



Artículo original

## Cirugía laparoscópica en incidentaloma suprarrenal para el cirujano general: serie de casos

### Laparoscopic surgery in adrenal incidentaloma for the general surgeon: case series

Martín Adrián Bolívar-Rodríguez,\* Marcel Antonio Cázarez-Aguilar,\* Pedro Alejandro Magaña-Zavala,\* Francisco Magaña-Olivas,\* José Martín Niebla-Moreno\*

\* Servicio de Cirugía General del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán. México.

#### RESUMEN

**Introducción:** El incidentaloma suprarrenal se define como una tumoración mayor de 1 cm de diámetro, descubierta durante el examen radiológico realizado sin sospecha de enfermedad suprarrenal. Tiene una prevalencia en estudios radiológicos de 3% a los 50 años, aumentando hasta 7-15% en pacientes ancianos. Cuando está indicada la cirugía, el estándar de oro es la adrenalectomía laparoscópica. **Objetivo:** Describir una serie de tres casos y sus variables en pacientes con incidentaloma suprarrenal resueltos por laparoscopia vía transperitoneal por cirugía general en un hospital de segundo nivel. **Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de una serie de tres casos de adrenalectomías laparoscópicas transperitoneales, realizadas de 2016 a 2021 en un hospital de segundo nivel por el mismo equipo quirúrgico. **Resultados:** Tres adrenalectomías laparoscópicas transperitoneales. Edad media de 48 años, dos hombres y una mujer. Los diagnósticos histopatológicos fueron dos adenomas funcionales y un adenoma no funcional. La media del tamaño del tumor fue de 3 cm. El promedio de tiempo quirúrgico fue 90 minutos, 40 mL de sangrado transoperatorio y dos días de estancia hospitalaria. **Conclusiones:** La adrenalectomía laparoscópica transperitoneal es un procedimiento seguro que puede realizarse por cirugía general en un hospital de segundo nivel.

**Palabras clave:** Incidentaloma suprarrenal, adrenalectomía laparoscópica, glándula suprarrenal, tumor suprarrenal.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Adrenal incidentaloma is defined as a tumor greater than 1 cm in diameter, discovered during radiological examination performed without suspicion of adrenal disease. It has a prevalence in radiological studies of 3% at 50 years-old, increasing 7-15% in elderly patients. When surgery is indicated, the gold standard is laparoscopic adrenalectomy. **Objective:** To describe a series of three cases and their variables in patients with adrenal incidentaloma resolved by transperitoneal laparoscopy approach by general surgery in a second-level hospital. **Material and methods:** Observational and retrospective study of series of three cases of transperitoneal laparoscopic adrenalectomies, performed from 2016 to 2021 in a second-level hospital by the same surgical team. **Results:** Three transperitoneal laparoscopic adrenalectomies. Mean age 48 years-old, two men and one woman. Histopathological diagnoses were two functional adenoma, and one non-functional adenoma. Mean tumor size was 3 cm. Mean surgical time was 90 minutes, 40 mL of intraoperative bleeding and two days of hospital stay. **Conclusions:** Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy is a safe procedure that can be performed by general surgery in a second level hospital.

**Keywords:** Adrenal incidentaloma, laparoscopic adrenalectomy, adrenal gland, adrenal tumor.

www.medigraphic.org.mx

Recibido: 18/09/2021. Aceptado: 15/10/2021.

Correspondencia: **Martín Adrián Bolívar-Rodríguez**

Eustaquio Buelna Núm. 91, Col. Gabriel Leyva, 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel: 52 66 7713-2606

E-mail: bolivarmartin64@hotmail.com

**Citar como:** Bolívar-Rodríguez MA, Cázarez-Aguilar MA, Magaña-Zavala PA, Magaña-Olivas F, Niebla-Moreno JM. Cirugía laparoscópica en incidentaloma suprarrenal para el cirujano general: serie de casos. Rev Mex Cir Endoscop. 2021; 22 (1): 8-13. <https://dx.doi.org/10.35366/102888>



