

PRIMARNI HIPERALDOSTERONIZAM

Dijagnostički postupak i lečenje

Zoran Anđelković

S a ž e t a k: Prikazali smo osobenosti kliničkog nalaza, dijagnostički postupak i terapijski pristup kod bolesnika sa primarnim hiperaldosteronizmom. Osnovna klinička odlika ovih bolesnika je malo simptoma i nekarakterističan klinički nalaz. Sumnja na bolest postoji kod hipertenzivnih bolesnika sa hipokalemijom ili njenim olakšanim nastajanjem. Inicijalni nalazi hipokalemije udružene sa neadekvatnom kaliurezom, suprimiranom reninskom aktivnošću u plazmi i povišenom koncentracijom aldosterona, dijagnozu bolesti čine vtrlo verovatnom. Bolest se potvrđuje dokazom nekontrolisanog lučenja aldosterona bez mogućnosti supresije. Izbor lečenja bazira se na razlikovanju adenoma od difuzne bolesti. Unilateralna, totalna adrenalektomija se primenjuje kod adenoma za razliku od medikamentnog pristupa kod difuzne bolesti.

A b s t r a c t: We reviewed the characteristics of clinical findings, diagnostics possibilities and choices of therapy in patients with primary aldosteronism. Typically there were few signs and symptoms. The diagnosis should be suspected in a hypertensive patients with hypokaliemia or easily provoked hypokalemia. Hypokaliemia in associations with inappropriate kaliuresis, low plasma renin activity, and a high plasma aldosterone concentration are the findings on initial screening tests that should suggest primary aldosteronism. The diagnosis must be confirmed by demonstrating unsuppressed aldosterone secretion. The choice of therapy is based on distinguishing unilateral from bilateral adrenal disease. In the cases of unilateral adenoma, surgical removal is indicated. Contrary, patients with bilateral diseases should be treated with pharmacologic agents.

Uvod

Udruženost hipertenzije sa hipokalemijom, metaboličkom alkalozom i suprimiranom aktivnošću renina u plazmi prvi je uočio Jerome Conn godine 1955. On je tada stručnu javnost upoznao sa novim kliničkim sindromom nekontrolisanog lučenja mineralokortikoida iz adenoma u kori nadbubrega i ukazao da operativno uklanjanje adenoma dovodi do izlečenja hipertenzije i korekcije pridruženih metaboličkih poremećaja (1). Iako kasnije osporavan (2,3), danas je pojam primarnog hiperaldosteronizma sinonim za Conn-ov sindrom. Pored klasičnog opisa aldosteron sekretujućeg adenoma, decenijama sticano iskustvo na planu izučavanja primarnog

Doc. dr Zoran Anđelković, Vojnomedicinska akademija, Klinika za endokrinologiju, Beograd.

hiperaldosteronizma, pokazalo je da ovaj sindrom može da ima raznovrsne kliničko-patomorfološke mogućnosti. Tako se opisuje:

Idiopatski hiperaldosteronizam kod bolesnika sa obostranom hiperplazijom zone glomeruloze u kori nadbubrega (4);

Multipli ili obostrani adenomi u nadbubrežnim žlezdama ili istovremena pojava adenoma i hiperplazije (5);

Hiperplazija samo u jednom nadbubregu (6);

Porodična forma hiperaldosteronizma senzitivna na lečenje glukokortikoidima (7);

Ekstraadrenalni, primarni hiperaldosteronizam zbog tumora u bubregu ili jajniku (8,9).

Ocenjuje se da prevalenca primarnog hiperaldosteronizma (PHA) iznosi 0,05-2% u grupi bolesnika sa hipertenzijom (10). Većinu bolesnika, približno 65%, čine oni sa adenomom dok je difuzna bolesti ili kako se često označava idiopatski hiperaldosteronizam (IHA), prisutna kod oko 32% obolelih. Novije studije ukazuju da se ovaj odnos menja u korist IHA (5). Prema našem iskustvu adenom je prisutan kod 58,7% obolelih u poređenu sa 41,3% sa IHA.

