

การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงในโรคของต่อมหมวกไต

ศรีสุดา สิตปรีชา*

สุมนา ภูพานิช* วราศรี คังคายะ*

Sitprija S, Poovapanich S, Kungkaya V. Hypertension in adrenal diseases : An approach to diagnosis. Chula Med J 1988 March; 32(4): 285-290

Adrenal causes of hypertension include congenital adrenal hyperplasia, primary aldosteronism, Cushing's syndrome and pheochromocytoma. In congenital adrenal hyperplasia caused by 11 B - hydroxylase and 17 - hydroxylase deficiencies, the important clue is an abnormality in development of genital organ and secondary sexual characteristics. In primary aldosteronism, the presence of hypokalemia and inappropriate kaliuresis is commonly found and the diagnosis is confirmed by nonsuppressible aldosterone excretion during salt loading and suppressed plasma renin activity. The diagnosis of Cushing's syndrome especially the determination of its cause is important for the proper choice and success of the treatment. Pheochromocytoma is a serious and potentially fatal cause of hypertension. The diagnosis depends on laboratory test result.

Reprint requests. Sitprija S, Department of Internal of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand

Received for publication. February 15, 1988.

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุของการตายและการพิการทางสมอง ไต ตา และหัวใจวาย การรักษาจะช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ความดันโลหิตสูงอาจจะหายขาดถ้าหาเหตุและแก้เหตุนั้นได้ เช่น ความดันโลหิตสูงในโรคของต่อมหมวกไต ต่อมหมวกไตจะสร้างฮอร์โมนซึ่งมีบทบาทต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ mineralocorticoids, glucocorticoids และ catecholamines เมื่อมีการหลั่งของฮอร์โมนเหล่านี้มากขึ้นจะมีอาการความดันโลหิตสูง ซึ่งจะพบได้ใน Congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, Primary aldosteronism และ Pheochromocytoma พยาธิสภาพเหล่านี้สามารถที่จะแก้เหตุได้ ดังนั้นจะได้กล่าวถึงแนวทางในการวินิจฉัยโรคดังกล่าวจากอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

การขาดเอนไซม์ซึ่งช่วยในการสร้างสเตอรอยด์ของต่อมหมวกไต การสร้าง cortisol จะลดลง ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของ ACTH เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด hyperplasia ของ adrenal cortex นอกจากนี้มีการผิดปกติของสเตอรอยด์กลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น ในการขาดเอนไซม์ 11 β - hydroxylase และ 17 α - hydroxylase จะมีการสร้าง cortisol ลดลง มีการเพิ่มของ deoxycorticosterone และมีการผิดปกติของ androgen

การขาด 11 β - Hydroxylase⁽¹⁾ อุบัติการณ์ของโรคนี้พบเป็นอันดับที่สองของ CAH พบน้อยกว่าร้อยละ 5⁽²⁾ การขาดเอนไซม์นี้เป็น partial defect มีการขาด cortisol บางส่วน (partial deficiency) มีการเพิ่มของ deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol และ androgen อาการของโรคมักจะเกิดในระยะทารกหรือในเด็ก คือมีอาการ virilization ในหญิง precocious puberty และ masculinization ในชาย ความดันโลหิตสูง และซีรั่มโปแตสเซียมต่ำ

การตรวจสเตอรอยด์ พลาสมา 11 - deoxycortisol, deoxycorticosterone และ 17 α - hydroxyprogesterone สูงขึ้นมาก urinary pregnanetriol และ 17 - ketosteroids เพิ่มขึ้น

การขาด 17 α - hydroxylase⁽³⁾ การขาดเอนไซม์นี้ทำให้เกิดการขาด cortisol, sex steroid แต่มีการเพิ่มของ corticosterone และ 11-deoxycorticosterone อาการของโรคจะเกิดในวัยรุ่น รูปร่าง eunuchoid, ไม่มีประจำเดือน ไม่มีลักษณะทางเพศ (secondary sex characteristics)

pseudohermaphroditism ในชาย ความดันโลหิตสูงและซีรั่มโปแตสเซียมต่ำ

การตรวจสเตอรอยด์ พลาสมา deoxycorticosterone และ corticosterone สูง พลาสมา 17 α - hydroxyprogesterone, urinary pregnanetriol และ 17 - ketosteroids จะต่ำ

Primary aldosteronism (PA)