## INTRODUCCIÓN

El incidentaloma suprarrenal se define como una tumoración mayor de 1 cm en una o ambas glándulas suprarrenales, siendo unilateral en 80-85% de los casos. Esta tumoración tiene la condicionante de ser revelada en algún estudio de imagen realizado por razón ajena a patología suprarrenal u oncológica previamente conocida, incluso en estudios de rutina.<sup>1-3</sup>

Tiene una prevalencia menor de 1% en adultos jóvenes menores de 30 años, 3% en mayores de 50 y hasta 7-15% en mayores de 70 años, siendo más frecuente cuando se asocia con obesidad, diabetes e hipertensión y algunos autores han reportado que predomina en mujeres. En estudios de autopsia se ha encontrado entre 1 y 8%.<sup>1,2,4,5</sup>

La etiología del incidentaloma incluye tumores de la corteza suprarrenal como el adenoma no secretor, adenoma productor de cortisol, adenoma productor de aldosterona, carcinoma adrenocortical y linfoma adrenal. También incluye tumores de la médula suprarrenal como el feocromocitoma benigno y maligno, y depósitos de metástasis de la glándula suprarrenal.<sup>5</sup>

El paciente con diagnóstico de incidentaloma suprarrenal requiere, para su seguimiento y estudio, evaluación clínica completa, evaluación bioquímica hormonal, revisión del estudio tomográfico y valoración por endocrinología.<sup>6</sup>

El perfil hormonal deberá incluir pruebas de catecolaminas suprarrenales, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos y estudios para hiper-cortisolismo asintomático como la prueba de inhibición con dexametasona.<sup>5,7</sup>

Los objetivos fundamentales de la evaluación del incidentaloma suprarrenal están encaminados principalmente a descartar funcionalidad bioquímica o malignidad. La mayoría son no funcionales y benignos, por lo que no necesitan tratamiento, pero sí requieren seguimiento radiológico y hormonal.

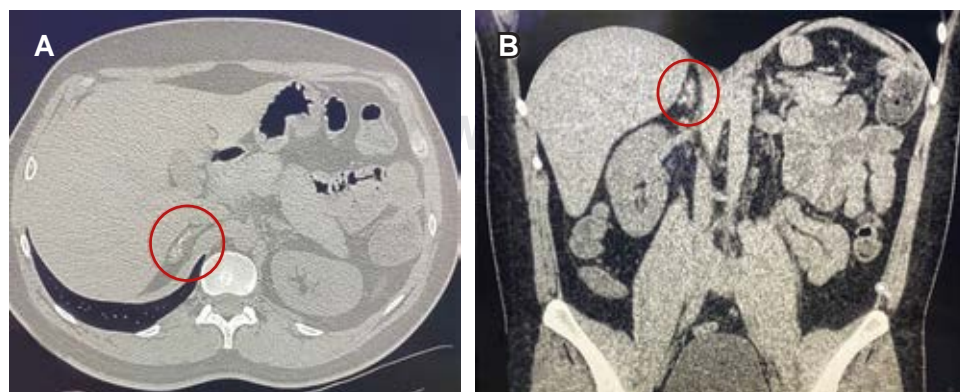
Por otro lado, los incidentalomas que son funcionales y en los que se tiene diagnóstico o sospecha de malignidad, requieren de tratamiento quirúrgico y el de elección es la adrenalectomía.<sup>8</sup>

La adrenalectomía abierta convencional fue el estándar de oro; sin embargo, después de la introducción de la mínima invasión y la primera adrenalectomía transperitoneal laparoscópica en 1992, con las ventajas de mejor visión, más amplio espacio de trabajo y mejor identificación de la glándula suprarrenal de estructuras adyacentes, es considerado como procedimiento seguro, efectivo y aceptable morbilidad, por lo que en la actualidad es el estándar de oro en casos seleccionados.<sup>9-11</sup>

