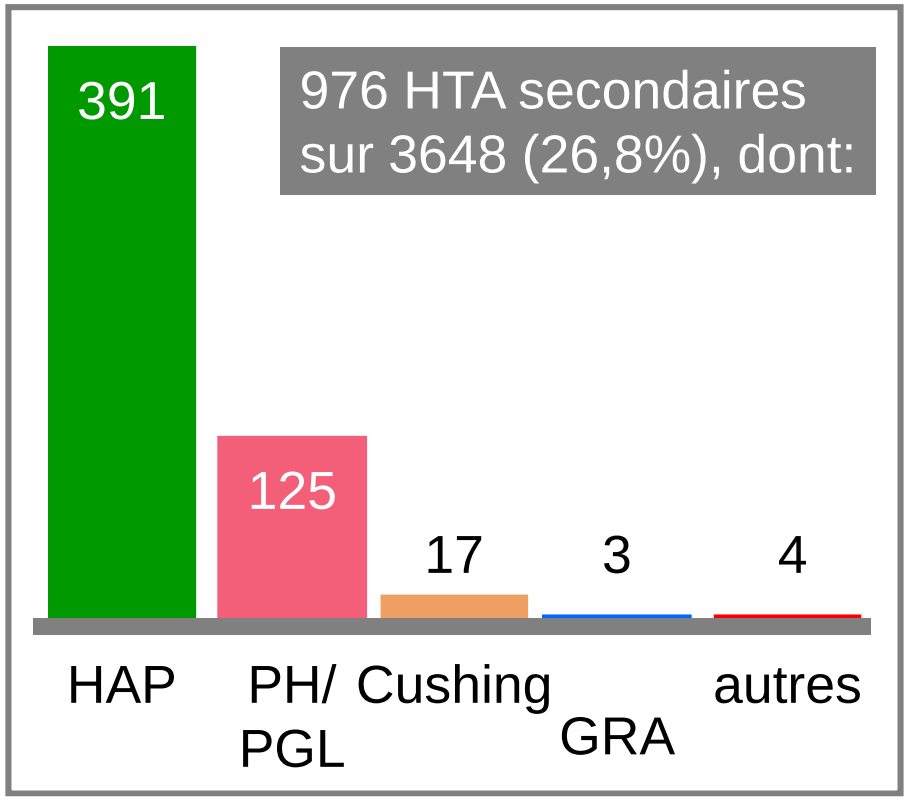
Hyperaldostéronisme Primaire

Laurence Amar, PF Plouin
Unité d'Hypertension Artérielle, HEGP

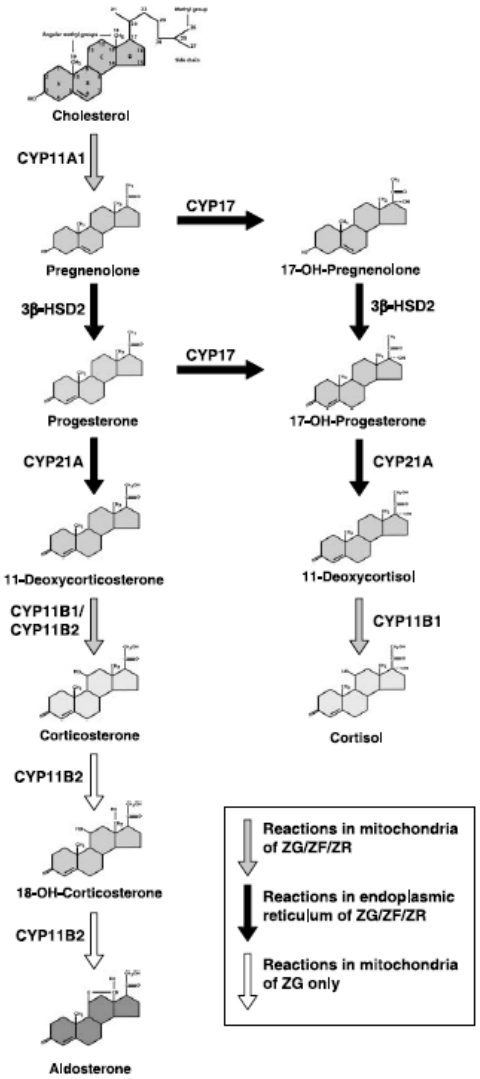
Laurence.amar@egp.aphp.fr

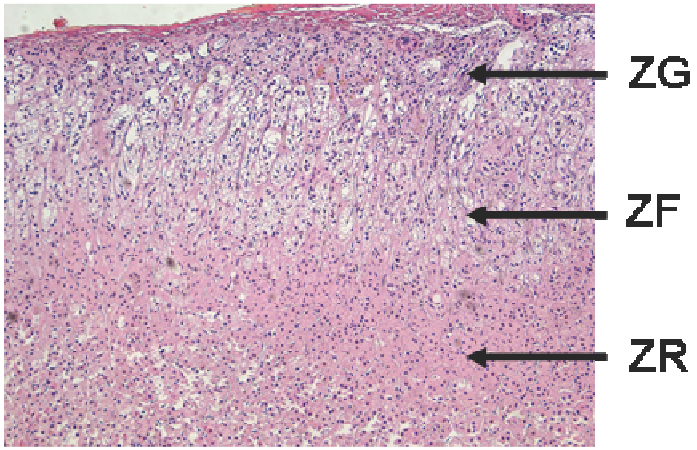
Tumeurs surrénales responsables d'une HTA

- Tumeurs corticales
  - Adénomes de Conn (<2 cm, sécrétion exclusive d'aldo)
  - Cushing ACTH-indépendant, hyperaldostéronismes familiaux, autres hyperminéralocorticismes
  - Carcinomes corticaux
- Phéochromocytomes sporadiques ou familiaux



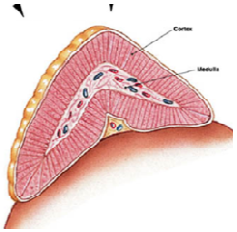
Histology and function of the adrenal cortex

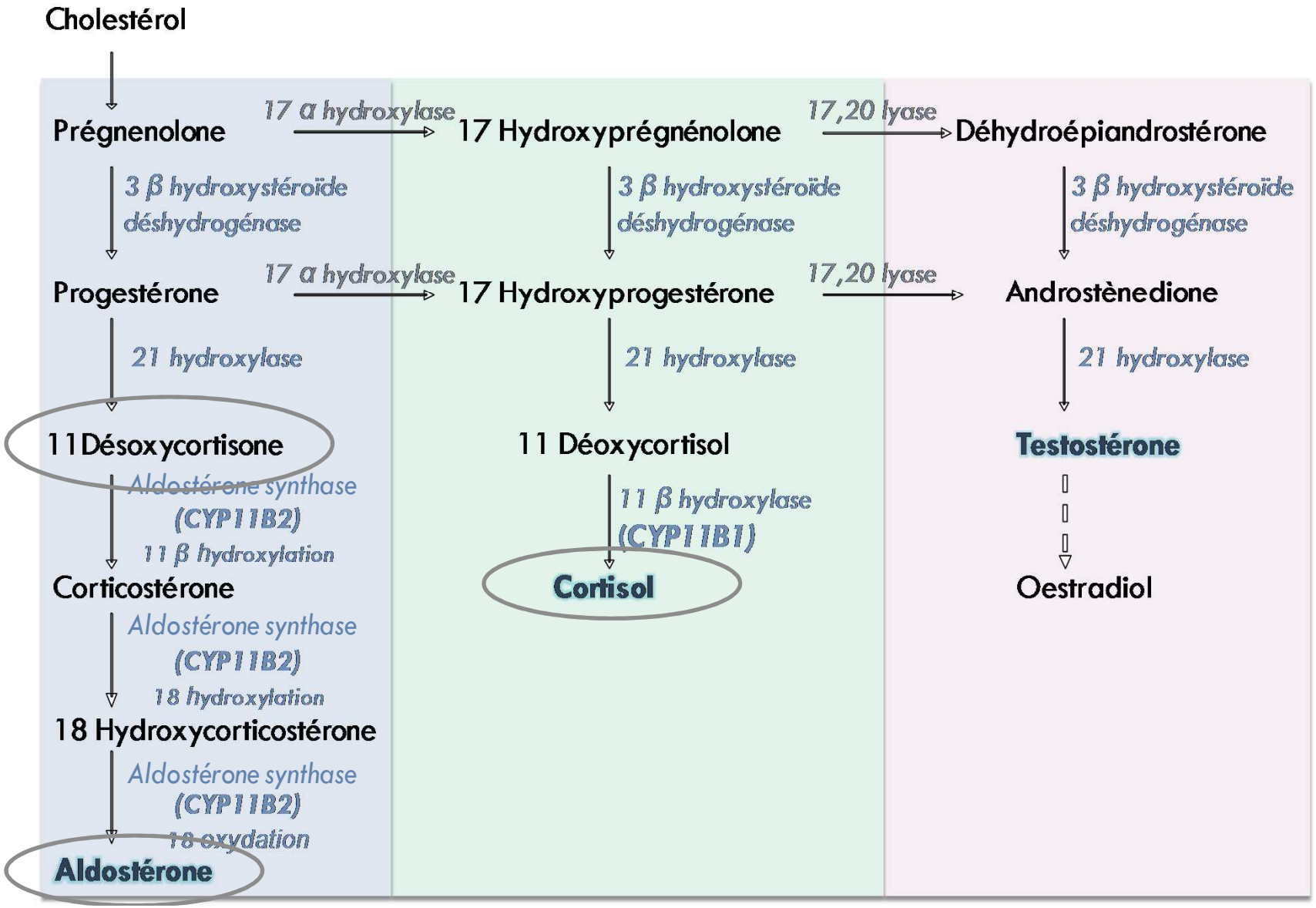




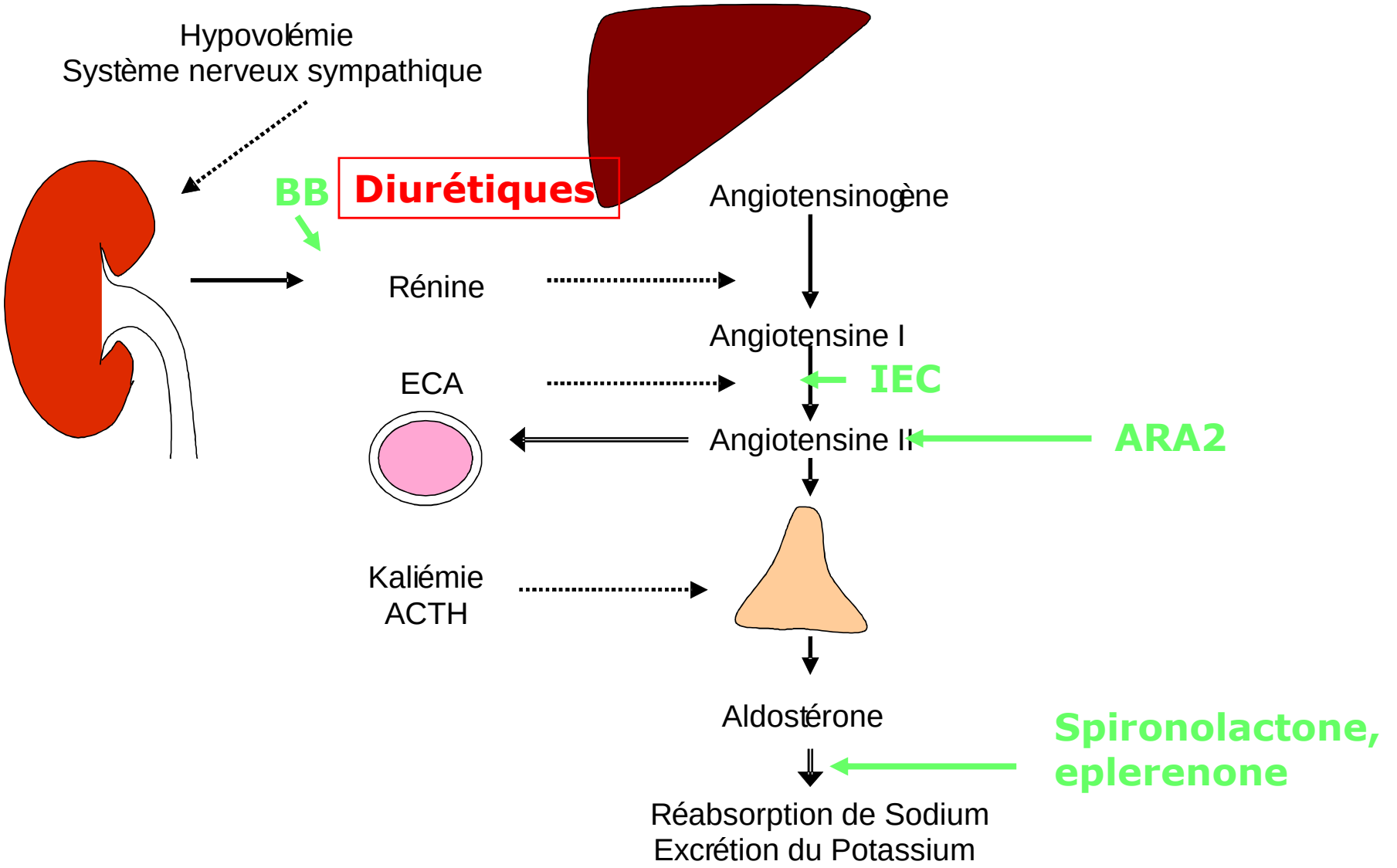
(from Connell and Davies, 2005)

Biosynthèse de l'aldostérone

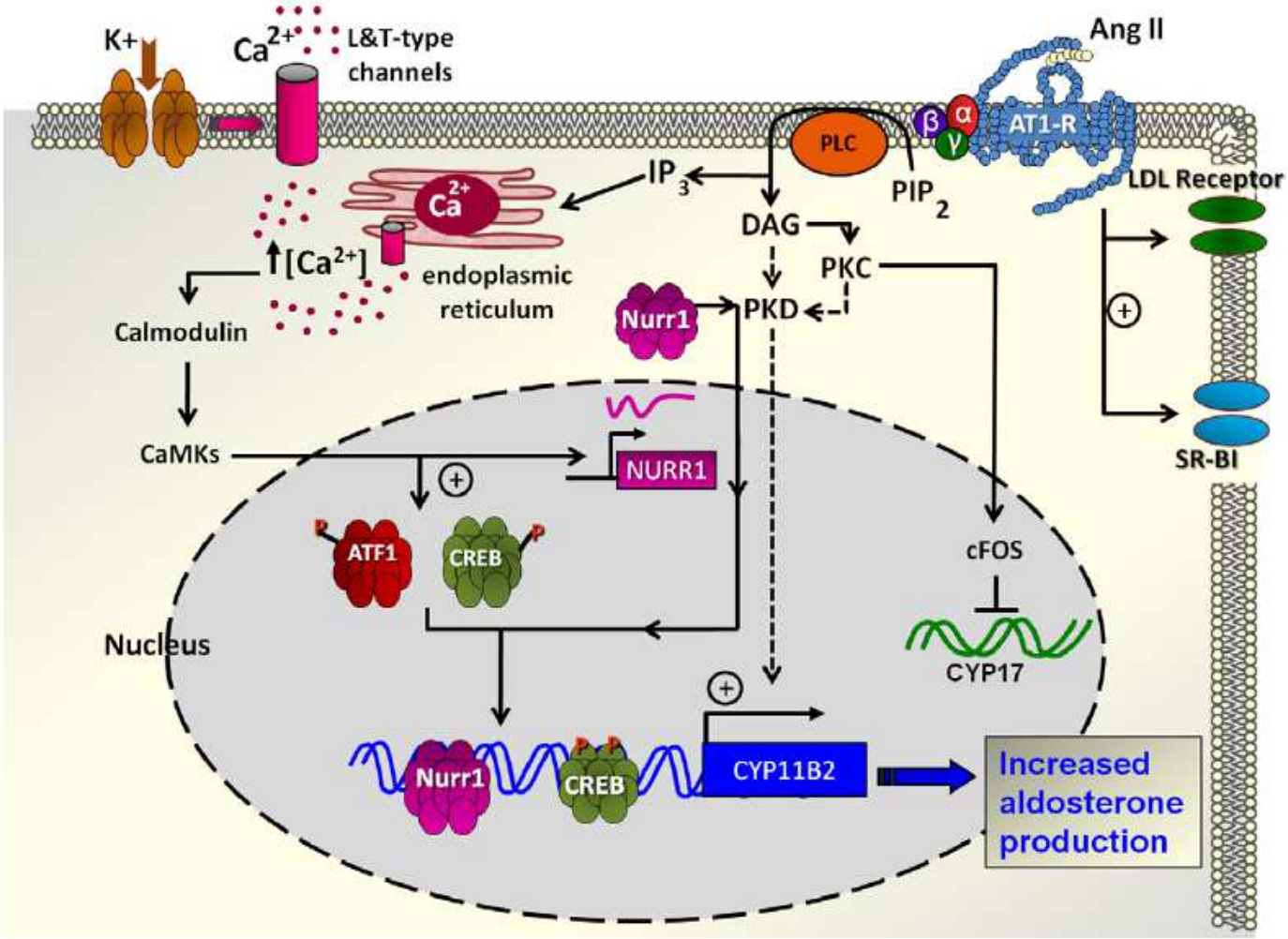




Action des antihypertenseurs



La cellule glomérulée



Conn et l'hyperaldostéronisme primaire (HAP)

1954 HTA, hypokaliémie, excrétion urinaire 'd'un stéroïde retenant le sodium', guérie par l'ablation d'un adénome surrénal