อุบัติการณ์ของ PA ประมาณร้อยละ 0.5-2⁽⁴⁾ อายุที่พบมากระหว่าง 30-50 ปี หญิงมากกว่าชาย อาการความดันโลหิตสูงจะไม่รุนแรง อาจมีอาการอันเนื่องจากระดับซีรั่มโปแตสเซียมต่ำ คือ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะบ่อยในตอนกลางคืน ตื่นน้ำมาก หรือตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าปริมาณของโปแตสเซียมในซีรั่มต่ำ โดยไม่แสดงอาการดังกล่าว ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและระยะเวลาของโรค

การตรวจหาปริมาณของซีรั่มโปแตสเซียม ใน PA มักจะมีค่าของซีรั่มโปแตสเซียมต่ำกว่าปกติ และค่าโปแตสเซียมในปัสสาวะก็ต่ำด้วย ซึ่งเกิดขึ้นเอง หรือเกิดขึ้นเมื่อได้ยาขับปัสสาวะและเมื่อหยุดยาระดับโปแตสเซียมก็ยังต่ำอยู่ หรือเกิดขึ้นเมื่อให้เกลือโซเดียมคลอไรด์จำนวนมาก ประมาณ 200 mEq หรือ 12 กรัมต่อวัน ในระยะ 3-5 วัน^(5,6) ร้อยละ 7-38 ของ PA ที่มีซีรั่มโปแตสเซียมปกติ และร้อยละ 10-12 ของ PA ที่หลังจากให้เกลือโซเดียมจำนวนมากค่าซีรั่มโปแตสเซียมก็ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจหาพลาสมา renin activity และ aldosterone⁽⁷⁾ ก่อนการตรวจนี้จะต้องหยุดยาขับปัสสาวะอย่างน้อย 4 อาทิตย์ spironolactone 6 อาทิตย์ และยาลดความดันโลหิต sympathetic inhibitor 1 อาทิตย์ ให้เกลือโซเดียมมากกว่า 120 mEq หรือ 7 กรัมต่อวันในระยะ 4 วัน หรือให้ 0.9 % N.S.S เข้าหลอดเลือด 4 ชม. 4 วัน

Plasma renin activity (PRA) ใน PA จะมีค่าต่ำ และเมื่อกระตุ้นด้วยการจำกัดเกลือ การให้ยาขับปัสสาวะ และการอยู่ในท่านั่งก็จะไม่มีการตอบสนอง แต่ผลการตรวจ PRA จะได้ผลลวงทางบวกและลบมาก จึงมีขอบเขตจำกัดในการที่จะใช้เป็น screening test

Plasma และ urinary aldosterone ปริมาณของ aldosterone ในปัสสาวะใน PA จะมากกว่า 14.0 $\mu\text{g}/24$ ชม. ซึ่งจะคาบเกี่ยวกับค่าใน essential hypertension ร้อยละ 7 ปริมาณของ aldosterone ในพลาสมา ใน PA ซึ่งเกิดจาก adenoma จะมากกว่า 20 ng/dl เวลา 8.00 น. หลังจากอยู่ในท่านอน 6 ชม.) แต่ค่าจะต่ำลงถ้า PA นั้น เกิดจาก

idiopathic hyperplasia พลาสมา aldosterone นั้นเป็นค่าเฉพาะในช่วงระยะเวลานั้น และอยู่ในสภาพที่กำหนดค่าที่ได้จะคาบเกี่ยวกับ essential hypertension ร้อยละ 39 ดังนั้น การตรวจหา aldosterone ในปัสสาวะจะมีความจำเพาะและมีความไวมากกว่า

การหาอัตราส่วนของพลาสมา aldosterone และพลาสมา renin activity จะช่วยในการ screen PA ได้ดีกว่าค่าของแต่ละอย่าง⁽⁸⁾ Muratani และพวก⁽⁹⁾ ได้ใช้ทั้งค่าพลาสมา aldosterone และอัตราส่วนของพลาสมา aldosterone และพลาสมา renin activity พบว่ามีจะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น

Captopril test Captopril เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin - converting enzyme ทำให้มีการหลั่งของ renin มากขึ้น และลดปริมาณของพลาสมา aldosterone⁽¹⁰⁾ แต่ใน PA จะไม่มีผลดังกล่าว มีรายงานที่มีผลแย้ง⁽⁴⁾ แต่ถ้าหาอัตราส่วนของพลาสมา aldosterone และพลาสมา renin activity หลังให้ captopril จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ดีกว่า^(11,12)

การตรวจพิเคราะห์แยกโรค สาเหตุของ PA ที่สำคัญมี 2 ประการคือ adenoma พบประมาณร้อยละ 65 และ idiopathic hyperplasia พบประมาณร้อยละ 34 ซึ่งการรักษาจะต่างกัน