Cilj ovog saopštenja je da se ukaže na specifičnosti kliničkog nalaza, racionalnoj primeni dijagnostičkih testova i izboru modela lečenja. U tom smislu, najpre ćemo ukazati na kriterijume za selekciju bolesnika, specifičnostima kliničkog nalaza, načinima za potvrdu PHA i specifičnim testovima i lokalizacionim procedurama za razlikovanje pojedinih podtipova bolesti.

Naše iskustvo odnosi se na 93 bolesnika sa dokazanim primarnim hiperaldosteronizmom prepoznatim u drugim institucijama i upućenim u VMA radi dopunske dijagnostike i grupi od 36, dobro dokumentovanih bolesnika, dijagnostikovanih i lečenih u Klinici za endokrinologiju VMA u periodu od poslednjih 25 godina. Posmatrano kroz životnu dob i pol, primarni hiperaldosteronizam je bolest od koje oboljeva sredovečna populacija, najčešće između treće i šeste decenije života. Prosečna starost naših bolesnika iznosila je $48,36 \pm 12,3$ godina, pri čemu su žene 2,5 puta češće obolevale od muškaraca.

Selekcija bolesnika

Osnovni kriterijum u izboru bolesnika je dugotrajna hipertenzija rezistentna na klasične oblike medikamentne terapije. U našoj seriji, 97,2% bolesnika je imalo hipertenziju koja je prosečno trajala 9,3 godine (od 6 meseci do 20 godina). Iako retko, opisuju se i normotenzivni oblici PHA (11,12). Dva naša bolesnika sa PHA je imalo normalne vrednosti krvnog pritiska.

I pored dugotrajne hipertenzije, najčešće ne nalazimo pridružene kardiovaskularne i promene na očnom dnu. Tek 22% naših bolesnika je imalo neki oblik hipertoničnog

fundusa dok je manje od 10% imalo EKG promene koje su pre bile u sklopu hipokalemije nego slika hipertrofije srca.

Spontana hipokalemija, njeno olakšano ispoljavanje u toku lečenja diureticima ili kod dijete sa liberalnim unosom soli, zajedno s hipertenzijom, bila je dominantno obeležje, prisutno kod 77% obolelih. Prosečna koncentracija serumskog kalijuma iznosila je 2,6 mEq/L. Kod jedne trećine bolesnika, hipokalemija je bila praćena periodičnom slabošću i grčevima u mišićima. Pridruženo i u korelaciji sa stepenom hipokalemije kod ovih bolesnika bila je prisutna metabolička alkalozna. Stepem hipokalemije korelira sa nivoom lučenja mineralokortikoida tako da u blažim oblicima bolesti nalaz normokalemije ne isključuje, dok njeno prisustvo sa velikom verovatnoćom sugerise mogućnost bolesti (5). Prema našem iskustvu, normokalemija se može objasniti pridržavanjem preporuka za smanjenim unosom soli kod hipertenzivnih bolesnika. Hipokalemija postaje manifestna onda kada se odustane od ovakvog stava i unos soli postane liberalan. I pored česte primene diuretika u lečenju hipertenzije, izrazita hipokalemija (ispod 3 mEq/L) se retko javlja (13). Ukoliko je PHA verovatan, postupak ispitivanja ovih bolesnika može da se nastavi na dva načina. Jedna od mogućnosti je da se izostavi diuretska terapija uz nadoknadu kalijuma per os i slobodan unos soli i nakon 2 nedelje proveriti nivo serumskog kalijuma ili da se u postojećim okolnostima odredi nivo aldosterona u serumu (ALD) i reninska aktivnost plazme (RAP), o čemu ćemo kasnije raspravljati.