El objetivo de este estudio es describir una serie de casos y sus variables en pacientes con incidentaloma suprarrenal resueltos mediante laparoscopia vía transperitoneal por cirugía general en un hospital de segundo nivel.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de serie de tres pacientes consecutivos del servicio de cirugía general, a quienes se les realizó adrenalectomía laparoscópica por vía transperitoneal, entre 2016 y 2021, en un hospital de segundo nivel. Las cirugías se efectuaron por el mismo equipo quirúrgico de cirugía general. Los tres pacientes fueron protocolizados en la consulta de cirugía general en donde se solicitaron estudios de perfil hormonal (catecolaminas totales, noradrenalina, adrenalina, dopamina, cortisol, aldosterona, DHEA-S, testosterona, estradiol, metanefrinas y normetanefrinas en orina). En los casos de quienes resultaron normales a estos exámenes, se les hizo la prueba de supresión de dexametasona. A todos se les solicitaron exámenes preoperatorios completos, interconsultas con endocrinología, medicina interna y anestesiología para su valoración y complementación de estudios requeridos como mapeo de presión arterial, electrocardiograma y tomografía abdominal contrastada.



**Figura 1:**

Tomografía abdominal de corte axial (A) y coronal (B) que muestra imagen de tumoración suprarrenal con calcificaciones en suprarrenal derecha (caso 3).

**Tabla 1: Características generales y resultados.**

Variable	Caso			Promedio
	1	2	3	
Edad (años)	41	75	27	48
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	
Hipertensión	Sí	Sí	No	
Diabetes	No	No	No	
Obesidad	No	Sí	No	
Peso (kg)/talla (cm)/IMC	68/151/29.8	95/175/31	82/175/26.8	
Estudio hallazgo/motivo	Tomografía/check up	Tomografía/hernia abdominal	Tomografía/appendicitis	
Tamaño del tumor (cm)	2.8	2.1	4.3	3
Lado	Izquierdo	Izquierdo	Derecho	
Hormonas	Catecolaminas totales: 42 µg (0-110) Noradrenalina: 30 µg (10-70) Adrenalina: 12 µg (0-20) Dopamina: 125 µg (< 600) Cortisol: 8.8 µg/24 h (4-40) Aldosterona: 70 pg/mL (55-310) Androstenediona: 2.4 ng/mL (0.3-3.3) DHEA-S: 55 µg/dL (45-270) Testosterona total: 0.32 nmol/L (0.5-2.4) Estradiol: 57 pg/mL (30-400) PSD: cortisol 1.6 µg/dL	Metanefrinas: 123.0 µg/24 h (25-100) Normetanefrinas: 250.0 µg/24 h (75-300) Metanefrinas totales: 373.0 µg/24 h (25-300)	Metanefrinas: 55.0 µg/24 h (25-100) Normetanefrinas: 125.0 µg/24 h (75-300) Metanefrinas totales: 180.0 µg/24 h (25-300) PSD: cortisol 1.4 µg/dL	
Tiempo quirúrgico (min)	120	80	70	90
Sangrado transquirúrgico (mL)	50	50	20	40
Días de EIH	3	2	1.5	2.1
Histopatológico	Adenoma suprarrenal funcionante (inmunohistoquímica: sinaptofisina positivo)	Adenoma suprarrenal funcionante	Adenoma suprarrenal no funcionante con calcificaciones distróficas sin atipias	
Síntomas posquirúrgicos	14 días posquirúrgico hipertensión arterial en control sin medicamentos	Continúa hipertensión arterial con buen control con medicamento	Asintomático	

IMC = índice de masa corporal; EIH = estancia intrahospitalaria; PSD = prueba de supresión con dexametasona.