พลาสมา 18 - hydroxycorticosterone (18-OH-B) จะเพิ่มขึ้นใน adenoma มากกว่าใน hyperplasia⁽¹³⁾ ใน adenoma มีการผิดปกติของ corticosterone methyl oxidase II enzyme

การตรวจหาพลาสมา aldosterone และ 18-OH-B ในท่านอนและภายหลังที่อยู่ในท่านั่ง 4 ชม. ใน adenoma ค่า aldosterone และ 18-OH-B จะไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง แต่ใน hyperplasia ค่าจะสูงขึ้น ซึ่งจะช่วยในการพิเคราะห์แยกโรคได้ร้อยละ 90⁽¹⁴⁾

การตรวจ Adrenal scan ด้วย iodocholesterol (NP-59) จะช่วยวินิจฉัย adenoma ได้ร้อยละ 90⁽¹⁵⁾

การตรวจหาพลาสมา aldosterone จาก adrenal vein 2 ข้าง ข้างที่มี adenoma จะมีค่าสูงกว่าอีกข้าง 20 เท่าหรือมากกว่า ซึ่งจะช่วยในการพิเคราะห์แยกโรคได้ร้อยละ 95⁽¹⁶⁾

การตรวจอื่น ๆ เช่น การกวดการหลั่งของ aldosterone ด้วย deoxycorticosterone acetate และ การให้ N.S.S เข้าหลอดเลือด ซึ่งจะมีการตอบสนองใน indeterminate hyperaldosteronism ซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 1 และการให้

dexamethasone ซึ่งจะลด aldosterone ใน glucocorticoid - remediable hyperaldosteronism

Cushing's syndrome (CS)

โรคนี้พบในหญิงมากกว่าชาย 10:1 ความอ้วนเป็นอาการที่พบบ่อย หญิงอ้วนที่มีความดันโลหิตสูง มีเบาหวาน และการผิดปกติของประจำเดือน มักจะถูกสงสัยว่าเป็น CS การตรวจอาการอื่น เช่น การเกิดจำเขียวตามตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรงและ plethora อาจจะช่วยพิเคราะห์แยกโรคอ้วนกับ CS⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามมี CS จำนวนหนึ่งที่ไม่มีอาการ classical

การตรวจ cortisol ในพลาสมาและในปัสสาวะ พลาสมา cortisol จะสูงขึ้นหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ และสูญเสีย diurnal variation ในคนปกติค่าในเวลา 16.00 - 24.00 น. จะต่ำกว่าค่าในเวลา 8.00 น. ประมาณร้อยละ 75 ค่าพลาสมา cortisol เวลา 24.00 น. จะต่ำมาก แต่มีรายงานค่าพลาสมา cortisol ที่ยังคงมี diurnal variation ใน CS⁽¹⁸⁾ การตรวจพลาสมา cortisol จึงมีข้อจำกัดในการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค

การตรวจหา cortisol ในปัสสาวะ 24 ชม. cortisol ที่ขับออกทางไตนั้นเป็น free form ใน CS จะพบว่ามีค่ามากกว่า 100 ug/24 ชม.⁽¹⁹⁾ ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ร้อยละ 90 และพิเคราะห์แยกโรคอ้วนออกไปได้ มีผลลวงทางลบประมาณร้อยละ 3 โดยเฉพาะเมื่ออยู่ในภาวะเครียด การตรวจนี้ใช้เป็น screening test

Suppression test ด้วย Low dose dexamethasone⁽²⁰⁾

(1) ให้ 1 มก. ของ dexamethasone เวลา 23.00 - 24.00 น. และตรวจค่าพลาสมา cortisol เวลา 8.00 น. ใน CS จะมีค่ามากกว่า 10 ug/dl (ค่าปกติ 5 ug/dl) ถ้าไม่มีภาวะเครียดจะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ร้อยละ 98 พบผลลวงทางบวกในผู้ป่วยนอกร้อยละ 1 ผู้ป่วยในร้อยละ 25 และในคนอ้วนร้อยละ 15 ใช้เป็น screening test ได้ดีในผู้ป่วยนอก

(2) ให้ 0.5 มก. ของ dexamethasone ทุก 6 ชม. 8 ครั้งตรวจหา 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) หรือ cortisol ในปัสสาวะ 24 ชม. และตรวจพลาสมา cortisol ในวันที่ 2 ใน CS ค่า urinary 17-OHCS มากกว่า 2.5 มก./1 กรัมของ creatinine และ urinary cortisol มากกว่า 25 / 24 ชม. ค่าพลาสมา cortisol มากกว่า 10 ug/dl จะมีผลลวงทางบวกร้อยละ 3 การตรวจนี้จะช่วยในวินิจฉัยโรคนี้ได้ดี