Osnovno kliničko obeležje kod naših bolesnika bilo je malo simptoma i nekarakterističan klinički nalaz. Hipertenzija je bila umerena do izrazita, maksimalno do 260/150 mmHg, prosečno 210/120 mmHg. Zbog metaboličke alkaloze ponekad smo zapažali pozitivan Chvostek-ov znak. U rutinskom biohemizmu, jedna trećina je imala serumsku koncentraciju natrijuma iznad 145 mEq/L dok je tek 40% pri slobodnom unosu soli imalo kaliuriju preko 30 mEq/dan. Na osnovu stečenog iskustva, može se prihvatiti stav da nalaz povećane dnevne ekskrecije kalijuma kod hipertenzivnih bolesnika sa hipokalemijom nedvosmisleno ukazuje da je hipertenzija posledica nekontrolisanog lučenja mineralokortikoida. Različite oblike izmenjene glikoregulacije, od snižene tolerancije za ugljene hidrate do manifestnog oblika šećerne bolesti imalo je 22,2% bolesnika što se može objasniti efektima hipokalemije na lučenje insulina. Kod jednog bolesnika hiperaldosteronizam je potvrđen u incidentalno prepoznatom tumoru nadbubrega.

Početna ispitivanja

Prvi postupak za potvrdu PHA je merenje RAP i ALD još u ambulantnim uslovima. Približno 30% bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom i praktično svi sa PHA, imaju suprimiranu RAP u uspravnom stavu zbog čega subnormalne vrednosti RAP nisu dovoljne za potvrdu PHA (14). Iz tog razloga, RAP treba odrediti istovremeno sa

merenjem ALD nakon 4 sata uspravnog položaja kod bolesnika sa smanjenim unosom soli i bez izostavljanja diuretske terapije. Zdrave i osobe sa esencijalnom hipertenzijom pokazuju vrednosti RAP veće od 3 ng/ml/h za razliku od obolelih, kod kojih su vrednosti niže. Istovremen nalaz povišene koncentracije ALD povećava dijagnostičku tačnost. Prema našem iskustvu, svi bolesnici su imali suprimiranu RAP, prosečno 1,13 ng/ml/h, dok je povišena koncentracija aldosterona viđena kod 55,5% bolesnika, prosečno 865 pmol/L (n.v. do 555 pmol/L). Za potvrdu PHA posebno se ističe značaj merenja odnosa ALD (izraženo u ng/dl) i RAP (izraženo u ng/ml/h). Opšte je prihvaćen stav da indeks iznad 20 sa velikom verovatnoćom potvrđuje mogućnost PHA (5,15). Kod naših bolesnika, ALD/RAP kretao se u rasponu od 25 do 60.

Može se zaključiti da bolesnici koji ispunjavaju barem dva od sledeća tri kriterijuma zahtevaju dalje ispitivanje radi potvrde PHA:

1. spontana ili olakšana nastala hipokalemija sa hiperkaliurijom;
2. RAP u uspravnom stavu ispod 3 ng/ml/h;
3. ALD/RAP veći od 20.

Potvrda dijagnoze

Kako je već rečeno, dijagnoza primarnog hiperaldosteronizma kod hipertenzivnih bolesnika zasniva se postojanju hipokalemije udruženo sa hiperkaliurijom, sniženom RAP i nesupresibilno povišenim koncentracijama aldosterona uz normalnu koncentraciju kortizola. Pojedine grupe lekova, kao što su diuretici, spiranolakton, ACE inhibitori, vazodilatatori, na različite načine i različito dugo mogu da utiču na aktivnost osovine renin-angiotenzin-aldosteron. Ovo saznanje nameće potrebu njihovog izostavljanja pre i u vreme sprovođenja dijagnostičkog postupka. Način i dužina delovanja, odnosno period izostavljanja navedeni su u Tabeli 1.

Tabela 1. Najvažnije grupe lekova, njihov efekat i dužina delovanja na osovину renin-angiotenzin-aldosteron

LEK	RENIN- ANGIOTENZIN	ADRENAL UPTAKE	PERIOD IZOSTAVLJANJA
Spiranolakton	+	-+	6 ned.
β blokeri	-	-	1-2 ned.
α blokeri	+	+	12 h.
Diuretici	+	+	2 mes.
Ca - blokeri	+	+	1 dan
ACE inhibitori	-	-	2 ned.

Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1998; 39:45-56.

Često, stepen hipertenzije nameće potrebu medikamentne terapije i ne dozvoljava prekid lečenja. Zbog prolaznog delovanja i kratkotrajnih efekata, dozvoljava se primena a-blokatora i blokatora kalcijumskih kanala do pred sam dan testiranja.

Smisao dinamskih testova zasniva se na dokazivanju nekontrolisanog lučenja aldosterona i nemogućnosti njegove supresije. U praksi, ova procedura se najjednostavnije sprovodi povećanim unosom soli per os ili intravenskom infuzijom soli u fiziološkoj koncentraciji. Pre sprovođenja ovih testova neophodno je, kalijum hloridom per os, korigovati hipokalemiju na nivo iznad 3 mEq/L. Ovakav postupak temelji se na činjenici da sama hipokalemija blokira lučenje aldosterona sa jedne, i mogućnosti da se pojačanim unosom soli pogorša već postojeća hipokalemija, sa druge strane. Kod bolesnika sa izrazitom hipertenzijom, povećan unos soli zahteva poseban oprez a kod onih koji imaju kongestivnu srčanu slabost ovaj postupak treba izbegavati. Sa stanovišta praktičnog izvođenja, postupak oralnog opterećenja solju obavlja se na taj način što u tri uzastopna dana, pri liberalnom unosu soli, uz glavne obroke bolesnik dobija i 2 do 3 g natrijum hlorida u obliku tableta. Test se završava četvrtog dana sakupljanjem 24-časovnog uzorka urina za određivanje aldosterona, natrijuma i kalijuma. Urinarna eliminacija natrijuma veća od 200 mEq/d ukazuje da je opterećenje solju bilo adekvatno a koncentracija aldosterona iznad 39 nmol/d i kalijuma preko 30 mEq/d potvrdu da nije došlo do supresije endogenog lučenja aldosterona (16,17). U zanemarljivo malom procentu bolesnika sa primarnim hiperaldosteronizmom urinarna ekskrecija aldosterona može biti i normalna (18). Brži i za izvođenje jednostavniji supresioni test, obavlja se četvoročasovnom infuzijom 2000 ml 0,9% natrijum hlorida nakon čega se meri koncentracija aldosterona u krvi. Kod zdravih osoba, registruju se vrednosti niže od 166 pmol/L, dok oboleli od PHA imaju koncentracije veće od 277 pmol/L (19).

Nakon što se potvrdi dijagnoza PHA sledi serija ispitivanja sa ciljem da se bliže odredi priroda bolesti odnosno, da li se radi o adenomu ili IHA.

Razlikovanje adenoma od IHA

Ovakav zahtev kliničke prakse nema samo dijagnostičke već i terapijske implikacije. Tako, na primer, kod približno 70% bolesnika sa adenomom hirurško lečenje dovodi do korekcije hipertenzije i hipokalemije. Za razliku od adenoma, operacija kod IHA, bez obzira na stepen ekstenzivnosti, retko kada pokazuje terapijski uspeh.

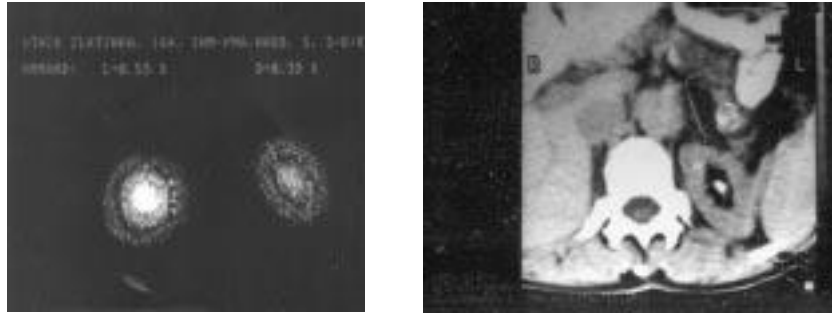
Neki klinički i laboratorijski pokazatelji sa više ili manje pouzdanosti mogu da sugerišu prirodu oboljenja. Opšte posmatrano, hipertenzija je izrazitija, hipokalemija češća a vrednosti aldosterona veće kod adenoma u poređenju sa IHA (Tabela 2). Za potvrdu dijagnoze, ipak, neophodna su preciznija morfofunkcionalna ispitivanja i korišćenje morfoloških lokalizacionih procedura.