El procedimiento quirúrgico utilizado fue con el paciente en decúbito lateral, introducción de trocar de 12 mm en línea axilar anterior a 3 cm por debajo del reborde costal con técnica de Hasson. Se insufló neumoperitoneo a 12 mmHg. Bajo visión directa se colocó el segundo

trocar de 12 mm en línea axilar media y dos más de 5 mm, en línea axilar posterior y media clavicular. En la adrenalectomía izquierda se realizó liberación de ligamento esplenorrenal y esplenocólico para retracción de bazo y cola de páncreas medialmente con disección con

LigaSure™ de 5 mm hasta exponer la glándula y pedículo renal, identificando la vena suprarrenal para su clipaje y sección, seguido de la identificación de arterias suprarrenal inferior, media y superior. En la adrenalectomía derecha se inició con liberación del ligamento triangular y coronal para retracción del hígado cefálicamente y se incidió el ligamento hepatorenal a 2 cm de la unión con el hígado con disección con LigaSure™ hasta localizar la glándula y vena cava infrahepática, identificando vena suprarrenal para clipaje y sección, seguido de arterias suprarrenales media, inferior y superior. Se utilizó LigaSure™ de 5 mm en todos los casos y Hem-o-lok® para su clipaje, la pieza quirúrgica se extrajo introducida en Endobag por orificio de segundo trocar.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, peso, talla, índice de masa corporal), estudio donde se detectó incidentaloma y el motivo de llevarlo a cabo, tamaño y lado del tumor, hormonas, tiempo quirúrgico, sangrado transquirúrgico, días de estancia hospitalaria, histopatológico y síntomas posquirúrgicos. Se utilizaron promedios simples solamente.

## RESULTADOS

Se realizaron tres adrenalectomías laparoscópicas transperitoneales, en el periodo de 2016 a 2021. La edad media de presentación fue de 48 años, dos del sexo masculino y uno del femenino. El estudio en donde se realizó el hallazgo de incidentaloma fue la tomografía en los tres pacientes. En la mujer, el motivo fue una revisión de rutina (*check-up*).

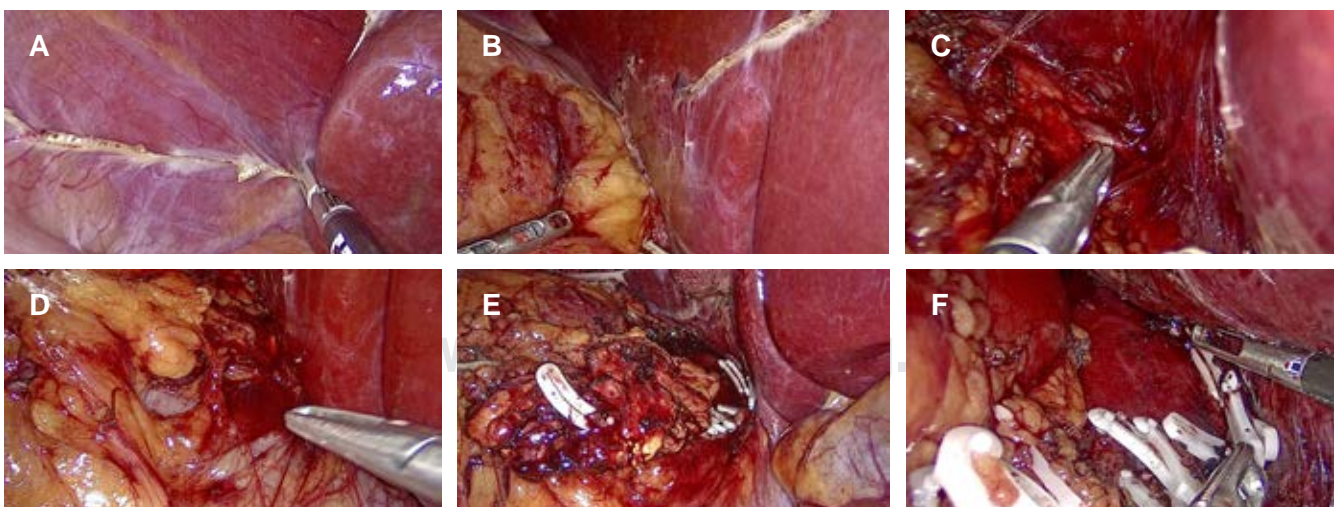
En los hombres, uno fue por protocolo preoperatorio de hernia de pared abdominal y el otro por dolor abdominal por apendicitis (*Figura 1*). A los tres pacientes se les efectuaron valoraciones hormonales, en dos de ellos resultaron normales, por lo que se les hizo la prueba de supresión de dexametasona reportándose en parámetros normales (*Tabla 1*). Ninguno tenía antecedentes oncológicos.