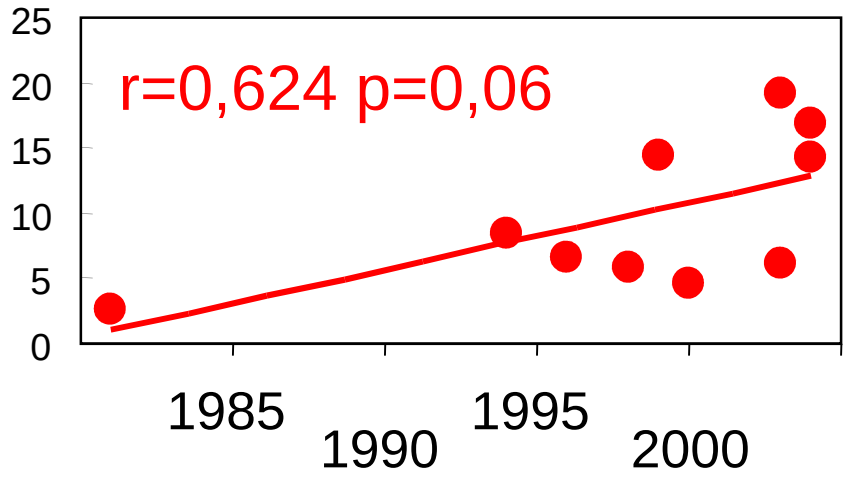
1964 La rénine est supprimée dans l'hyperaldostéronisme primaire

1965 La kaliémie peut être normale

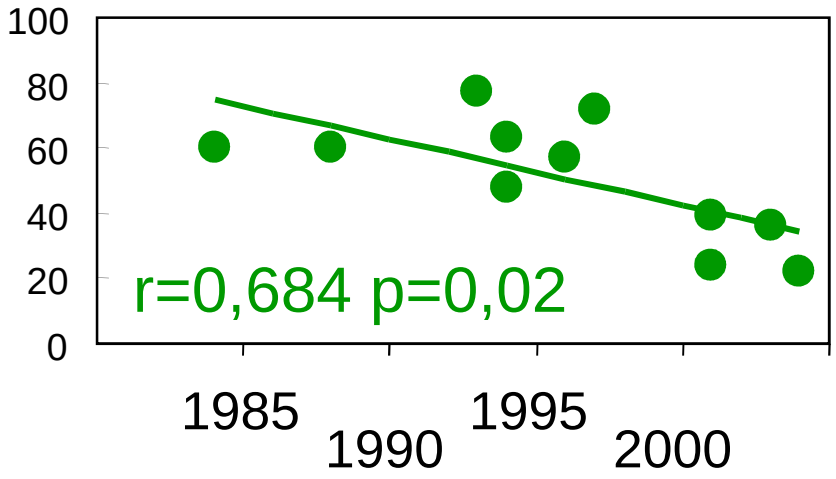
JW Conn, J Lab Clin Med 1955;45:3
JW Conn et al., JAMA 1964;190:213
JW Conn et al., JAMA 1965;193:200

Une prévalence croissante

% HAP, séries avec >100 hypertendus (6980 pts)



% APA dans les séries >50 HAP (1143 pts)

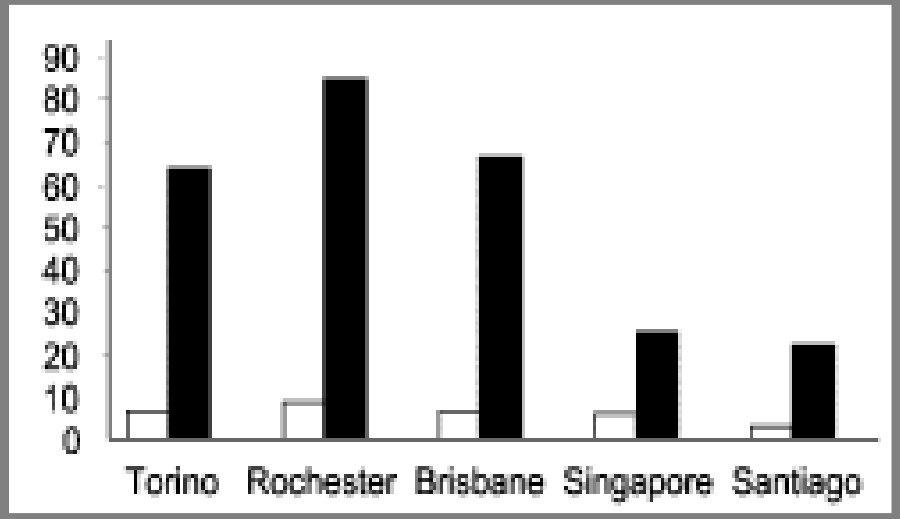


HAP diagnostiqué selon les critères de chaque étude

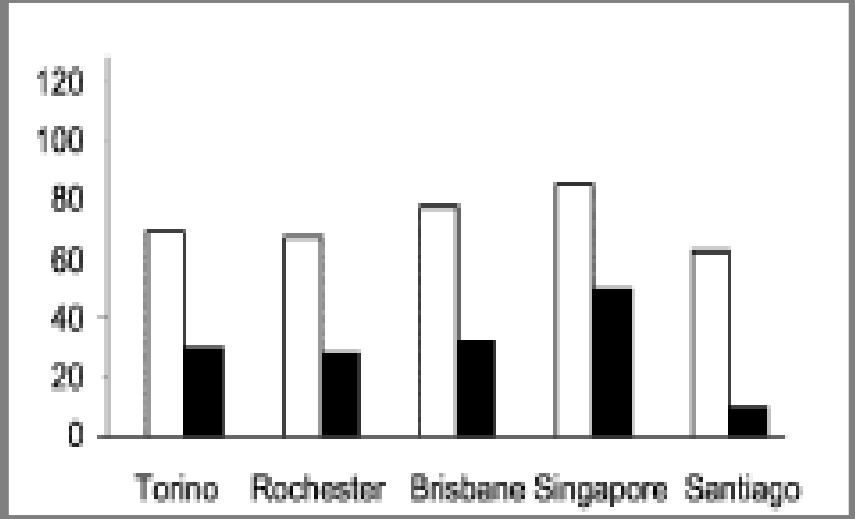
Plouin et al., Nephrol Dial Transplant 2004;19:774 (mis à jour)

Prévalence et rapport aldo/rénine (RAR)

No de cas d'HAP par an



Pourcent avec APA



Avant Après

Introduction du RAR

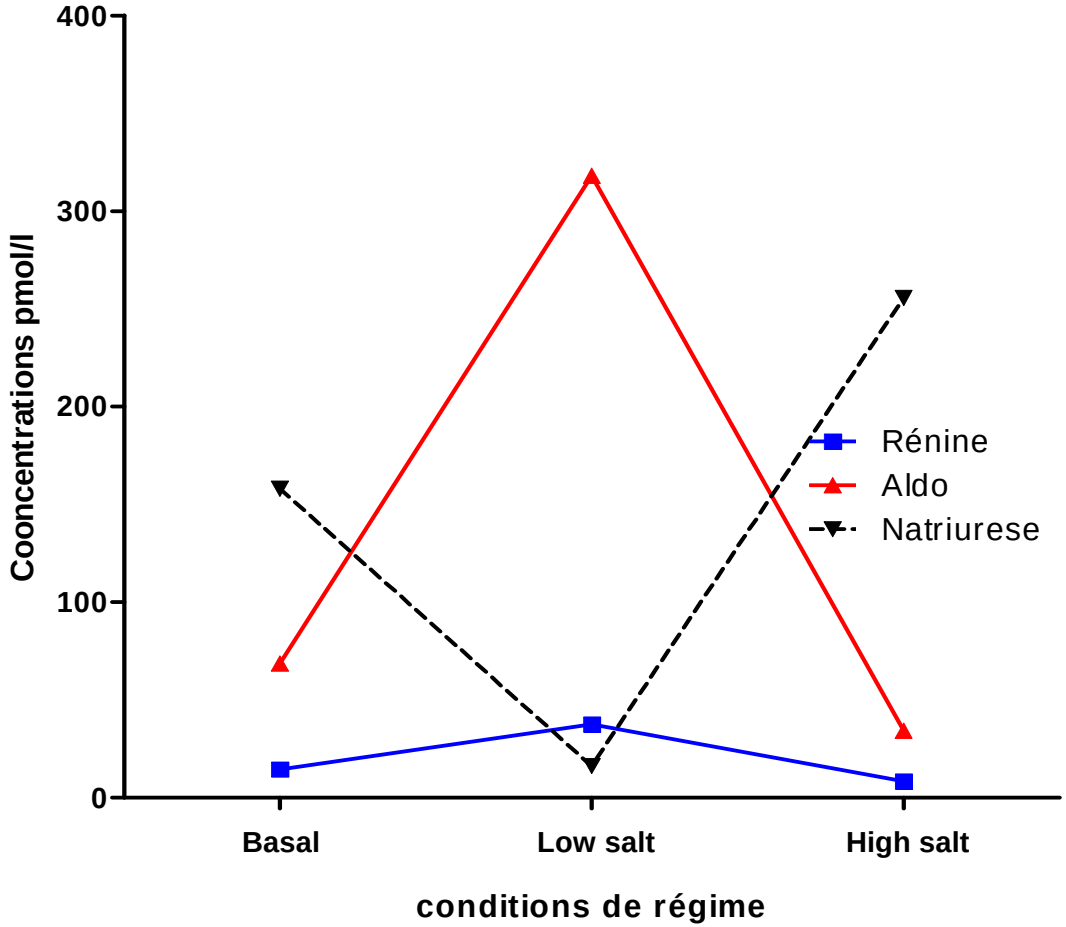
Mulatero et al., J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1045

R1 Un HAP doit être recherché en présence

- HTA sévère : grade 3, PA systolique> ou = 180 mmHg et/ou PA diastolique> ou = 110 mmHg
- d'une HTA résistante
- une hypokaliémie < ou= 3,5 mmol/l, permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique
- chez un patient normokaliémique si celui-ci présente une autre raison de rechercher un HAP
- chez un patient porteur d'une HTA avant l'âge de 30 ans
- d'une HTA ou d'une hypokaliémie et d'une lésion surrénalienne de plus de 10 mm de diamètre, de découverte fortuite : incidentalome surrénalien
- **d'une HTA avec un retentissement sur les organes cibles ou une morbidité cardiovasculaire disproportionnées avec le niveau et la durée d'évolution de l'HTA**.

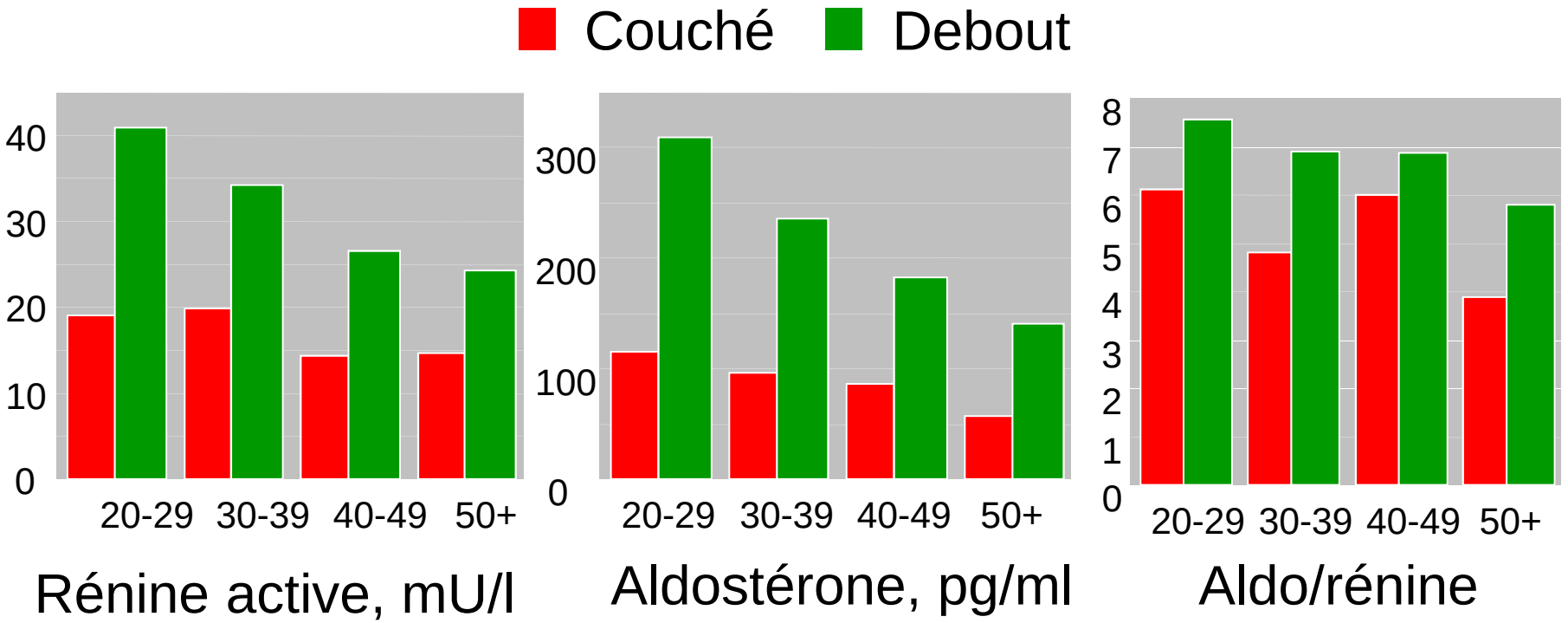
Conditions de volémie

74 volontaires sains. Régime normosodé puis hyposodé pendant 3 semaines puis riche en sel



Pourquoi le RAR?

Prélèvements entre 08 et 10 h, natriurèse 75-150 mmol/j
Pas d'IEC ou d'AAT_1, de diurétique ou de β-bloquant

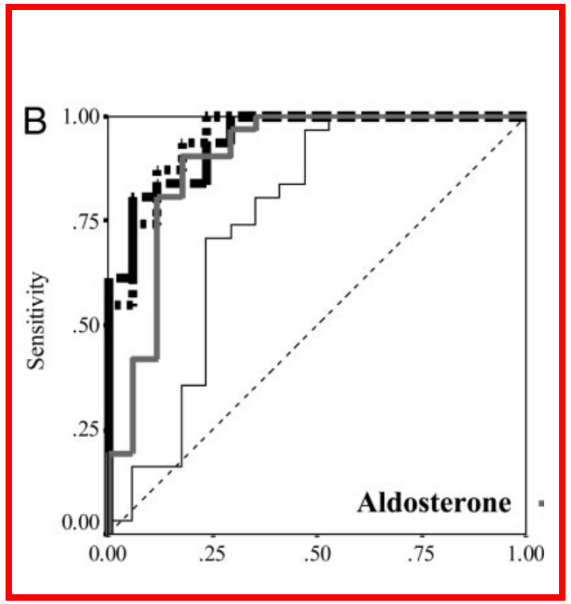


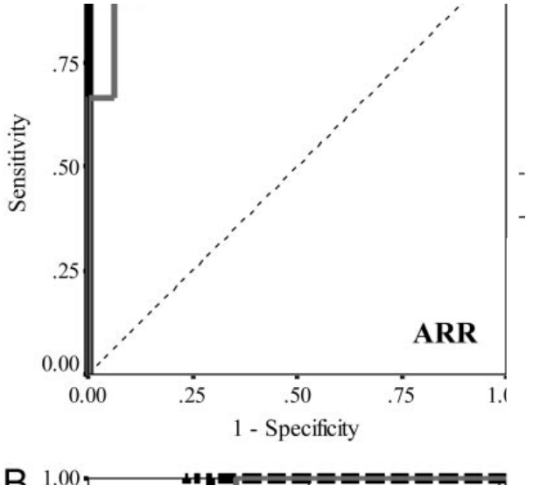
PF Plouin et al., Horm Res 1990;34:138

Le RAPPORT ALDOSTERONE/RENINE

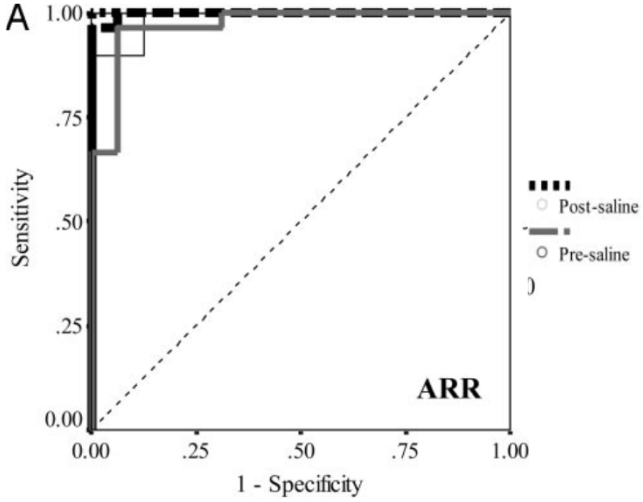
- **Meilleure performance diagnostique** que celle de :
  - la kaliémie
  - l'aldostérone plasmatique seule
  - l'aldostéronurie/24h
  - la rénine
- Moins de variabilités liées aux conditions environnementales

(**posture, apports sodés, kaliémie, horaire, âge,**)
vs l'aldostéronémie ou la rénine seule.





