del paraganglioma/feocromocitoma.

Normalmente il feocromocitoma produce sia Adrenalina che Noradrenalina, con secrezione maggiore di quest'ultima. La secrezione prevalente od isolata di Adrenalina è rara ed è tipica di forme surrenaliche, principalmente nei casi associati a MEN 2.

Il feocromocitoma associato a sindrome VHL può produrre unicamente Noradrenalina. Estremamente rari sono i casi secernenti dopamina, secrezione sovente associata ad un fenotipo maligno.

L'ipertensione è presente nel 90% dei casi e può presentarsi sia in forma parossistica (30% dei casi), che stabile (60% dei casi). In una percentuale variabile dal 10 al 50% dei casi si delinea un'ipotensione ortostatica, dovuta alla vasocostrizione periferica ed all'ipovolemia associata all'eccesso delle catecolamine; all'ipotensione concorre, ridotta od assente, la risposta adrenergica allo stimolo posturale. Oltre l'ipertensione arteriosa il feocromocitoma si può manifestare con cefalea, cardiopalmo, sudorazione, pallore, nausea, flushing, calo ponderale, astenia, iperglicemia nonché in corso di incidentaloma surrenalico o di sindromi familiari (MEN II, VHL, NF1).

I sintomi tipici delle crisi parossistiche sono legate ad un repentino rilascio delle catecolamine.

Una percentuale variabile dal 5 al 15% delle masse surrenaliche di riscontro occasionale sono i feocromocitomi, ed oltre la metà non causano ipertensione e sono tipici dei paragangliomi del capo-collo, che sono non secernenti.

Gli accertamenti biochimici evidenziano un'aumen-

tata secrezione di catecolamine (epinefrina e/o norepinefrina, talora anche dopamina) e dei loro metaboliti (metanefrine e acido vanilmandelico); da rilevare che valori aumentati di catecolamine si riscontrano spesso in condizioni fisio-patologiche di iperattività del sistema simpatico e per cause iatrogene.

Le metanefrine plasmatiche libere frazionate (metanefrina, normetanefrina) risultano essere il test con maggiore sensibilità, ma con specificità sub-ottimale, sono di difficile attuazione e ancora poco disponibili. Le metanefrine urinarie frazionate (metanefrina, normetanefrina/24 h offrono il migliore rapporto sensibilità/specificità.

L'acido vanilmandelico urinario (VMA) non deve essere utilizzato come test iniziale, poiché poco sensibile (falsi negativi nel 40% dei casi), ha una buona specificità (99% nelle forme familiari). In seguito all'introduzione nella pratica clinica delle metanefrine urinarie, negli ultimi anni, l'impiego delle catecolamine e del VMA si è ridimensionato.

La determinazione della Cromogranina A, co-secreta con le catecolamine, è aumentata nell'80% nei casi di feocromocitoma, tuttavia è meno sensibile e specifica delle metanefrine. Alcuni Autori suggeriscono di associare il dosaggio di cromogranina A alle metanefrine frazionate plasmatiche, al fine di accrescere la specificità dello *screening*. Si può utilizzare il test alla clonidina in pazienti con ipertensione stabile, per valutare la risposta delle catecolamine o metanefrine plasmatiche, si sconsiglia il test di stimolo con glucagone per il rischio di indurre crisi ipertensive (8).

Nella diagnostica del feocromocitoma, il dosaggio delle metanefrine, soprattutto plasmatiche, è più sensibile rispetto a quello delle catecolamine (11).

La diagnosi del feocromocitoma è biochimica e gli esami strumentali sono utili solo per la ricerca della sede dopo la convalida della diagnosi (9).

Il test iniziale dovrebbe includere il dosaggio delle metanefrine plasmatiche libere o urinarie o, se possibile, di entrambe. Al momento non c'è ancora un consenso assoluto se, nella fase di *screening*, il test migliore sia il dosaggio plasmatico o quello urinario (9, 10).