Selektivna venska kateterizacija adrenalnog sliva i analiza uzoraka krvi za aldosteron predstavljala je prvi i sa uspehom primenjivan postupak u lokalizacije izvora sekrecije (20,21). Princip metode zasniva se na komparaciji vrednosti aldosterona u uzorcima iz leve i desne adrenalne vene. Opšte je prihvaćeno da petostruko veća koncentracija sa jedne strane ukazuje na prisustvo adenoma. Prema različitim izveštajima, ocenjuje se da dijagnostička tačnost metode iznosi oko 95% (22). Nedostatak je njena invazivnost i teškoće u plasiranju katetera sa desne strane što može da bude ozbiljna zamerka. Selektivnu vensku kateterizaciju primenili smo kod 15 bolesnika (41,6%) sa dijagnostičkom tačnošću od 100%. Procedura može biti dopunjena adrenalnom flebografijom, međutim, zbog mogućnosti ektravazacije boje i rizika od infarkta u nadbubrega ovaj postupak ima sve manje pristalica (23). U grupi bolesnika kod kojih je obavljena venska kateterizacija, kod 8 je urađena i adrenalna flebografija bez navedenih komplikacija. Bez obzira dobre rezultate i dijagnostičku pouzdanost, smatramo da prednost treba dati manje invazivnim dijagnostičkim postupcima kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR), o čemu će mo raspravljati kasnije.

Tabela 2. Značaj pojedinih, kliničkih, laboratorijskih i morfološko lokalizacionih postupaka u razlikovanju adenoma od IHA.

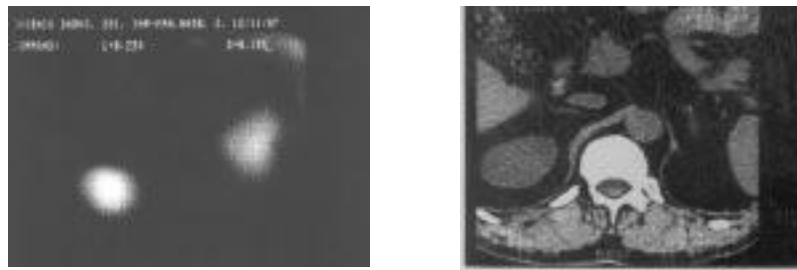
	ADENOM	IHA
hipertenzija	++	+
hipokalemija	++	+
gubitak dnevnog ritma lučenja aldosterona	-	+
odgovor aldosterona u uspravnom stavu	-	+
supresibilnost aldosterona solima	-	+
odgovor aldosterona na angiotenzin II	-	+
18-OH kortikosteron	> 1000 pg/mL	< 1000 pg/mL
CT	tumor	norm./obostrano uveć.
scintigrafija KNŽ	jednostrano	obostrano

Scintigrafija kore nadbubrežnih žlezda jodo-holesterolom je nuklearno-medicinska metoda koja se u prošlosti primenjivala za diferencijalno dijagnostičko razmatranje. Procenjena dijagnostička tačnost iznosi približno 72%, međutim, treba napomenuti da stepen senzitivnosti u mnogome zavisi od veličine adenoma (24). Osnovni nedostaci procedure su dužina trajanja (scintigram se obavlja 14. dana po aplikaciji obeleživača) i visoka cena koštanja. U našoj ustanovi scintigrafska ispitivanja obavljana su Se-metilholesterolom i nisu pokazala superiornost u odnosu na CT pregled (Slika 1).