Tiu SC et al, JCEM 2005, 90 (72-78)

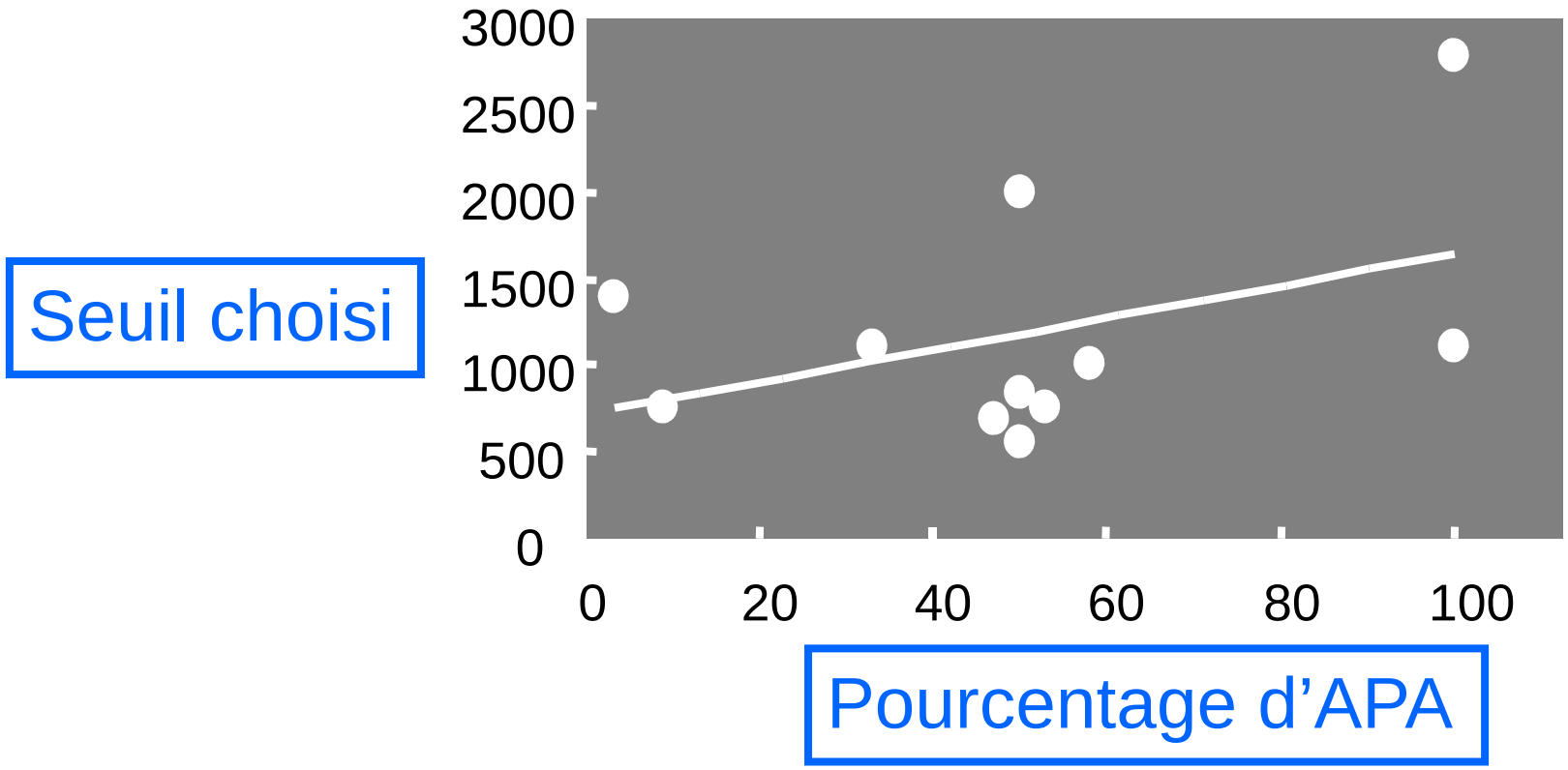


Rossi GP at al, Hypertension 2009, 55 : 83-9
Tanabe A et al, JCEM 2003, 88:2489-94

RAR: un seuil insaisissable

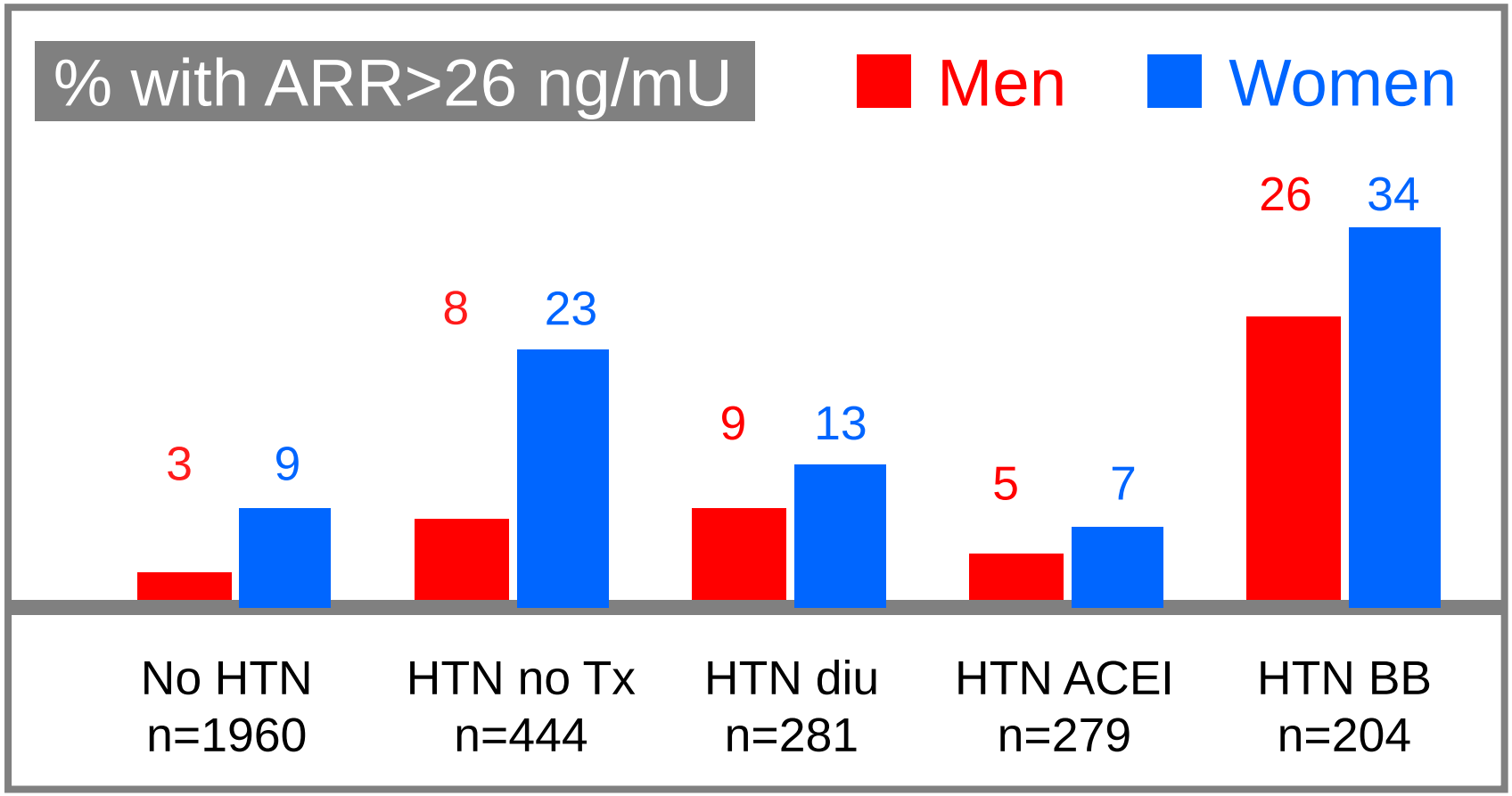
Dans la métaanalyse de 16 études (3136 patients)

Le seuil variait de 200 à 2774 pmol/L per ng/mL.h^{-1}



Montori & Young, Endocrinol Metab Clin N Am 2002;31:619

A high ARR does not suffice to diagnose PA



C Newton-Cheh et al, Framingham HS. Hypertension 2007;49:846

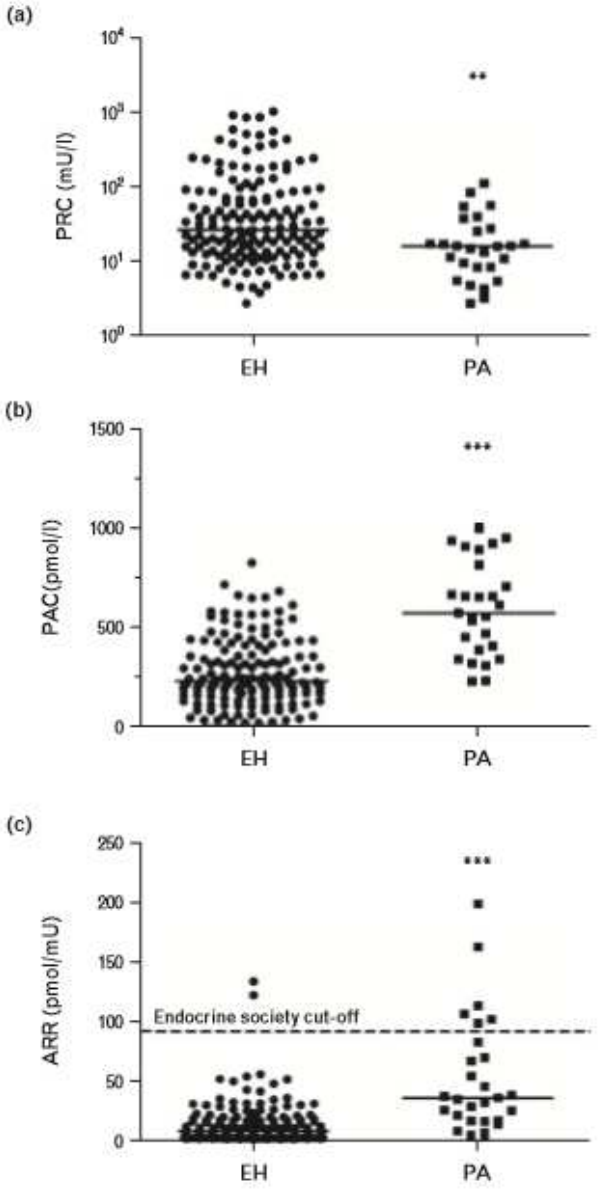
Et finalement, est-ce toujours d'actualité?

- 178 patients 151 EH, et 27 HAP
- Dosages rénine et aldostérone, Gold standard: charge en sel IV
- Se 22,2 %, Spe 98,7%
- Amélioré par le traitement

standardisé, mais Se loin des 95%....

- Reproductibilité du RAR ratio de 1 à 5….

Jansen et al., J. Hypertens 2013, 31



N=178 patients, dont 27 HAP

Traitement	Seuil RAR pmol/mU	SENSIBILITE	SPECIFICITE
RAR Trait non interférent	**40,2**	**89%**	**74%**
RAR Trait* interférent	**15,2**	**89%**	**64%**

*diurétique non épargneurs K, IEC, ARA-II, alphabloquant, inhibiteur calcique
Arrêt BB et épargneurs K depuis 4 semaines

Aucun seuil diagnostic sous traitement n'est consensuel.

Interprétation du rapport à l'appréciation du praticien !

Jansen PM et al, J hypertens 2013

R2. Dépistage HAP

- Chez un patient suspect d'HAP, nous recommandons, au stade de dépistage, de réaliser la mesure du rapport Aldostérone/Rénine (RAR) préférentiellement en conditions standardisées :
- - le matin, plus de 2 heures après le lever
- - en position assise depuis 5 à 15 minutes
- - en régime normosodé (Natriurèse 100 à 200 mmol/24h)
- - en normokaliémie
- - les antihypertenseurs arrêtés (depuis 2 semaines ou 6 semaines pour les antag. du récepteur MC, et les inh. de la rénine)
- à l'exception des inhibiteurs calciques de longue durée d'action et des alpha-bloquants qui peuvent être maintenus
- les oestrogèness arrêtés depuis 6 semaines

Arrêts des médicaments

- 6 semaines avant les dosages
  - Arrêt de la spironolactone et de l'éplérénone
  - Arrêt des inhibiteurs de la rénine
- 15 jours avant:
  - Arrêt des IEC/ARA2
  - Arrêt des diurétiques
  - Arrêt des Bêta bloquants
- Drospirenone
- Antihypertenseurs « neutres »
  - Antihypertenseurs centraux, inhibiteurs calciques non dihydropyridine, alpha bloquants

Correction de la rénine

- Pour éviter de prendre en compte une élévation du RAR liée uniquement à une valeur très basse ou indétectable de la rénine, on affectera :

- une valeur de 5 mU/l à toute valeur de rénine active <5mUI/l
- une valeur de 0,2 ng/ml/h à toute valeur d'activité rénine plasmatique <0,2 ng/ml/h.

Bernini G et al, J Hypertens 2008, 26:981-988

Suggestion

R2.2 (suite)

B- Le RAR sera considéré comme anormal s'il est supérieur au seuil de :

64 (aldostérone plasm. en pmol/l et rénine active en mU/L)
23 (aldostérone plasm. en pg/ml et rénine active en pg/ml)

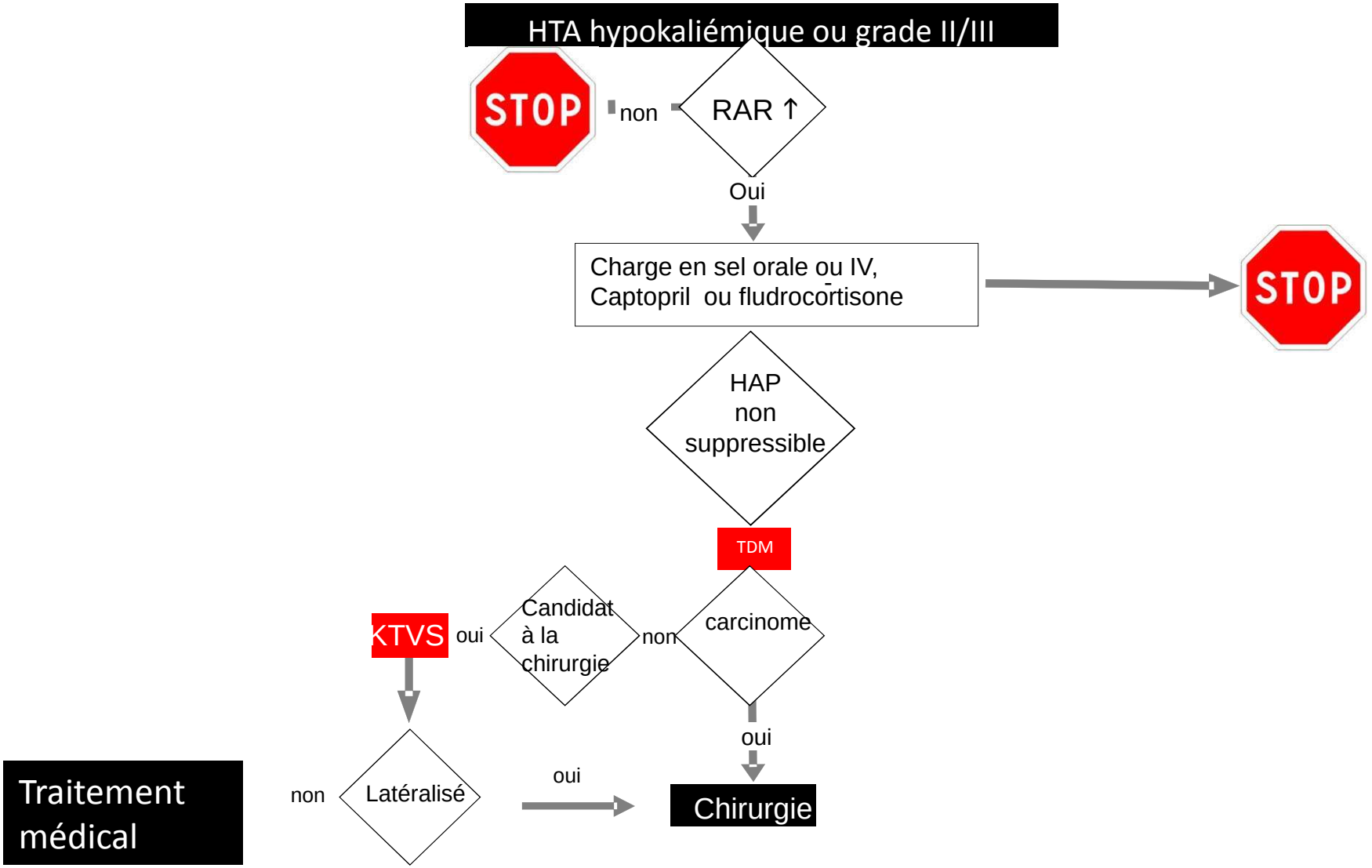
300 (aldostérone plasm. en pg/ml et ARP en ng/ml/h)
750 (aldostérone plasm. en pmol/L et ARP en ng/ml/h)
60 (aldostérone plasm. en pmol/l et ARP en pmol/l/mn)

Le facteur de conversion pour l'aldostérone est : 1 pmol/l = 1 pg/ml x 2,77
Le facteur de conversion pour la rénine active est: 1 mUI/L = 1 pg/ml x 1
Attention : le facteur de conversion pour la rénine active peut être :
1 mUI/L = 1 pg/ml x 1,6 à 1,8 (trousse de dosage)
Le facteur de conversion pour l'ARP est : 1 ng/ml/h = 12,8 x pmol/l/min