Dos pacientes presentaban hipertensión arterial, el de 75 años con buen control bajo tratamiento médico y el femenino de 41 años con difícil control en los últimos meses, ambos fueron sometidos a exámenes cardiológicos y evaluados por endocrinología y medicina interna sin demostrar otra patología. A todos se les dio seguimiento con tomografía abdominal contrastada, sólo en el paciente de 75 años se evidenció aumento de tamaño del tumor.

La decisión de cirugía fue diferente en los tres casos, en la mujer fue la hipertensión arterial de difícil control a pesar del análisis hormonal completo con parámetros normales. En el paciente de 75 años fue la hipertensión arterial que, aunque controlada, presentaba metanefrinas elevadas y aumento de tamaño del tumor en menos de seis meses. En el paciente de 27 años por tamaño del tumor, edad y calcificaciones en glándula suprarrenal.

Las cirugías se llevaron a cabo sin incidentes ni complicaciones (*Figura 2*). La media del tamaño del tumor fue de 3 cm. El promedio de tiempo quirúrgico fue de 90 minutos, 40 mL de sangrado transoperatorio y dos días de estancia hospitalaria (*Tabla 1*).

El diagnóstico histopatológico fue dos adenomas funcionales y uno no funcional con calcificaciones sin atipias.



**Figura 2:** Adrenalectomía laparoscópica transperitoneal derecha: **A)** Liberación hepática de ligamento triangular y coronal. **B)** Apertura del ligamento hepatorenal. **C)** Exposición de vena suprarrenal para clipaje. **D)** Exposición de arteria inferior suprarrenal para clipaje. **E)** Escisión completa de glándula suprarrenal. **F)** Lecho quirúrgico posadrenalectomía (caso 3).

## DISCUSIÓN

La adrenalectomía transperitoneal laparoscópica es el procedimiento de elección para el incidentaloma suprarrenal; si bien, se considera que debe ser llevado a cabo en un centro especializado, con equipo multidisciplinario y por un cirujano endócrino en hospitales de referencia y alta especialidad.<sup>12,13</sup>

En este estudio, con procedimientos realizados en nuestro centro como hospital de segundo nivel, se recabaron tres casos en un periodo de cinco años, con edades de 27, 41 y 75 años, quedando dos de ellos por debajo y otro por arriba de la edad promedio de 55 años que se reporta en la literatura.<sup>14,15</sup>

Referente al sexo, el masculino fue el más frecuente, no coincidiendo con lo descrito en la literatura que menciona 60% más predominante el sexo femenino;<sup>6,16</sup> no obstante, estudios como el de Sherlock y colaboradores,<sup>5</sup> señalan que al menos en reportes que analizaron autopsias no se observa este comportamiento.

El primer estudio de imagen en donde se detectó el incidentaloma fue la tomografía abdominal en todos los pacientes. Durante su evaluación inicial, en la revisión de las tomografías se observó que todos presentaban tumores de tamaño promedio de 3 cm y densidad UH  $\leq$  10, con relación a datos clínicos de sospecha en dos pacientes, haciéndolos candidatos a protocolo para potencial tratamiento quirúrgico.<sup>1,7</sup>

Se solicitaron valoraciones hormonales a todos los pacientes, las cuales resultaron con parámetros normales en dos de ellos, por lo que se les hizo la prueba de supresión de dexametasona para excluir el síndrome de Cushing, que es la causa más frecuente de hipercortisolismo asintomático de incidentaloma suprarrenal (11%).<sup>7</sup> Un paciente resultó con elevación de metanefrinas en orina relacionada con hipertensión arterial de fácil control sin otro dato clínico, este resultado de laboratorio puede encontrarse en casos con incidentaloma suprarrenal sin presentar hallazgos clínicos característicos durante su estudio protocolario en 4 a 9% de los pacientes.<sup>1</sup>