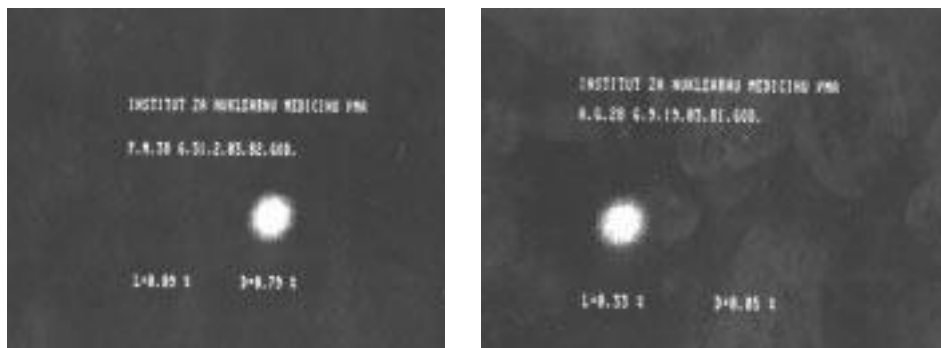
Slika 1. Bolesnik sa adenomom u levom nadbubregu. Scintigraski i CT pregledom dobijen identičan nalaz.

U stanjima kada je CT pokazivao obostrano uvećanje nadbubrega, scintigrafskim pregledom nismo dobijali dodatne informacije (Slika 2).



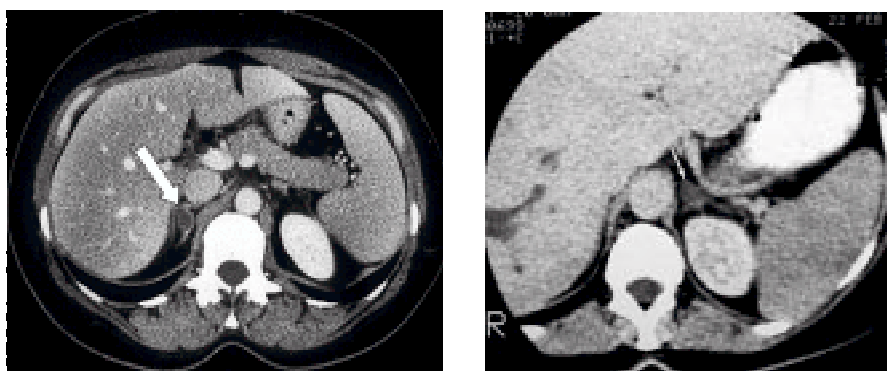
Slika 2. Scintigrafski, obostrano pojačano relativno vezivanje kod bolesnika sa IHA. CT nalaz identičan.

Veću dijagnostičku tačnost pružala je scintigrafija u toku supresije Dexasonom (4 mg dnevno, nedelju dana pre i prvih 5 dana po aplikaciji obeleživača) (Slika 3) I pored toga, ograničenje je predstavljala relativno velika doza Dexasona i rizik za bolesnika sa hipertenzijom.



Slika 3. Scintigrami KNŽ u toku supresije Dexasonom kod adenoma u desnom, odnosno levom nadbubregu.

Komjuterizovana tomografija predstavlja jednostavan i pouzdan način lokalizacije promena u nadbubregu, prvenstveno adenoma (25,26). Olakšanom prepoznavanju ovih promena doprinosi karakterističan oblik i položaj nadbubrega i njegovo jasno razgraničenje od retroperitonealnog masnog tkiva (Slika 4). Sa razvojem skenera visoke rezolucije, danas je moguće uočavanje mikroadenoma već kod veličine od 7 mm. Kod IHA, CT nalaz nadbubrega je normalan ili pokazuje difuzno homogeno odnosno mikronodularno uvećanje. Prema prihvaćenoj metodologiji u našoj ustanovi, CT pregled predstavlja prvu lokalizacionu proceduru kod bolesnika sa dokazanom, nesupresibilno povećanom koncentracijom aldosterona. U slučajevima difuzne bolesti veći praktični zanačaj imala je komplementarno obavljena selektivna venska kateterizacija sa određivanjem aldosterona i primena spiranolaktona u poređenju sa scintigrafijom kore nadbubrega.