Niveau de preuve: ++

Démarche diagnostique dans l'HAP

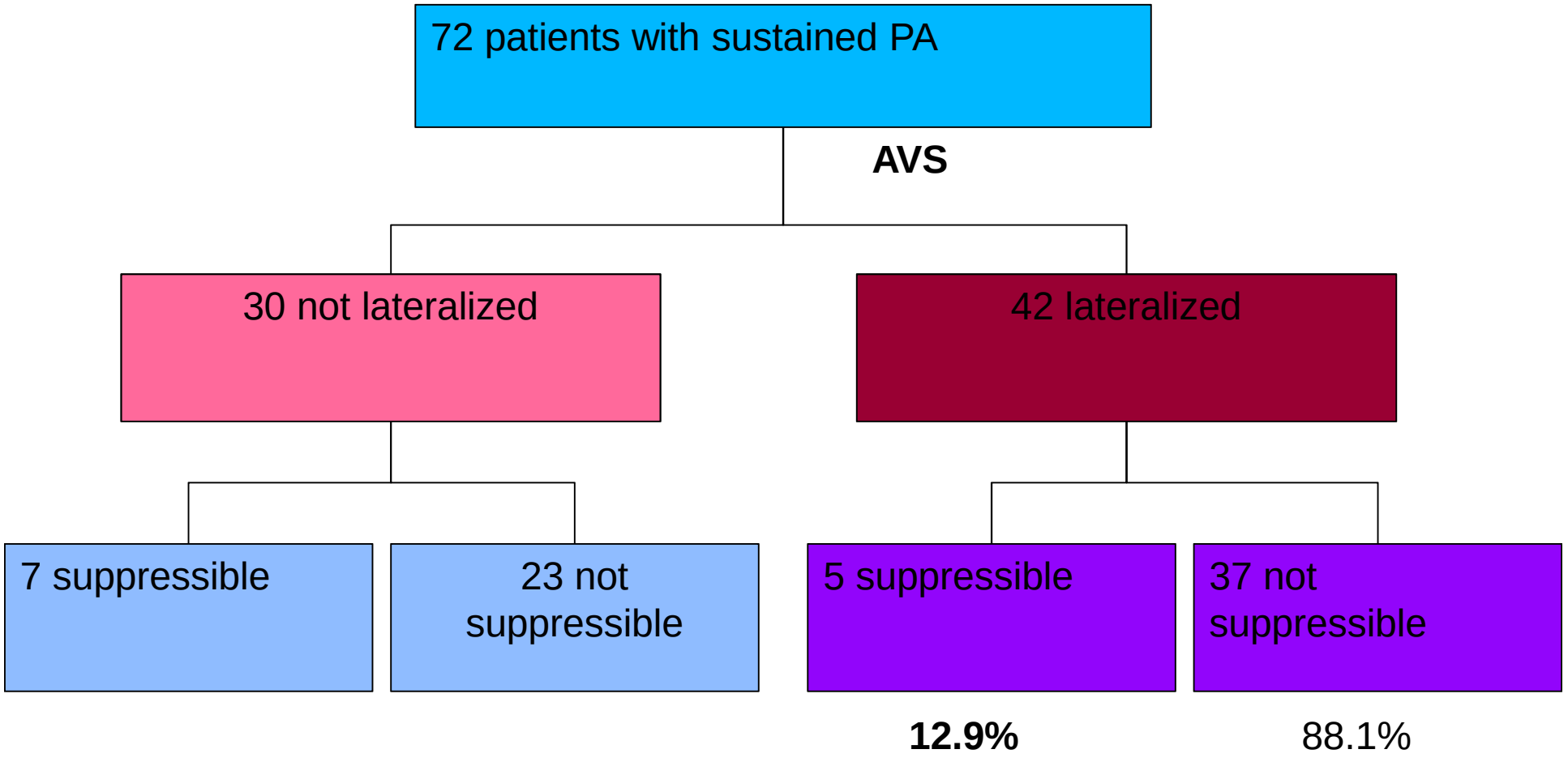
D'après Funder, JCEM, 2008.



Existe-t-il des HAP freinables?

- Il y a des adénomes dont l'hypersécrétion est freinable ('renin-responsive' ou 'angiotensin-responsive' APA)[1-3]
- La définition de l'Endocrine Society clinical practice guideline exclut du diagnostic d'HAP et des indications d'imagerie ou de cathétérisme veineux
  - La majorité des hyperplasies
  - Une minorité d'APA

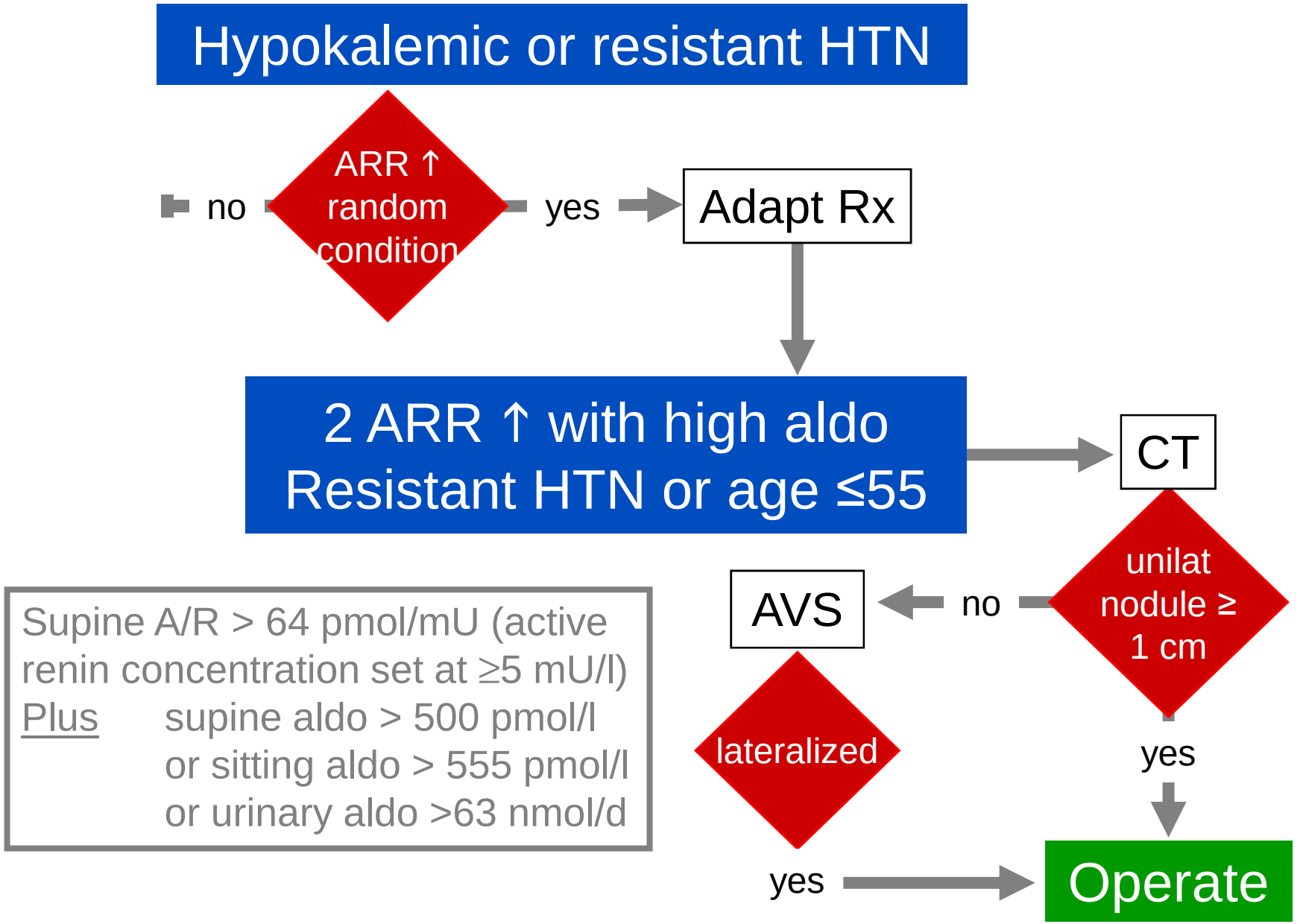
[1] RD Gordon et al., J Hypertens Suppl. 1987;5:S103
[2] I Irony et al., Am J Hypertens 1990;3:576
[3] M Stowasser et al., Clin Exp Pharmacol Physiol 1994;21:319
[4] JW Funder et al., J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266



- Threshold set at 138pmol/l (5pg/ml) for SIT

Confirmation de l'HAP

- Lorsque le RAR, mesuré en conditions optimisées est élevé mais que l'aldostérone plasmatique est, à deux reprises, en-dessous de 240 pmol/L (90 pg/ml), le diagnostic d'HAP peut être exclu, sans réaliser de tests dynamiques
- Lorsque le RAR est élevé et que l'aldostérone plasmatique est, à deux reprises, au dessus du seuil de 1.5 fois la limite supérieure de la normale, le diagnostic d'HAP peut être affirmé, sans réaliser de tests dynamiques.
- Lorsque le RAR est élevé, et à deux reprises : 240 pmol/L (90 pg/ml) < aldostérone plasmatique < 1.5 x lim. sup N , le diagnostic d'HAP ne peut être affirmé ou infirmé. Il est alors suggéré de réaliser un test dynamique de confirmation, la charge sodée intraveineuse constituant le meilleur compromis entre performances et contraintes.



E Letavernier et al., J Hypertens 2008;26:1816

Les sous-types d'HAP

"Primaires"[1]

Adénome de Conn

Hyperplasie primitive

Carcinome surrénal

"Secondaires"[1]

Hyperplasie bilatérale

FH1: Glucocorticoid-Responsive Aldosteronism (et FH2?)

Formes curables[2]

Adénome de Conn classique

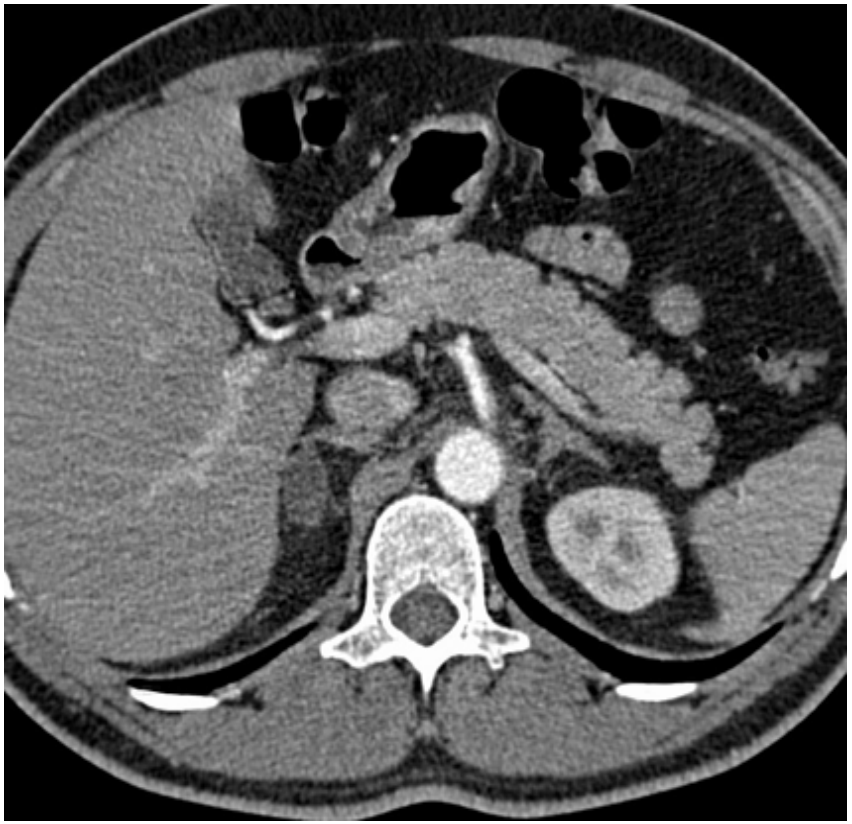
Adénome de Conn rénine dépendant

Hyperplasie primitive

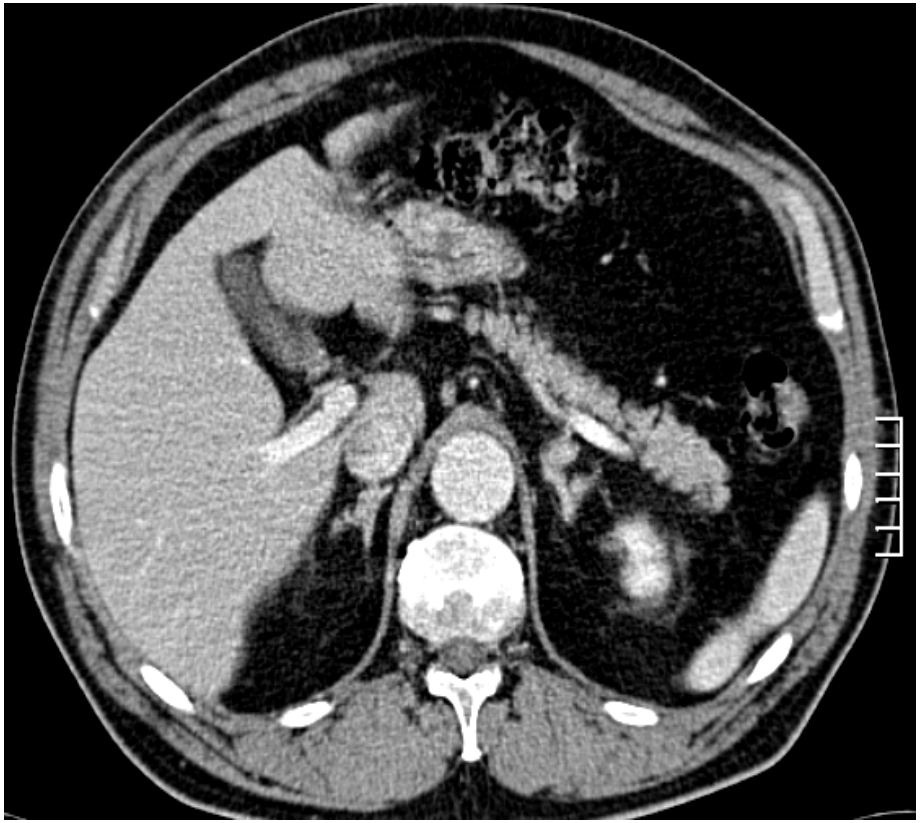
[1] Ed. Biglieri, Hypertension 1991;17:251

[2] Irony, Am J Hypertens 1990;3:576

HAP avec ou sans tumeur



Adénome produisant de l’aldostérone

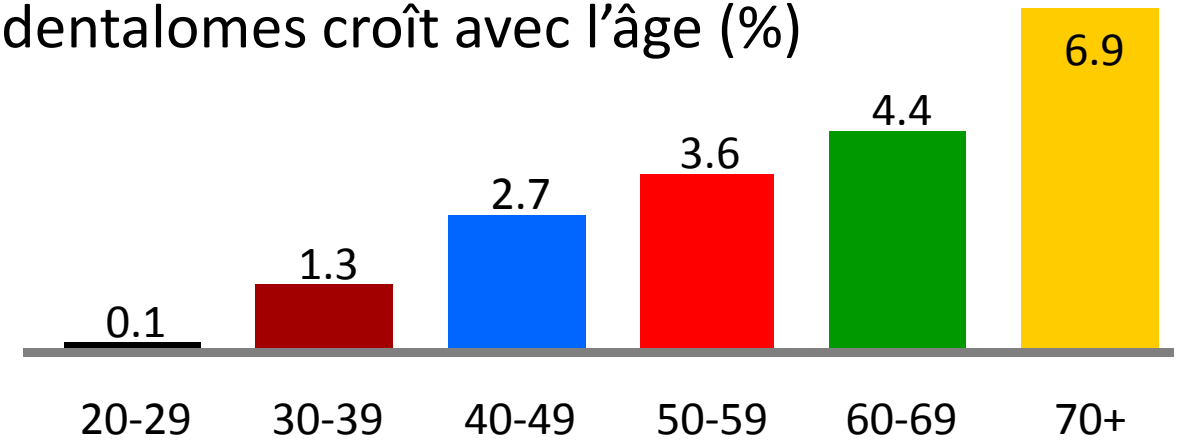


Hyperplasie idiopathique

Justifications du CVS

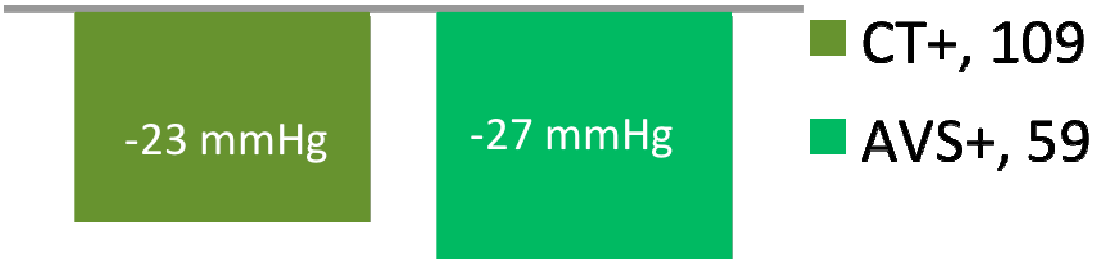
La fréquence des incidentalomes croît avec l'âge (%)