การพิจารณาที่แยกโรค

พลาสมา ACTH CS ที่มีสาเหตุจาก adrenal tumour พลาสมา ACTH จะมีค่าต่ำกว่า 20 pg/ml (ค่าปกติในเวลา 8.00 น. 20-100 pg/ml) แต่ในรายที่เป็น Cushing's disease (CD) พลาสมา ACTH จะปกติหรือสูงขึ้น (40-200 pg/ml) ร้อยละ 50 มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ และใน ectopic ACTH syndrome พลาสมา ACTH จะสูงจาก 100 เป็นหลายพัน picogram ร้อยละ 65 จะมีค่าพลาสมา ACTH เกิน 200 pg/ml⁽²¹⁾

High dose dexamethasone ให้ dexamethasone 2 มก. ทุก 6 ชม. 8 ครั้ง ใน CD ส่วนมาก (ประมาณ 93%) จะมีการลดลงของ 17-OHCS, cortisol ในปัสสาวะและพลาสมา cortisol 40-50 % ในวันที่ 2 ใน adrenal tumour พบผลลวงทางบวกร้อยละ 3 กรณีที่มีการหลั่งของสเตรอยด์จาก tumour เป็นพัก ๆ ใน ectopic ACTH พบผลลวงทางบวกได้ในบางรายของ bronchial adenoma⁽²⁰⁾

การให้ dexamethasone 8 มก. เวลา 23.00 - 24.00 น. และตรวจพลาสมา cortisol เวลา 8.00 น. ใน CD จะมีค่าต่ำกว่าเดิมร้อยละ 50 การตรวจนี้ช่วยในการวินิจฉัยโรค CD ได้ร้อยละ 95⁽²²⁾

การตรวจอื่น ๆ เช่น metyrapone test และ ACTH stimulation test ถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ cortisol ก็จะช่วยเสริมการวินิจฉัย CD ผลลวงทางบวกพบได้ใน adrenal tumour ซึ่ง tumour cell มี receptor ของ ACTH Insulin induced hypoglycemia จะมีประโยชน์ในกรณีพิจารณาโรค CS จากภาวะ cortisol สูงจากเหตุอื่น เช่น depression หรือ alcohol pseudo-Cushing's syndrome⁽²⁰⁾ ใน CS จะไม่มีการเพิ่มของ cortisol แต่ในภาวะดังกล่าวจะมีการเพิ่มขึ้นของ cortisol

การตรวจภาพของต่อมได้สมองนั้น ถ้าเป็น macroadenoma อาจจะมีการผิดปกติจากการ X-ray sella แต่ถ้าเป็น microadenoma อาจจะมีการเห็นจาก computed tomography (CT) tumour ของต่อมหมวกไตอาจเห็นจาก ultrasound หรือ CT หรือ radioiodinated cholesterol scan ถ้าสงสัย ectopic ACTH syndrome 60-70% จะพบ tumour ในปอดจาก X-ray, tomography หรือ CT scan

Pheochromocytoma

อุบัติการณ์ของ pheochromocytoma ประมาณร้อยละ 0.1 - 0.5 ของผู้ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูง อาการที่สำคัญคือ ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ ใจเต้นแรงและ

มีเหงื่อออก นอกจากนี้ควรจะนึกถึงโรคนี้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาลดความดัน ความดันโลหิตสูงที่รุนแรง การเกิดความดันโลหิตสูงครั้งคราวหรือเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อได้ยาสลบหรือเกิดความเครียดทางจิต และเกิดความดันโลหิตสูงเมื่อใช้ยาลดความดันบางชนิด เช่น reserpine หรือ guanethidine

การตรวจ catecholamines และ metabolites การตรวจพลาสมา catecholamine เป็นการตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยได้ดีที่สุด การตรวจ metabolite ในปัสสาวะมักจะมีผลลวงทางลบได้⁽²³⁾

การตรวจพลาสมา catecholamine โดยเจาะเลือดจากผู้ป่วยในท่านอนภายหลังที่นอนพัก 30 นาที ใน pheochromocytoma จะมีค่าสูงกว่า 2,000 pg/ml ถ้าค่าต่ำกว่า 1,000 pg/ml ก็ไม่น่าจะเป็นโรคนี้ แต่ถ้าค่าอยู่ระหว่าง 1,000-2,000 pg/ml ก็จะต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นเพิ่มเติม การตรวจพลาสมา catecholamine นั้น สะดวกและสามารถตรวจในขณะที่มีการหลั่งของ catecholamine เป็นพัก ๆ ข้อควรระวังคือพลาสมา catecholamine ที่มีค่าสูงนั้นอาจพบในภาวะอื่น ๆ ด้วย เช่น hypovolemia การออกกำลังกาย ภาวะที่ร่างกายเป็นกรด การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การเพิ่ม intracranial pressure ภาวะขาดออกซิเจน ภาวะไตวาย ความอ้วน hemolysis, hyperbilirubinemia และการได้ยาบางอย่าง เช่น methyl dopa, L-dopa, histamine, glucagon