Slika 4. CT pregled nadbubrega. Adenom u desnom i Nodularna hiperplazija levog nadbubrega.

Magnetnu rezonancu kao lokalizacionu proceduru novije generacije karakteriše veći stepen rezolucije. Nadbubrežne žlezde se prikazuju kao relativno homogene strukture niskog intenziteta signala, jasno ograničene od okolnog masnog tkiva (27), Slika 5. Prednost MR je bolja procena strukture tkiva u poređenju sa CT pregledom gde se dobija bolja prostorna orijentacija.



Slika 5. MR nalaz adenoma u levom nadbubregu

Lečenje

Terapijski izbor kod bolesnika sa adenomom je totalna drenalektomija na strani tumora. Dobar prediktor uspeha hirurškog lečenja je povoljan terapijski odgovor na preoperativnu primenu spiranolaktona u trajanju od najmanje 2 nedelje (28). Po pravilu, hipertenzija se koriguje unutar tri meseca postoperativno. Rezultati hirurškog lečenja kod naših bolesnika prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Struktura operisanih bolesnika u našoj seriji.

PH nalaz	LEVO	DESNO	VELIČINA	UKUPNO
Adenom	11	8	10-30 mm	19
Karcinom	2	0	30-40 mm	2
Nod.hiperpl.	1	0	30 mm	1
Adenom+IHA	0	1		1
IHA	0	0		0

Kod bolesnika sa IHA predlaže se medikamentno lečenje. Prvi izbor preparata predstavlja spiranolakton u početnoj dozi od 100 mg dnevno koja se može povećati do 400 mg/d. Nažalost, spiranolakton takođe blokira sintezu i periferne efekte androgena zbog čega se kao sporedni efekti pored gastrointestinalnih ispoljavaju i impotencija, slabost libida ili poremećaj menstrualnog ciklusa kod žena. Kod muškaraca i bolesnika koji slabo podnose spiranolakton slični terapijski efekti mogu se postići amiloridom ili triamterenom. Vrlo često, navedenim terapijskim merama nije moguće korigovati hipertenziju zbog čega postoji potreba za dodatnom primenom lekova. Izbor su preparati iz grupe blokatora kalcijumskih kanala i ACE inhibitori. Hipervolemija se nameće kao čest razlog neuspeha farmakološkog lečenja. U ovim okolnostima primena malih doza hidrohlorotijazida u kombinaciji sa diureticima koji štede kalijum može da reši problem.

Kod retkih bolesnika sa familijarnom obostranom hiperplazijom zone glomeruloze, fiziološke doze glikokortikoida koriguju hipertenziju i hipokalemiju. Slične efekte ostvaruje i spiranolakton čime se izbegava blokiranje pituitarno-adrenalne osovine.

Zaključak

Klinički nalaz kod bolesnika sa PHA je nekarakterističan i zahteva primenu laboratorijskih, hormonskih i dinamskih funkcionalnih i morfoloških ispitivanja. Dijagnostički postupak se odvija kroz nekoliko faza. Najpre, selekcija iz grupe

hipertenzivnih bolesnika koji pobuđuju sumnju na PHA. U drugoj fazi sprovode se ispitivanja sa ciljem da se potvrdi hiperaldosteronizam i nesupresibilnost lučenja aldosterona. Treća faza je razlikovanje ademoma od difuzne bolesti. Izbor lečenja kod adenoma je unilateralna adrenalektomija kod bolesnika sa prethodno dobrim terapijskim odgovorom na spiranolakton. Hirurško lečenje kod bolesnika sa difuznom bolešću nema opravdanja. Medikamentni pristup kod ove kategorije obolelih podrzaumeva primenu spiranolaktone u kombinaciji sa blokatorima kalcijumskih kanala i ACE inhibitorima. Ponekad je potrebna i mala doza tiazidskih diuretika.