Kloos RT et al, Endocrine Rev 1995;16:460



1/3 des répondeurs à la chirurgie n'ont pas d'adénome solitaire

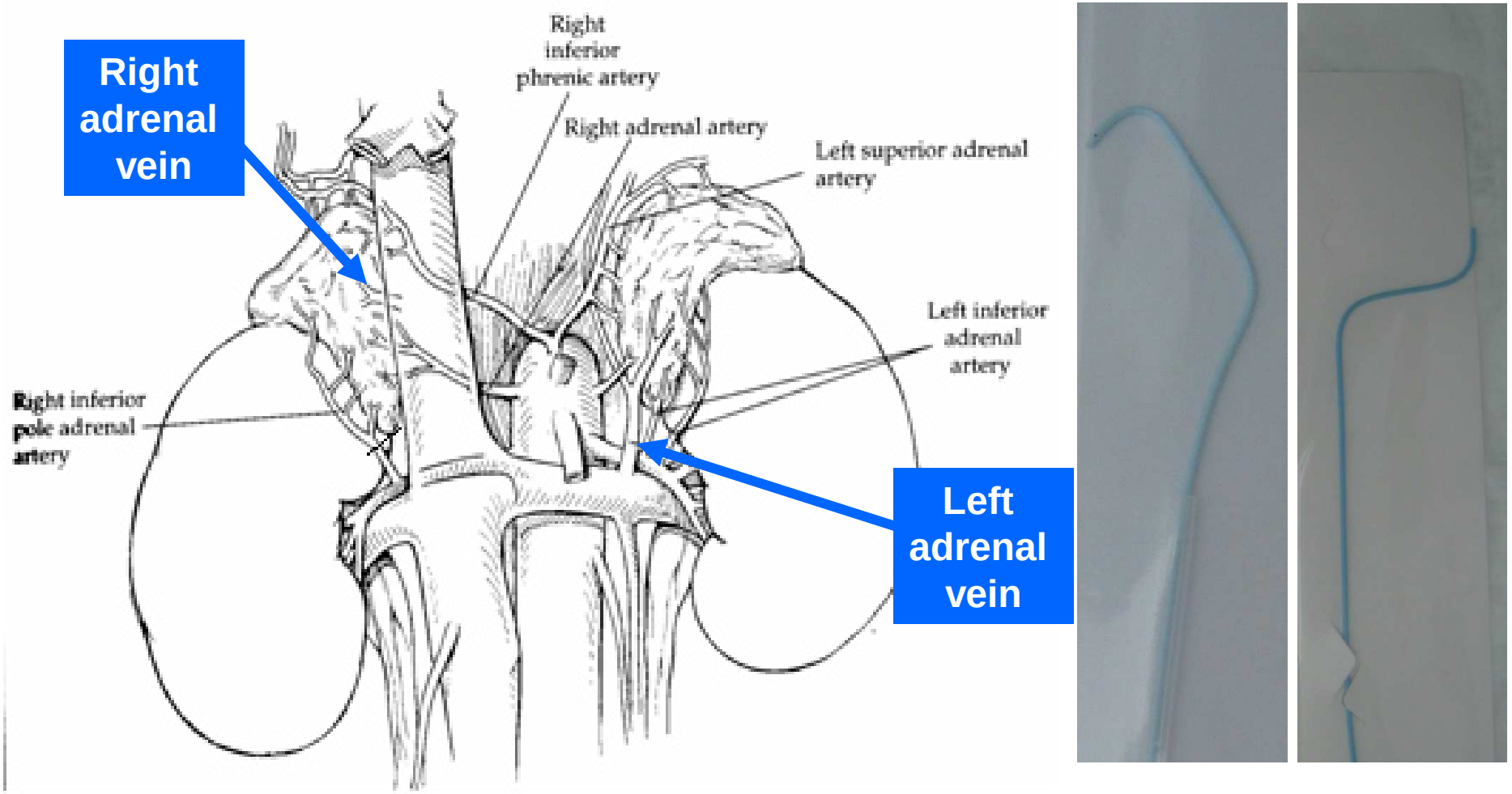
Letavernier E et al, J Hypertens 2008;26:1816



Se limiter au TDM/IRM amènerait à une chirurgie inutile dans 18.5 % des cas et à son exclusion injustifiée dans 19.1 % des cas

Kempers MJE et al, Ann Intern Med 2009;151:329 (métaanalyse de 38 études)

Adrenal vein cannulation is complex



Rates of failure and complications

Author, date	n	Failure %	Complic. %
Magill, 2001	49	22	-
Young, 2004	203	4.4	2.5
Daunt, 2005	792	3.4	0.2
Rossi, 2007	151	5.3	0.7
Mulatero, 2008	71	16.9	2.8
Auchus, 2009	30	3.0	-
This center	234	7.0	0.4

Proposed lateralization thresholds

	Adrenal vein to IVC cortisol ratio	Dominant to non-dominant A/C ratio
Without ACTH		
Rossi, 2008	1.1	2
Stowasser, 2004	2/3	2
Zarnegar, 2008	>1	4/5
Letavernier, 2008	2	5
Mulatero, 2008	2	4
With ACTH stimulation		
Espiner, 2003	2	4
Murashima, 2008	10	4
Young, 2004	5	4
Auchus, 2009	3	4

Apport du cathéterisme veineux surrénal (CVS)

Objectifs

- Comparer le résultat tensionnel de la chirurgie chez les patients avec ou sans adénome typique au scanner
- Analyser les paramètres hormonaux et non-hormonaux qui lui sont associés

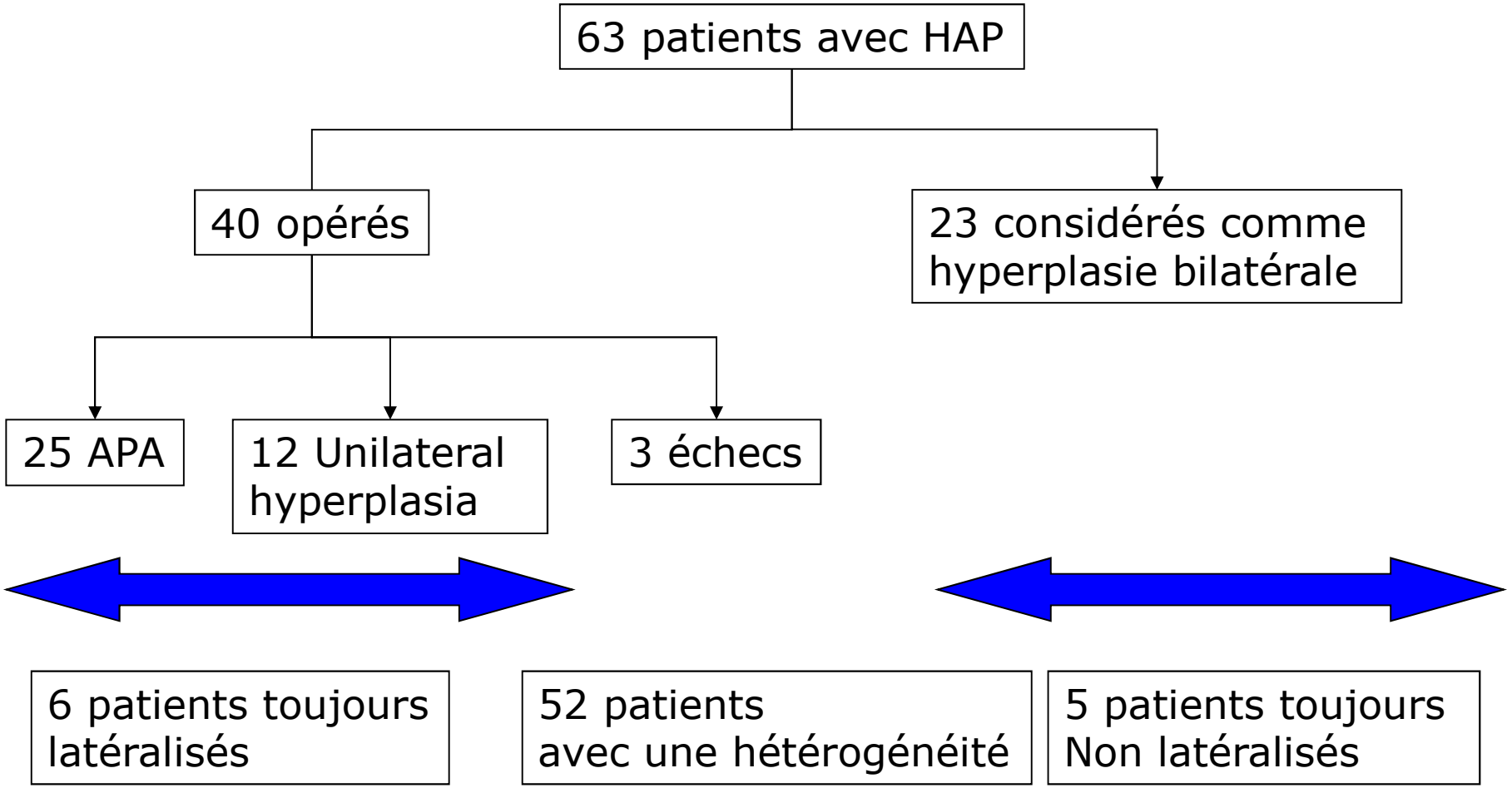
168 patients opérés (1993-2004)

TDM+ 109 ayant un nodule unilatéral ≥10 mm

CVS+ 59 sans nodule unilatéral, mais avec un rapport aldo/cortisol ≥ 5 fois + élevé du côté dominant

E Letavernier et al., J Hypertens 2008;26:1816

Variabilité de l'interprétation du KTVS



Kline, Int Urol Nephrol, 2008;40:1035

Quand peut-on s'en passer ?

Un âge de moins de 40 ans pourrait être un substitut

American Association of Clinical Endocrinologists and AA of Endocrine Surgeons medical guidelines, Endocr Pract 2009;15(suppl 1):1

Author	No	Lateral. criteria	Solitary nodule	Lateralized
Mulatero 2008	70	LI≥4	5 aged ≤40	5/5
Lau 2012	43	LI≥4/cure of PA	14 (age?)	14/14
Küpers 2012	87	LI≥4	9 aged ≤40	9/9

En cas d'HAP avéré, un CVS est nécessaire à la décision chirurgicale. Les exceptions sont:

- les patients <40 ans ayant un adénome solitaire
- les patients suspects de carcinome corticosurrénal
- les patients ayant un FH-I ou FH-III documenté

Rossi et al, Hypertension 2014 (accepted)

R 4.3. *Nous recommandons* de ne pas faire de CVS chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie

Niveau de preuve: +

R 4.4. *Nous suggérons* de ne pas faire de CVS chez les candidats à la chirurgie <40 ans qui ont une image typique d'adénome unilatéral

Niveau de preuve: ++

R 4.5. *Nous recommandons* de faire un CVS chez les candidats à la chirurgie de plus de 40 ans quel que soit le résultat de l'imagerie en coupes

Niveau de preuve: ++

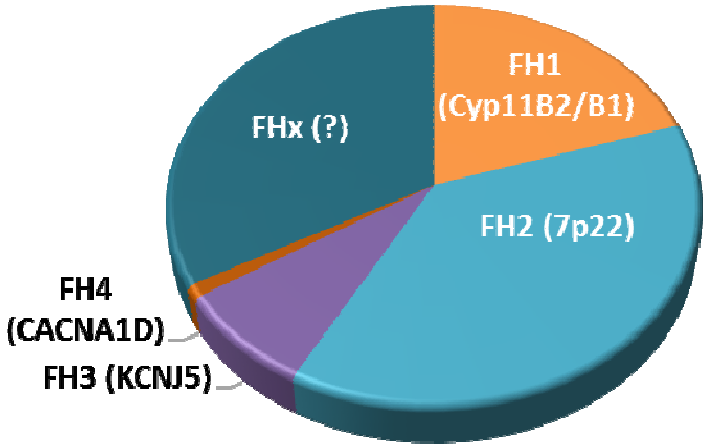
Pour décider ou non d'opérer

R 4.6. *Nous suggérons* de pratiquer un cathétérisme simultané des deux veines surrénales, sans stimulation par l'ACTH, avec un seuil de sélectivité ≥2 et un seuil de latéralisation ≥4

Niveau de preuve: ++

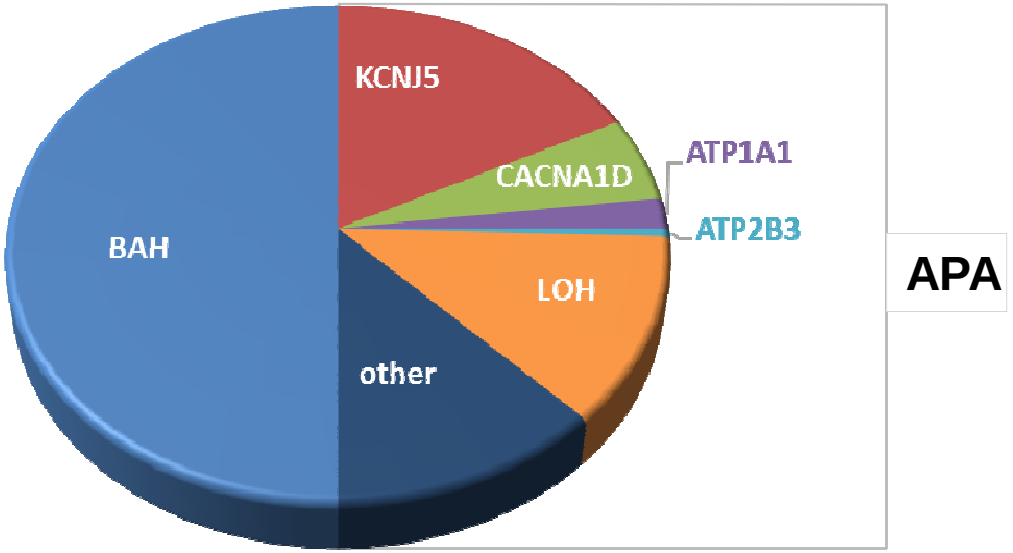
Les bases génétiques de l'HAP

Formes familiales d'HAP
(1-10% des cas)



Mutations constitutionnelles

Hyperaldostéronisme sporadique
(>90% des cas)



Mutations somatiques dans les adénomes de Conn

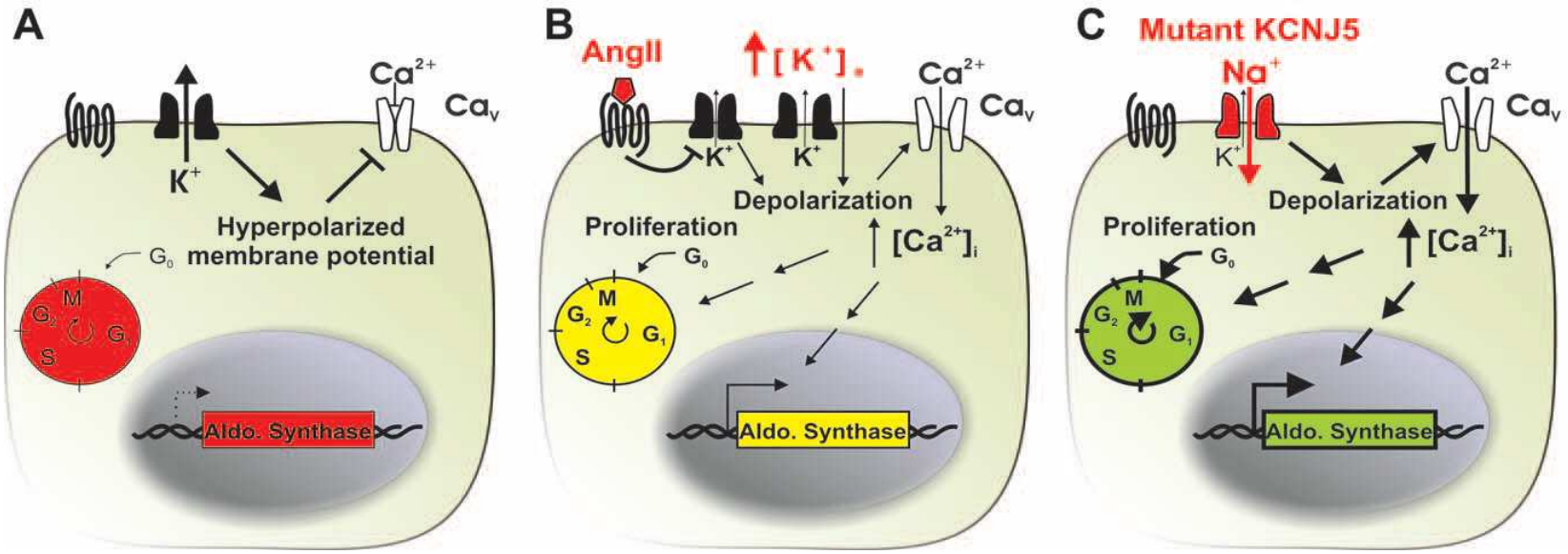
Adapted from Zennaro & Jeunemaitre,
Circ Res 2011.108/1417

PARIS DESCARTES

HEGP

Instituts thématiques Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

Rôle des canaux KCNJ5



Recherche de forme familiale

- **R 7.1: nous suggérons de rechercher une cause génétique d'HAP chez :**
  - **un sujet jeune (≤30 ans)**
  - **avec une histoire familiale d'HAP**
  - **et/ou une histoire familiale d'HTA avant 30 ans**
  - **et/ou ATCD familial (parents, frères-sœurs, enfants)**
  - **d'AVC hémorragique avant 50 ans.**

Pathogenesis of PA – genetics of aldosterone production and familial forms of PA

- Heritability of ARR and aldosterone levels *(Imrie et al, JCEM 2006; Newton-Cheh et al, Hypertension 2007;)*

- Influence of Cyp11B1 and Cyp11B2 locus *(Davies et at, Mol Cell Endocrinol 2009)*