En cuanto a la hipertensión arterial de la paciente de 41 años no se pudo demostrar alteración bioquímica hormonal en los resultados de laboratorio que evidenciara la funcionalidad del incidentaloma y al no encontrarse otra causa de la hipertensión de difícil control, se decidió por la cirugía, como probable adenoma funcional, reportando la inmunohistoquímica del tumor reactividad a sinaptofisina, resultado que está asociado con tumores funcionales, y aunque no se solicitaron cromogranina, queratina ni S100, no se descartó origen neuroendocrino,<sup>17</sup> demostrando funcionalidad del tumor y, por ende, la causa de la hipertensión. En cuanto al paciente de 75 años, la hipertensión

arterial era de fácil control con medicamentos, aunque los valores de metanefrinas estaban elevados, eran muy sutiles y éstos pueden ser alterados por múltiples medicamentos, dieta, estrés, etc.;<sup>8</sup> con todo, no se descartó que se tratará de hipertensión arterial por el tumor, considerándolo un hallazgo clínico asociado, siendo la indicación primordial de cirugía el aumento del tamaño del tumor en más de 20% en seis meses.<sup>8</sup>

Las indicaciones de cirugía en los tres pacientes fueron diferentes, pero todas están descritas en la literatura, tales como: pacientes jóvenes con incidentalomas mayores de 4 cm y evidencias radiológicas de malignidad; aumento del tamaño del incidentaloma en un lapso de tres a seis meses superior a 20% de su diámetro mayor; alteraciones hormonales que evidencien funcionalidad del tumor aunado a datos clínicos, incluso en el paciente con persistencia de sintomatología derivada de exceso de hormonas suprarrenales, sin evidencia de alteración en laboratorio, excluyendo otras causas y por consenso multidisciplinario, entre otras.<sup>1,5,8,18</sup>

Los resultados obtenidos de las cirugías en nuestro estudio en relación al tamaño del tumor encontrado, sangrado transoperatorio y días de estancia hospitalaria guardan similitud con lo publicado en la literatura revisada, con algunas diferencias en la duración de la cirugía, que algunos autores reportan tiempos promedios menores; sin embargo, coincidimos con el tiempo quirúrgico descrito entre sus rangos.<sup>6,9,12,15</sup>

En cuanto al comportamiento de la hipertensión arterial posterior a la adrenalectomía, el paciente de 75 años continuó con su padecimiento con adecuado y fácil control con un medicamento, situación que puede suceder hasta en 33% de los casos. En cambio, la mujer de 41 años presentó remisión de la hipertensión a los 14 días del posoperatorio, sin requerir de tratamiento médico, situación clínica que sucede hasta en 67% de los pacientes después de la cirugía.<sup>3</sup>

Los diagnósticos definitivos por histopatología fueron dos adenomas funcionales y uno no funcional con calcificaciones distróficas sin atipias, resultados que no coinciden con lo descrito en la literatura revisada, en donde se señala al adenoma no funcional benigno (70-80%)<sup>17</sup> como el diagnóstico más frecuente entre los incidentalomas suprarrenales.

Respecto al seguimiento posterior a la adrenalectomía laparoscópica, los tres pacientes de nuestra serie presentaron resultados favorables, incluso a cinco, cuatro y un año de la cirugía, ya que se encuentran sin datos clínicos que sugieran actividad bioquímica hormonal, coincidiendo con lo encontrado en investigaciones que reportan mejoría significativa de los síntomas preoperatorios con seguimiento a largo plazo.<sup>6</sup>

En nuestro estudio son pocos casos, considerándose una limitación; no obstante, a pesar de que nuestro centro no es un hospital de referencia o alta especialidad para contar con volumen de pacientes, nuestros resultados en la realización de la adrenalectomía laparoscópica transperitoneal guardan similitud con lo reportado en la literatura.