Literatura

1. Conn J. W.: Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45:3-17.
2. Kucharz E. J.: Forgotten description of primary hyperaldosteronism. *Lancet* 1991; 337:1490.
3. Berlin R.: Before Conn's classic paper. *Lancet* 1991; 338:198.
4. Carey R. M., Sen S., Dolan L. M., et al.: Idiopathic hyperaldosteronism: a possible role for aldosterone-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:94-100.
5. Joung W. F., Hogan M. J., Klee G. G., et al.: Primary aldosteronism: diagnosis et treatment. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65:96-100.
6. Irony I., Kater C. E., Biglieri E. G., et al.: Correctable subsets of primary aldosteronism: primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3:576-82.
7. Sutherland J., Ruse J. L., Laidlaw J. C.: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can. Med. Assoc. J.* 1966; 95:1109-19.
8. Flanagan M. J., McDonald J. H.: Heterotopic adrenocortical adenoma producing primary primary aldosteronism. *J. Urol.* 1967; 98:133-9.
9. Todesco S., Terribile V., Borsatti A., Mantero F.: Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41:809-19.
10. Lund J. O., Nielsen M. D., Giese J.: Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1981; 646:54-7.
11. Hideo S., Haruo A., Isao E., et al.: Normotensive primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1980; 69:603-9.
12. Tsuyoshi K., Fumitake I., Fumimaro O., et al.: Normotensive primary aldosteronism: Report of case. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 52:1009-13.
13. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents: Double blind control study of antihypertensive agents. III. Chlorothiazide alone and in

- combination with other agents: preliminary results. *Arch. Intern. Med.* 1962; 110:230-6.
14. Jose A., Kaplan N. M.: Plasma renin activity in the diagnosis of primary aldosteronism: failure to distinguish primary aldosteronism from essential hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1969; 123:141-6.
 15. Hamlet S. M., Tunny T. J., Woodland E., Gordon R. D.: Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary hyperaldosteronism? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1985; 12:249-52.
 16. Bravo E. L., Tarazi R. C., Dustan H. P., et al.: The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1983; 74:641-51.
 17. Streeten D. H. P., Tomycz N., Anderson G. H. Jr.: Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1979; 67:403-13.
 18. Nomura K., Han D. C., Jiboki K., et al.: Primary aldosteronism with normal aldosterone levels in blood and urine. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1985; 110:522-5.
 19. Arteaga E., Klein R., Biglieri E. G.: Use of saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1985; 79:722-8.
 20. Melby J. C., Spark J. F., Dale S. L., et al.: Diagnosis and localisation of aldosterone-producing adenomas by adrenal-vein catheterisation. *N. Engl. J. Med.* 1967; 277:1050-6.
 21. Kahn P. C., Kelleher M. D., Egdahl R. H., Melby J. C.: Adrenal arteriography in primary aldosteronism. *Radiology* 1971; 101:71-8.
 22. Young W.F. Jr., Klee G. G.: Primary aldosteronism: diagnostic evaluation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1988; 17:367-95.
 23. Bayliss R. I. S., Edwards O. M., Starer F.: Complication of adrenal venography. *Br. J. Radiol.* 1970; 43:531-3.
 24. Horgan M. J., McRae J., Schambelan M., Biglieri E. G.: Location of aldosterone-producing adenomas with 131-I-19-iodocholesterol. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294:410-4.
 25. Ganguly A., Pratt J. H., Yune H. Y., et al.: Detection of adrenal tumors by computerized tomographic scan in endocrine hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139:589-90.
 26. White E. A., Schambelan M., Rost C. R., et al.: Use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303:1503-7.
 27. Falke T. H. M., te Strake L., Shaff M. I., et al.: MR imaging of the adrenals: correlation with computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1986; 10:242-53.

28. Ferriss J. B., Brown J. J., Fraser R., et al.: Results of adrenal surgery in patients with hypertension, aldosterone excess. And low plasma renin concentration. Br. Med. J. 1975; 1:135-8.