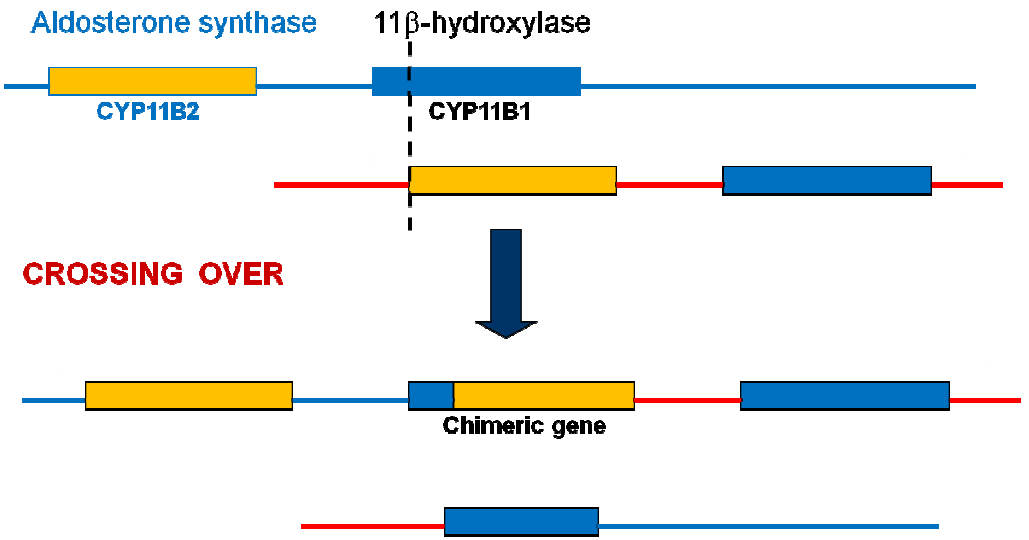
- 4 familial forms of PA *(Lifton et al, Nature 1992; Pascoe et al, PNAS 1992; Lafferty J Med Genet 2000), Geller et al, JCEM 2008; Choi et al, Science 2011):*
  - **FH1 (glucocorticoid remediable aldosteronism, dexamethasone suppressible aldosteronism, chimeric Cyp11B2/B1 gene)**
  - **FH2 (locus on 7p22),**
  - **FH3 (KCNJ5 mutations)**
  - **FH4 (CACNA1D mutations)**

FH1 (glucocorticoid remediable aldosteronism, dexamethasone suppressible aldosteronism)

Phenotype

- early and severe HT
- tendency to hypokalemia
- low renin, high aldosterone levels
- presence of urinary hybrid steroids
  : 18-hydroxycortisol and 18-oxocortisol
- aldosterone decrease with dexamethasone

Genotype



FH-2 is indistinguishable from sporadic PA

Features
Autosomal dominant inheritance, FH-1 negative test
No particular phenotype compared to sporadic PA

Diagnostic criteria FH2

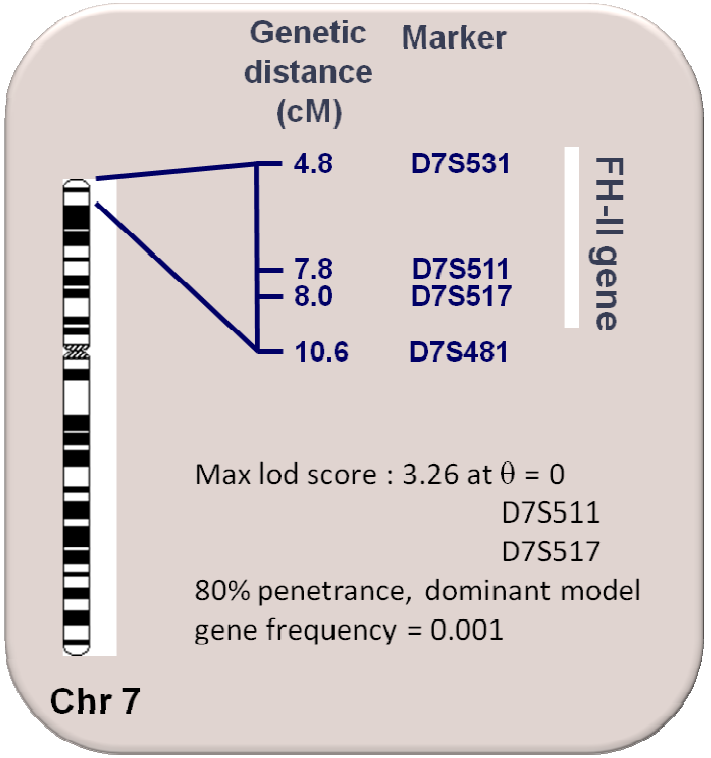
a. Primary aldo
ARR >30 (ng/100ml / ng/ml/h)
negative fludrocortisone test

b. >= 2 affected members within a family

Heterogeneity within a family

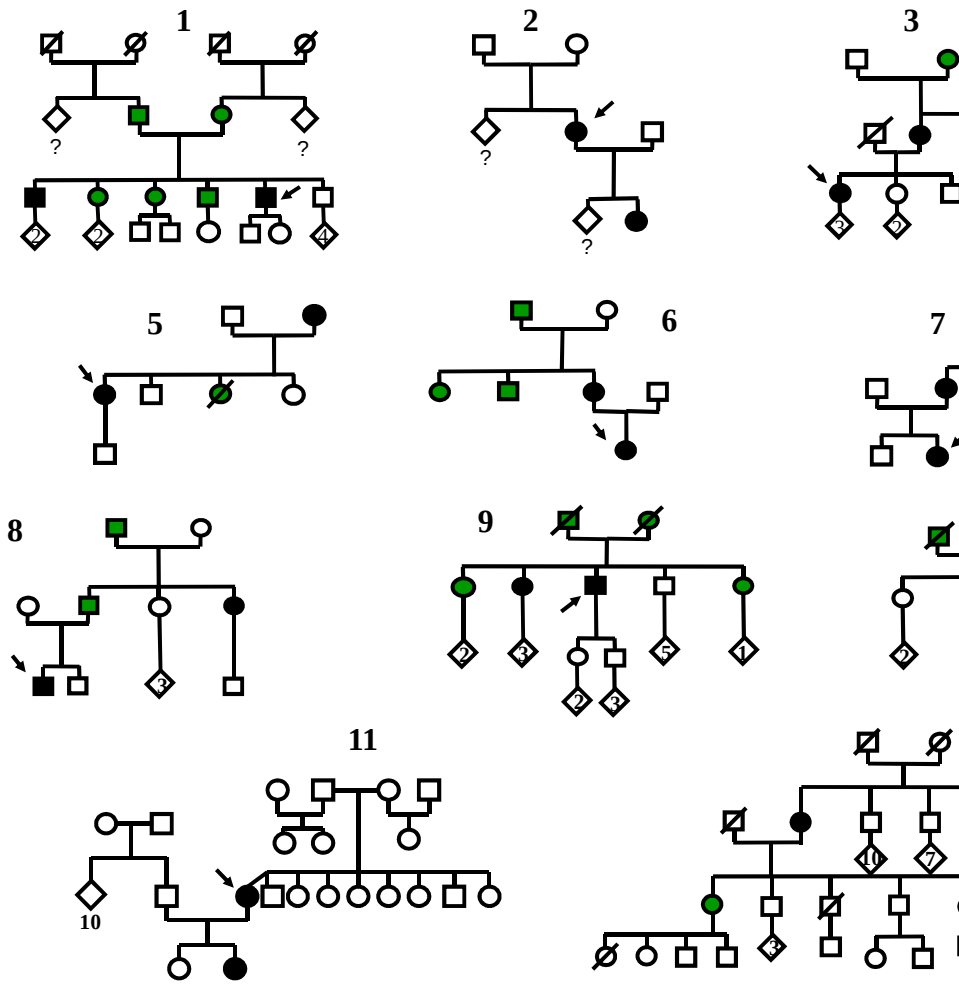
25% subjects hypokalaemic
Aldo often (70%) responsive to AII (posture)
APA ou BAH

FH-2 locus on 7p22



Lafferty et al. J Med Genet 2000; 37:831-835

Prevalence of familial hyperaldosteronism



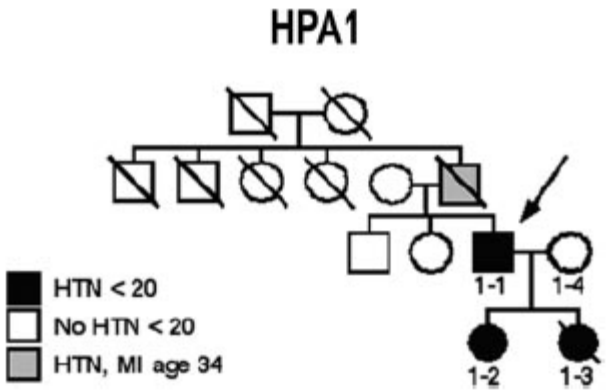
350 index cases with PA

- Primary hyperaldosteronism
- Hypertensive
- Normotensive or unknown
- Propositus

FH1 0.6-1%; FH2 3-6%

Médeau et al, Annales d'Endocrinologie, 2005; Mulatero et al, Hypertension 2011)

FH3: a severe autosomal dominant form of PA



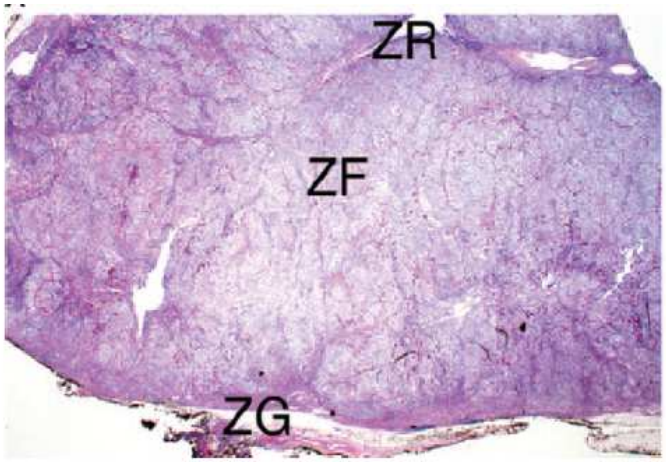


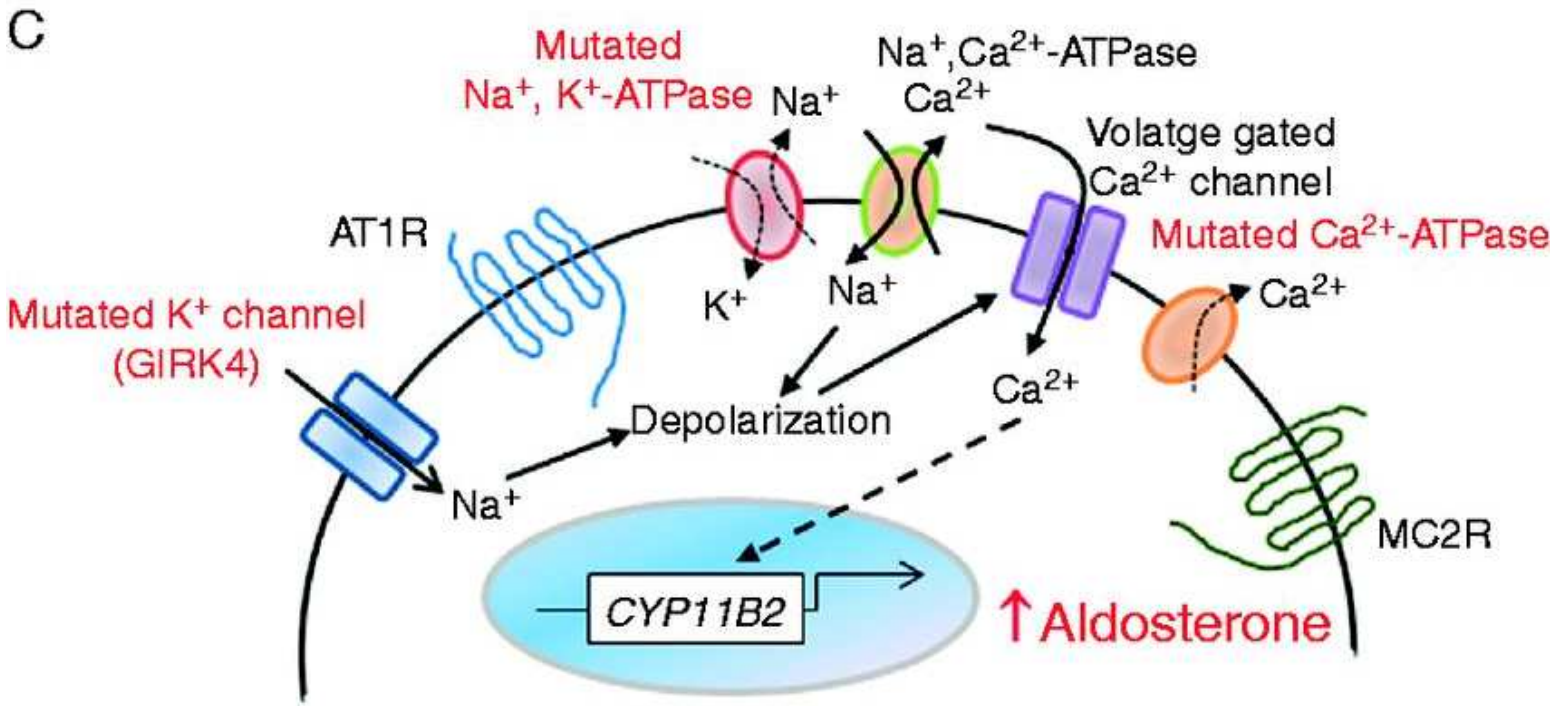
TABLE 1. Clinical presentation of affected individuals in kindred HPA1

Presentation	HPA1–1	HPA1–2	HPA1–3	Normal
Age (yr)	5	7	4	
SBP (mm Hg)	230	188	148	<110
DBP (mm Hg)	140	140	114	<70
Na	136	139	138	136–144 meq/liter
Serum K^+	2.8	1.8	1.9	3.5–5 mmol/liter
Serum bicarbonate	28	NA	21	23–28 mmol/dl
PRA	NA	0.3	0.2	0.4–8.8 ng/ml/h
Serum aldosterone	NA	137.4	185.1	3–39.5 ng/dl
24-h urine aldosterone	67			1–8 μg/24 h
Cortisol		7.2	4.7	3–21 μg/dl
17-OH steroids	6.3	4.4	5.4	Male 4–14 mg/d Female 2–12 mg/d
17-ketosteroids	22.4	2	2.2	Male 8–20 mg/d Female 6–12 mg/d

DBP, Diastolic BP; 17-OH, 17-hydroxysteroid; NA, not applicable; Na, sodium; SBP, systolic BP.

from *Geller et al, JCEM 2008*

Figure 1 Regulation of aldosterone biosynthesis in normal and pathological conditions.



Zennaro M et al. Eur J Endocrinol 2013;169:R15-R25

Objectifs cliniques

On recommande un dépistage chez les patients ayant une HTA hypokaliémique, sévère ou résistante (ESH, JNC7, Endocrine Society)

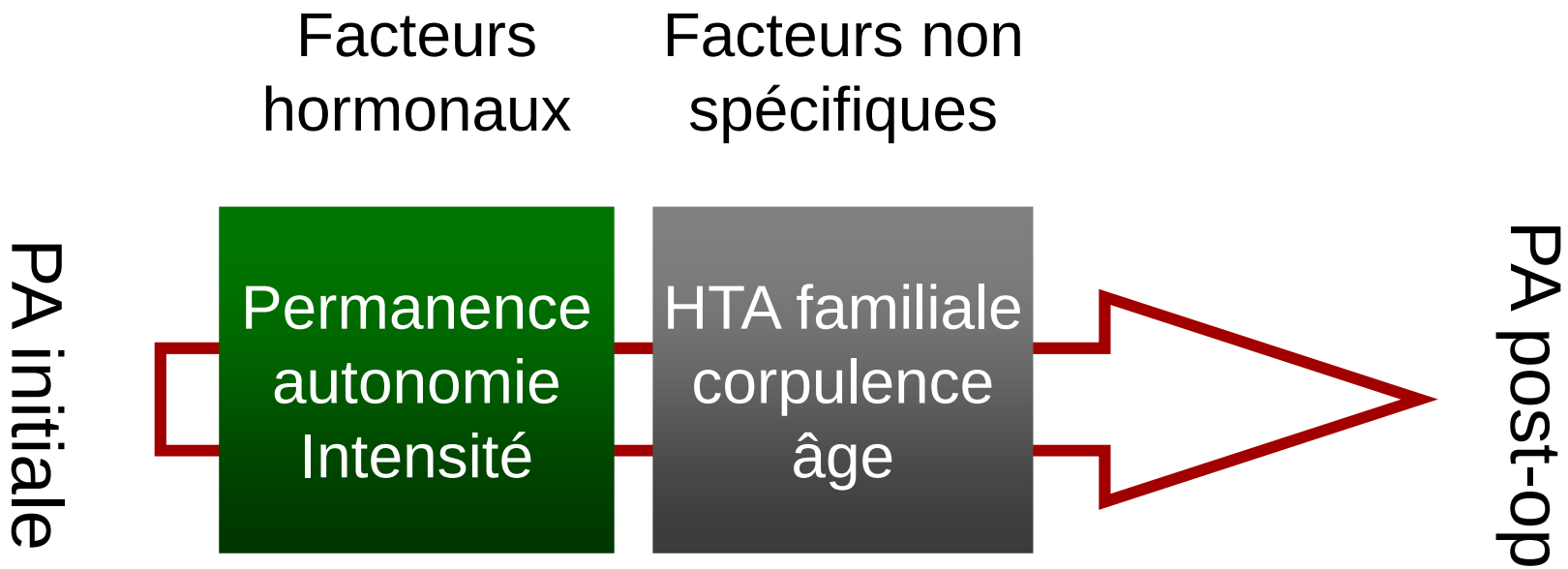
La tumeur, si elle existe, est un adénome bénin

Les objectifs sont de réduire la pression artérielle, corriger la kaliémie et les autres conséquences de l'excès d'aldostérone

➡ La guérison est possible en cas d'HAP unilatéral

➡ Sinon le traitement est palliatif (spécifique?)