### CONCLUSIONES

El incidentaloma suprarrenal requiere de una adecuada evaluación integral para determinar la indicación de su tratamiento quirúrgico. La adrenalectomía laparoscópica transperitoneal es el estándar de oro en casos seleccionados y puede llevarse a cabo de forma segura en un hospital de segundo nivel por cirujanos generales con el conocimiento, habilidad y destreza para realizarla.

### REFERENCIAS

- Gómez RM, Chervín R, Pardes EM, Lupi S, Surraco ME, Herrera J et al. Evaluación diagnóstica y terapéutica del incidentaloma suprarrenal. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016; 53: 51-58.
- Román-González A, Londoño MP, Díaz J, Builes C, Gutiérrez J. Incidentaloma adrenal. Estado del arte. *Acta Med Colomb.* 2015; 40: 318-325.
- Kelsall A, Iqbal A, Newell-Price J. Adrenal incidentaloma: cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess. *Gland Surg.* 2020; 9: 94-104.
- Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. *Abdom Radiol.* 2020; 45: 892-900.
- Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020; 41: 775-820.
- Gaujoux S, Aimé A, Assié G, Ciuni R, Bonnet S, Tenenbaum F et al. Adrenalectomy for incidentaloma: lessons learned from a single-centre series of 274 patients. *ANZ J Surg.* 2018; 88: 468-473.
- Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab.* 2017; 32: 200-218.
- Araujo-Castro M, Iturregui GM, Calatayud GM, Parra RP, Gracia GP, Hanzu FA et al. Guía práctica sobre la evaluación inicial, seguimiento y tratamiento de los incidentalomas adrenales. Grupo de patología adrenal de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020; 67: 408-419.
- Teksoz S, Kilboz BB, Bükey Y. Experience of an endocrine surgeon in laparoscopic transperitoneal adrenalectomy. *BMC Surg.* 2019; 19: 134.
- Bello GJA, Luna MJ, Cruz ZA, Mata QCJ, Sánchez VAA. Adrenalectomía laparoscópica. Reporte de 12 casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2013; 14: 160-164.
- Kwak J, Lee KE. Minimally invasive adrenal surgery. *Endocrinol Metab.* 2020; 35: 774-783.
- Conzo G, Gambardella C, Candela G, Sanguinetti A, Polistena A, Clarizia G et al. Single center experience with laparoscopic adrenalectomy on a large clinical series. *BMC Surg.* 2018; 18: 2.
- Lindeman B, Hashimoto DA, Bababekov YJ, Chang DC, Hodin RA, Phitayakorn R. Fifteen years of adrenalectomies: impact of specialty training and operative volume. *Surgery.* 2018; 163: 150-156.
- Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, Sari R, Altunbas H, Kemal BM. Clinical characteristics and follow-up results of adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021; 129: 349-356.
- Di Buono G, Buscemi S, Lo Monte AI, Geraci G, Sorce V, Citarrella R et al. Laparoscopic adrenalectomy: preoperative data, surgical technique and clinical outcomes. *BMC Surg.* 2019; 18 (Supp 1): 128.
- Alberici L, Paganini AM, Ricci C, Balla A, Ballarini Z, Ortenzi M et al. Development and validation of a preoperative "difficulty score" for laparoscopic transabdominal adrenalectomy: a multicenter retrospective study. *Surg Endosc.* 2021. Epub ahead of print.
- Herrera LS, Ortega AC, Aguilar SM, Corrales SH. Adenoma corticoadrenal, presentándose como un incidentaloma. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Cir.* 2018; 70: 173-177.
- Maas M, Nassiri N, Bhanvadia S, Carmichael JD, Duddalwar V, Daneshmand S. Discrepancies in the recommended management of adrenal incidentalomas by various guidelines. *J Urol.* 2021; 205: 52-59.