Gli esami strumentali prevedono la TC/RMN addome: in caso di esito negativo, si procede con estensione a collo, torace e pelvi, e la Scintigrafia con ¹²³I-MIBG. Le recenti acquisizioni nelle tecniche di "imaging" hanno notevolmente contribuito all'individuazione ed al conseguente trattamento del feocromocitoma, tuttavia non è sufficiente una sola indagine: è indispensabile abbinare TAC, scintigrafia surrenalica e RMN. Queste tre indagini morfologiche offrono informazioni diverse e spesso complementari. La TAC del surrene ha un'efficace sensibilità nell'identificare masse surrenaliche di almeno 1 cm di diametro; indagine semplice da eseguire, tuttavia non è in grado di distinguere tra un feocromocitoma, un

adenoma corticale ed una metastasi surrenalica (bassa specificità: 50%).

La RMN del surrene assicura un segnale specifico per i tumori della zona midollare. Di fatto, nelle sequenze T2 pesate, gli adenomi del corticosurrene sono isointensi, rispetto al fegato, mentre i tumori della midollare, in ugual modo, le neoplasie maligne del surrene risultano iperintense rispetto al fegato. In alcuni casi può essere utilizzato l'Octreoscan, meno specifico e sensibile della MIBG che offre il vantaggio di fornire informazioni sulla presenza di recettori per la somatostatina; dati complementari, ma realmente vantaggiosi dal punto di vista terapeutico. La FDG-PET può essere di utilità nel sospetto di malignità della lesione, e recentemente sono stati proposti nuovi traccianti (ad es. la ¹⁸F-Fluorodopamina PET).

La terapia di prima scelta è quella chirurgica, la terapia medica è utilizzata in fase preoperatoria impiegando gli alfa-bloccanti (doxazosina) ed associata ai beta-bloccanti (propranololo). Durante l'intervento, l'anestesista deve essere allertato della possibilità di eventuali crisi ipertensive che vanno trattate con nitroprussiato e, in caso di comparsa di ipotensione, con idratazione.

Un accenno conclusivo alla terapia radiometabolica con ¹³¹I-MIBG che è utilizzata in caso di feocromocitoma maligno. Da considerare infine la possibilità, in alcuni casi positivi, alla scintigrafia con Octreotide o alla Pet con Gallio Dotanoc, l'utilizzo della terapia radiorecettoriale con ⁹⁰Y-DOTATOC o con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa è il fattore primario di rischio per le patologie cardiovascolari ed attualmente rappresentano la più frequente causa di morte nei Paesi occidentali.

Per diminuire la morbilità e la mortalità legate all'ipertensione è essenziale un trattamento appropriato, che non può prescindere da un preciso inquadramento diagnostico.

Si deve sospettare una causa secondaria dell'ipertensione, nell'eventualità di ipertensione severa o refrattaria, per un improvviso aumento della pressione in un paziente iperteso precedentemente ben controllato, se si manifesta in età pediatrica o prima dei 30 anni, soprattutto in pazienti non obesi e senza familiarità per ipertensione. Nelle diverse casistiche la frequenza è molto variabile, con percentuali che oscillano dall'1-5% in presenza di ipertensione lieve-moderata sino a giungere al 10-20% nel caso di ipertensione severa/refrattaria.

Le neoplasie surrenaliche costituiscono uno dei motivi primari di ipertensione secondaria endocrina e sono identificate nell'ipercortisolismo (S. di Cushing), l'aldosteronismo primitivo (M. di Conn) e nel Feocromocitoma.

Si illustra la presentazione clinica e l'inquadramento diagnostico biochimico di queste neoplasie, la valutazione del danno sistemico nonché le metodiche di imaging e le opzioni terapeutiche chirurgiche e mediche.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-602.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
3. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, et al. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta* 2008; 388: 5-14.
4. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; 26: 613-21.
5. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366-71.
6. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-35.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266-81.
8. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
9. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
10. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656-66.
11. Algeciras-Schimnic A, Preissner CM, Young WF Jr, Singh RJ, Grebe SK. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 91-5.