Chirurgie: les éléments de l'issue tensionnelle



Seule la guérison
(PA normale sans traitement)
est aisément quantifiable

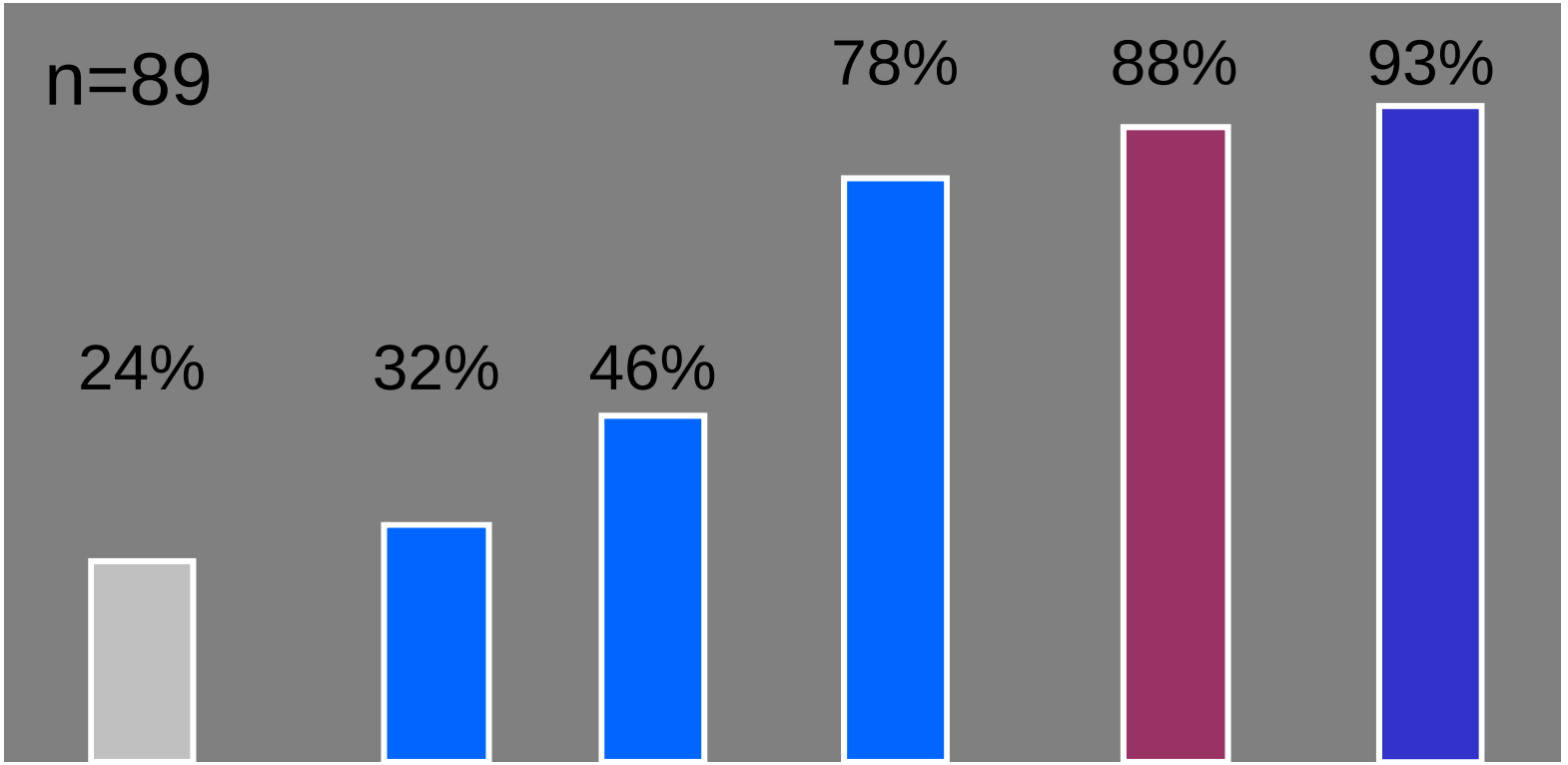
Peut-on prédire l'issue tensionnelle?

	Age	Family HTN	HTN yr	Fem. sex	tumor size	K+	urinary aldo
Obara (63)	↓			↑			
Sawka (93)		↓					
Lumachi (98)	↓		↓				
Pang (53)	↓				↓		
Letavernier (168)						↓	↑

Pas de donnée sur les tests de freination

Obara et al, Surgery 1992;112:987. Sawka et al, Ann Intern Med 2001;135:258
Lumachi et al, Am Surg 2005;71:864 . Pang et al, ANZ J Surg 2007;77:768
Letavernier et al, J Hypertens 2008;26:1816

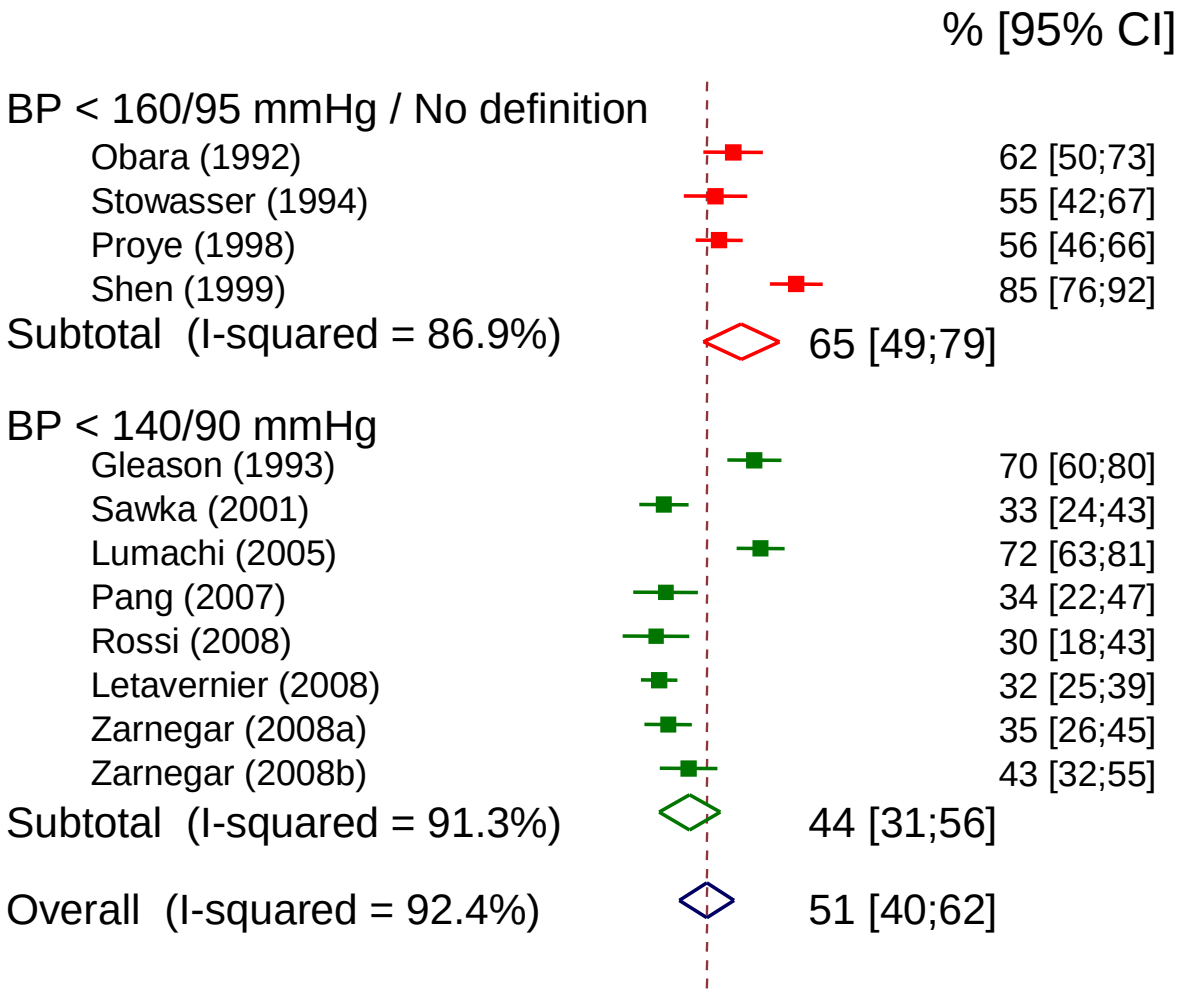
Résultats tensionnels et biologiques



Intervention, morbidité à 30 jours et consommation de soins

Chirurgie laparoscopique	104
Conversions	4
Durée de l'intervention, min	90 [75; 130]
Complications à 30 jours ***4 majeures: 1 pneumothorax, 1 hémothorax, 1 thrombose veineuse profonde, 1 plaie veineuse***	12
Hospitalisation postopératoire, jours	5 [4;7]
Hospitalisation dans l'année, jours	6 [5; 7]

Guérison?


% [95% CI]
BP < 160/95 mmHg / No definition
Obara (1992) 62 [50;73]
Stowasser (1994) 55 [42;67]
Proye (1998) 56 [46;66]
Shen (1999) 85 [76;92]
Subtotal (I-squared = 86.9%) 65 [49;79]
BP < 140/90 mmHg
Gleason (1993) 70 [60;80]
Sawka (2001) 33 [24;43]
Lumachi (2005) 72 [63;81]
Pang (2007) 34 [22;47]
Rossi (2008) 30 [18;43]
Letavernier (2008) 32 [25;39]
Zarnegar (2008a) 35 [26;45]
Zarnegar (2008b) 43 [32;55]
Subtotal (I-squared = 91.3%) 44 [31;56]
Overall (I-squared = 92.4%) 51 [40;62]

Suggestion

R5.8 – Un traitement préopératoire

par antagoniste du récepteur de l'aldostérone

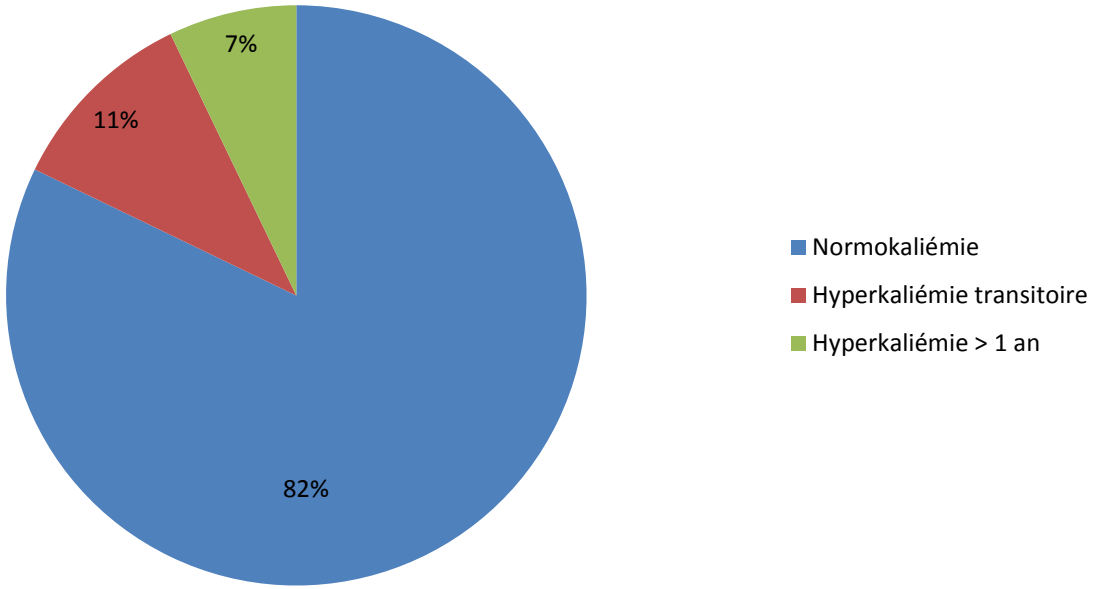
est indiqué pour contrôler l'HTA et l'hypokaliémie

avant l'intervention.

Ce traitement doit être cessé en postopératoire immédiat.

Niveau de preuve : +

Insuffisance minéralocorticoide post opératoire?



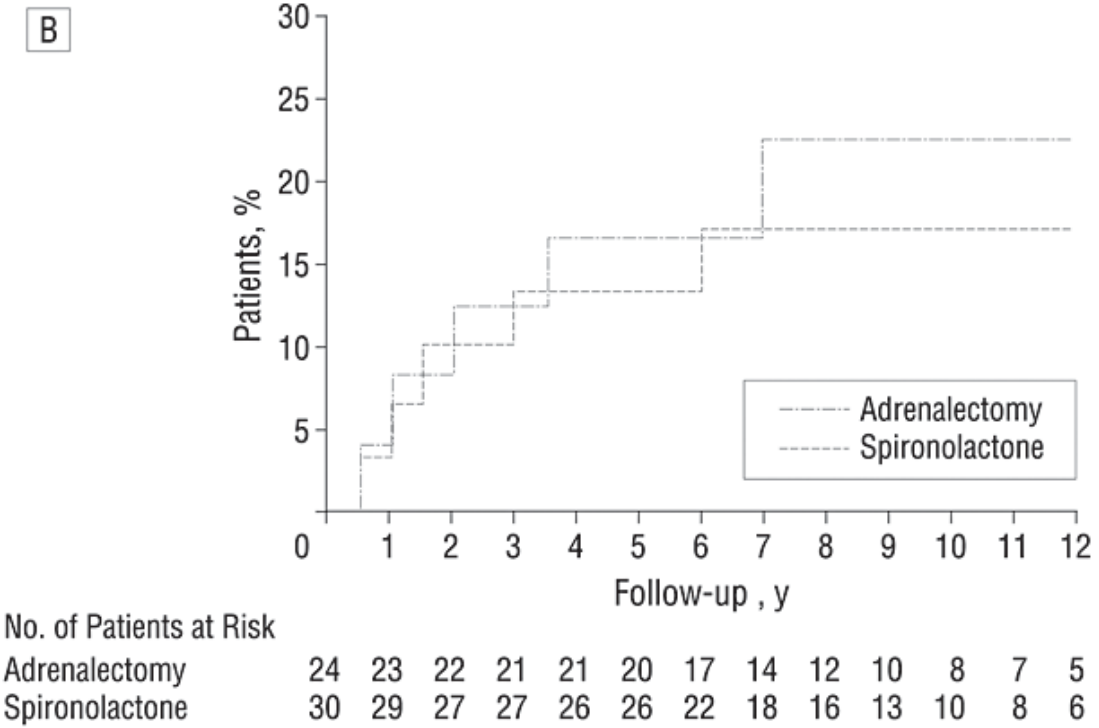
- Préparation préopératoire par Spironolactone

Fischer E et al, JCEM 2012, 97(11):3965–3973

Majoration du risque cardiovasculaire

	FA	IDM	AVC	HVG	Insuffisance cardiaque
Milliez, JACC 2005	12,1	6,5	4,2	2,9	NA
Savard, Hypertens 2013	5	2,6	NA	NA	2,9
Mulatero, Hypertens 2013	1,9	NA	2,2	10,3	NA

Chirurgie vs spironolactone



Kaplan-Meier graphs showing the incidence of the combined cardiovascular end point (myocardial infarction, stroke, revascularization procedures, and sustained arrhythmias) during follow-up in patients with primary aldosteronism treated with adrenalectomy or aldosterone antagonists (P = .71) (B)

Traitement médicamenteux

- Kaliémie
  - Pas de KCl au long cours
  - Traitement spécifiques
  - Traitement non spécifique amiloride
- Pression Artérielle
  - Déplétion sodée
  - Traitement spécifique
- Hyperaldostéronisme
  - Spironolactone
  - Eplerenone

Traitement spécifique

- Spironolactone: antagoniste du récepteur minéralocorticoïde
  - Efficacité démontrée
  - Posologie 1 à 2mg/kg/j
  - Effets secondaires corrélés à la posologie
  - Indication dans l'HTA essentielle
- Eplerenone:
  - Pas d'AMM dans l'HTA
  - Efficacité moindre que celle de la spironolactone
  - Plus spécifique du récepteur minéralocorticoïde

Spironolactone versus placebo

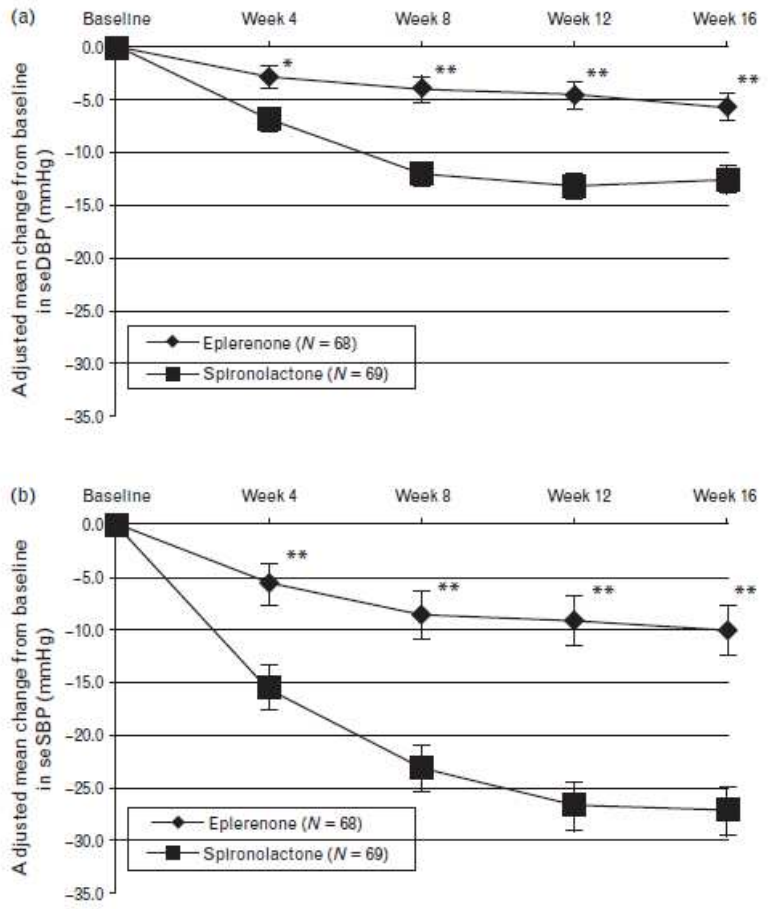
- Etude randomisée

en double aveugle

- 140 patients

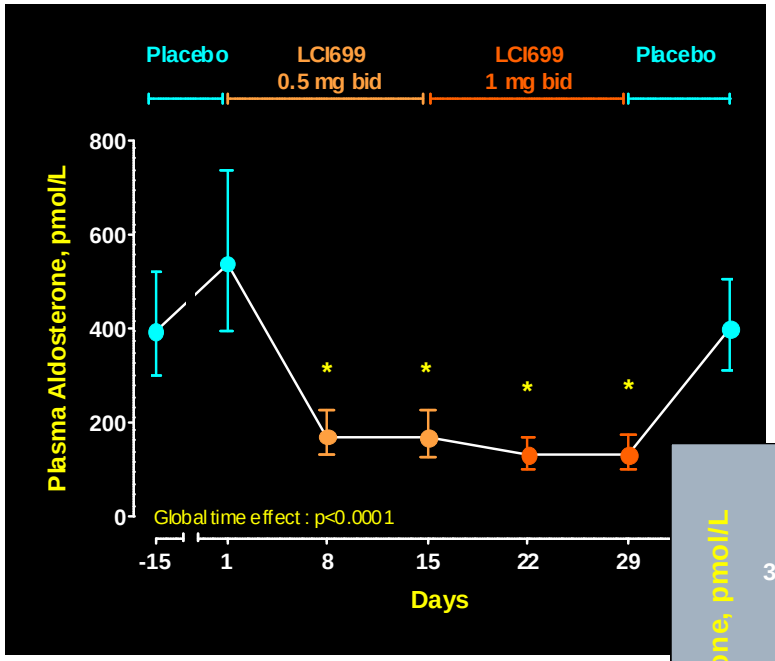
sur 16 semaines

  - Spironolactone 75-225
  - Eplerenone 100-300 mg

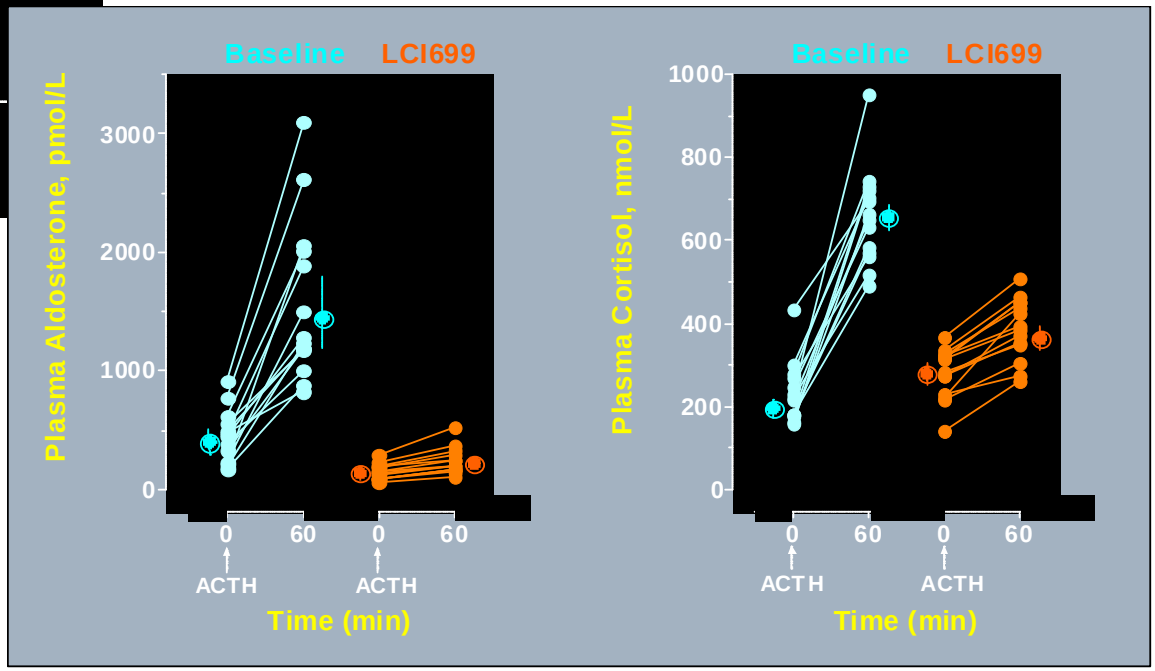


Parthasarathy, J Hypertens 29:980–990

Inhibition de l'aldostérone synthase



14 patients
2semaines de LCI 0,5x2/j pendant 15j
Puis 2 semaines 1mgx2/j pendant 15j

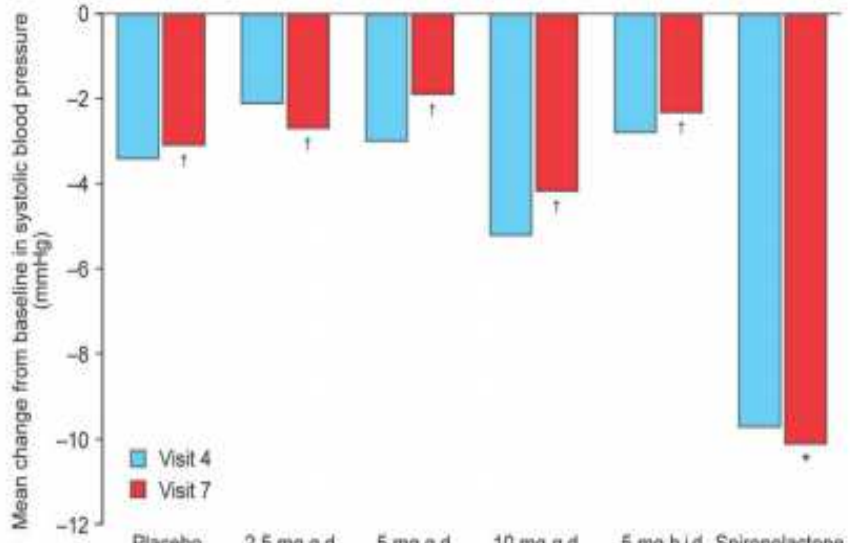


BAY 94-882

- Famille des dihydropyridines
- Phase II: insuffisants cardiaques
- 65 patients versus placebo ou spironolactone
- Bloque le récepteur minéralocorticoide

Pitt, EHJ 2013;34:2453

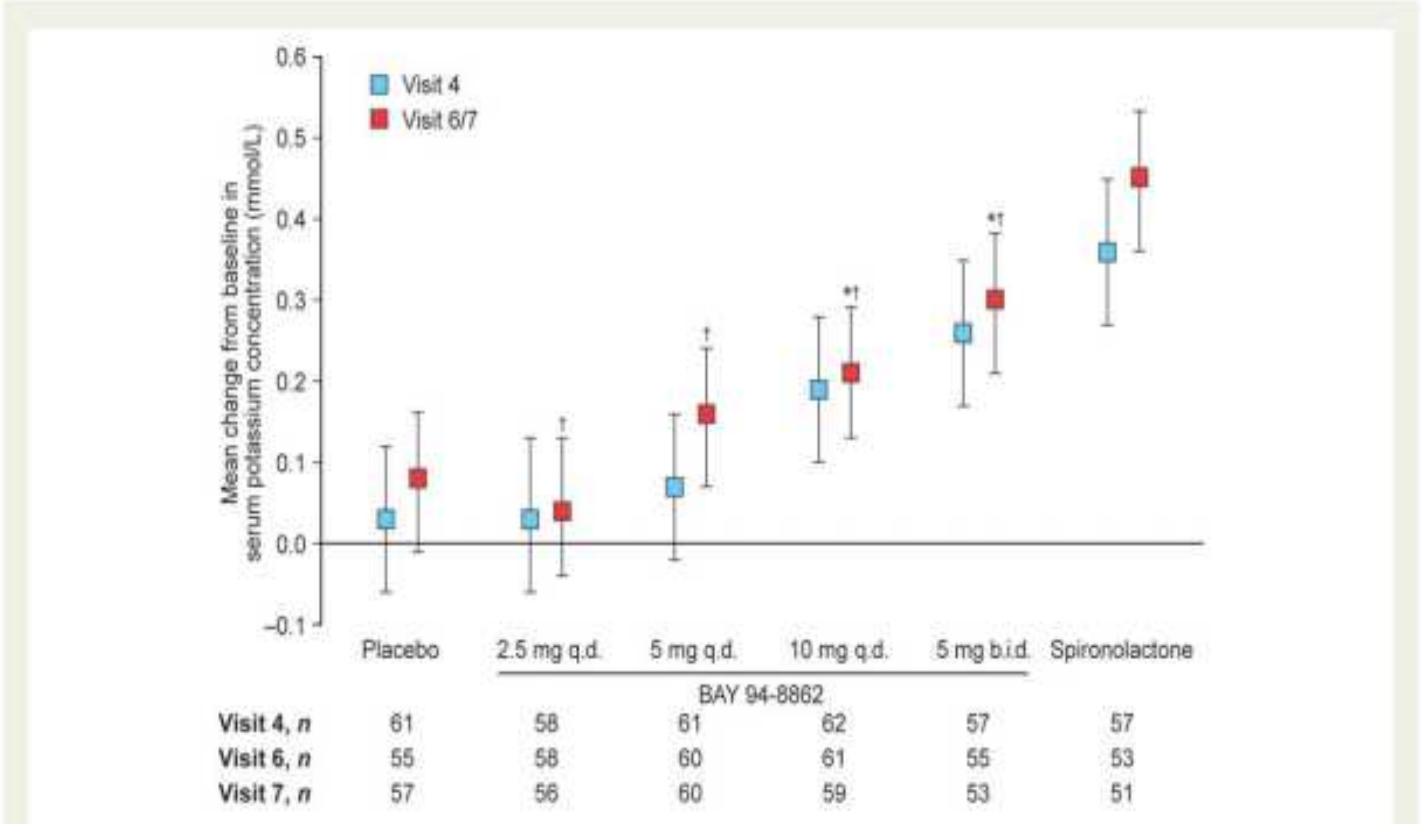
Efficacité antihypertensive



	Placebo	2.5 mg q.d.	5 mg q.d.	10 mg q.d.	5 mg b.i.d.	Spironolactone
Visit 4, *n*	61	59	61	63	58	59
Mean	−3.4	−2.1	−3.0	−5.2	−2.8	−9.7
SD	14.8	15.3	12.5	14.7	12.4	12.0
Visit 7, *n*	57	57	60	60	55	51
Mean	−3.1	−2.7	−1.9	−4.2	−2.3	−10.1
SD	14.7	15.4	14.7	15.5	14.6	15.0

Pitt, EHJ 2013;34:2453

Moins d’hyperkaliémies

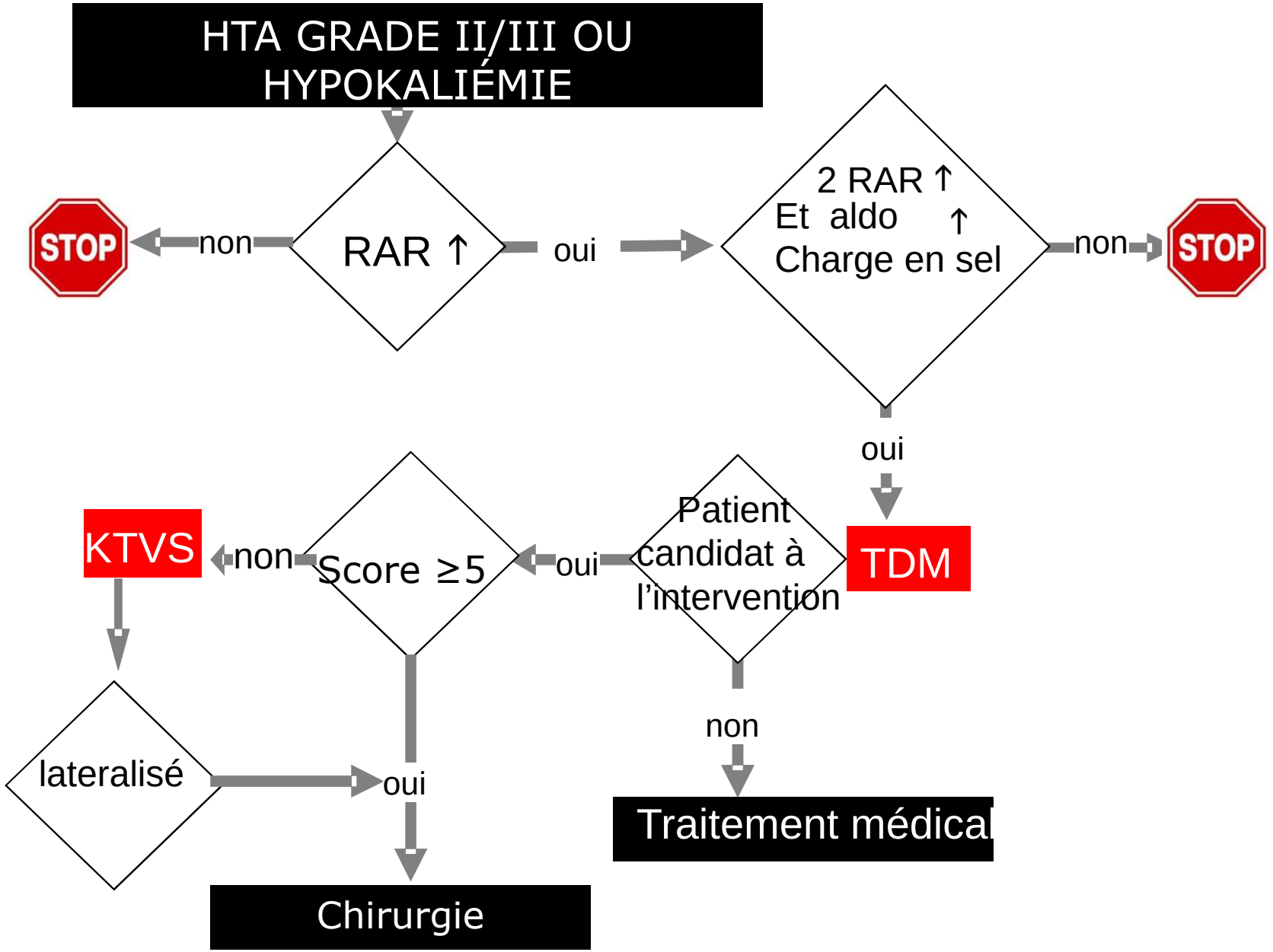


Pitt, EHJ 2013;34:2453

Conclusions

- L’HAP est une condition hétérogène
- On recommande son dépistage dans les HTA difficiles
- Le rapport aldostérone sur rénine est un moyen de dépistage qui ne suffit pas au diagnostic
- La recommandation de l’Endocrine Society réserve l’imagerie (scanner, CVS) aux HAP non freinables
- Ceci expose une minorité de patients porteurs d’adénome à une perte de chance
- L’omission du CVS en cas d’HAP sans adénome est une perte de chance plus fréquente
- Il reste beaucoup à faire pour standardiser le protocole et le seuil des tests diagnostiques

Au final


HTA GRADE II/III OU HYPOKALIÉMIE
RAR ↑
non
STOP
oui
2 RAR ↑
Et aldo ↑
Charge en sel
non
STOP
oui
TDM
Patient candidat à l'intervention
oui
Score ≥5
non
KTVS
lateralisé
oui
Chirurgie
non
Traitement médical

Hopital Européen Georges Pompidou

Pierre-Francois PLOUIN
Guillaume BOBRIE
Michel AZIZI
Eliane BILLAUD
Chantal HIGNETTE
Franck ZINZINDOHOUE
Christine GRATALOUP
Et toute l'équipe médicale et paramédicale

INSERM U970

PARCC : Paris Centre de recherche Cardiovasculaire de l' HEGP

: Gènes et pression artérielle

Xavier JEUNEMAITRE

Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO

Paragangliomes et Phéochromocytomes

Judith FAVIER

Nelly BURNICHON

Charlotte LEPOUTRE

Kempers, Ann intern Med 2009

CT/MRI Result	AVS Result				Accurate CT or MRI, % *(n/n)*
	Unilateral Right	Unilateral Left	Unilateral, Side Undefined	Bilateral	
Unilateral					66.9 (355/531)
Right	60	2†		7†	
Left	6†	56		43†	
Side undefined				89†	
Ipsilateral			239		
Contralateral			29†		
Not unilateral		3	14†	53	75.8 (53/70)
Bilateral					52.7 (183/347)
Normal	11†	11†	55†	83	
Abnormal	11†	7†	69†	100	
Discordant unspecified		2†			0 (0/2)
Abnormalities accurately detected by CT or MRI, % *(n/n)*	68.1 (60/88)	69.1 (56/81)	58.9 (239/406)	62.9 (236/375)	Overall: 62.2 (591/950)

AVS = adrenal vein sampling; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging.
* Unless otherwise noted, data are the number of patients.
† Inaccurate results by CT or MRI.