การตรวจ urinary catecholamine และ metabolite จะมีผลลวงทางลบร้อยละ 3-21 และร้อยละ 3-23 ตามลำดับ⁽²⁴⁻²⁷⁾ การตรวจ urinary vanillylmandelic acid (VMA) ได้ผลลวงทางลบร้อยละ 3-50⁽²⁴⁻²⁸⁾ การตรวจ urinary metanephrine จะเป็น screening test ที่เชื่อถือได้ร้อยละ 95 ผลจากยาที่จะทำให้ผลการตรวจผิดไปจะมีน้อยกว่าการตรวจ catecholamine และ VMA ในกรณีที่มีการหลั่งของ catecholamine เป็นพัก ๆ การตรวจหาฮอร์โมนในปัสสาวะ 24 ชม. อาจจะได้ค่าสูงกว่าปกติชัดเจน การเก็บปัสสาวะในช่วงที่มีอาการและหาค่าเป็นอัตราส่วนกับค่าของ creatinine ในปัสสาวะจะช่วยให้ตรวจพบความผิดปกติในการหลั่งของฮอร์โมนในช่วงนั้นได้

การตรวจโดยการกระตุ้นหรือกดการหลั่งของ catecholamine การกระตุ้นการหลั่งของ catecholamine ด้วย glucagon 2 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือด ในรายที่ความดันโลหิตไม่สูง ความดันโลหิตจะระยาะคล้ายตัวต่ำกว่า 100 มม.

ปรอท และตรวจหาพลาสมา catecholamine 1-3 นาที่หลังให้ยา ใน pheochromocytoma จะมีการเพิ่มของฮอร์โมนอย่างน้อย 3 เท่าหรือ $\geq 2,000$ pg/ml มีการเพิ่มของความดันโลหิต 20/25 มม.ปรอท⁽²⁹⁾

การกดการหลั่งของ catecholamine ด้วย clonidine 300 มก. ทางปากตรวจพลาสมา catecholamine 2-3 ชม. หลังให้ยา ใน pheochromocytoma ค่าพลาสมา catecholamine จะไม่ลดลงหรือไม่ต่ำกว่า 500 pg/ml^(30,31) แต่มีรายงานที่ให้ผลลวงทางลบ⁽³²⁾

การตรวจหาตำแหน่งของ pheochromocytoma โดยการทำให้ computed tomography ของต่อมหมวกไตจะเห็นเนื้องอกในขนาดที่โตกว่า 1 ซม. ในกรณีที่ไม่เห็น tumour อาจทำ selective arteriography ใน pheochromocytoma ที่อยู่นอกต่อมหมวกไตทำการตรวจพลาสมา catecholamine จาก selective caval sampling อาจช่วยบอกตำแหน่งของ tumour ได้ วิธีการอีกอย่างคือ ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scan ซึ่งจะช่วยตรวจหา pheochromocytoma ในและนอกต่อมหมวกไตตลอดจน metastatic site

การตรวจนี้มีความไวร้อยละ 77 ความจำเพาะร้อยละ 96 และความแม่นยำร้อยละ 36⁽³³⁾

สรุป

โรคของต่อมหมวกไตที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงคือ Congenital adrenal hyperplasia, Primary aldosteronism, Cushing's syndrome และ Pheochromocytoma ใน Congenital adrenal hyperplasia อาการผิดปกติของอวัยวะเพศและลักษณะทางเพศ (secondary sex characteristics) จะเป็นอาการแสดงที่สำคัญ ใน Primary aldosteronism ภาวะโปแตสเซียมต่ำจะเป็นเหตุหน้า ปริมาณ aldosterone สูงและไม่ลดลงเมื่อให้เกลือโซเดียมและพลาสมา renin activity ต่ำ จะช่วยยืนยันการวินิจฉัย ใน Cushing's syndrome การวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะการหาเหตุของโรค นั้นมีความสำคัญ เพราะจะช่วยให้เลือกวิธีการรักษาได้ถูกต้อง และการรักษาได้ผลดี Pheochromocytoma เป็นสาเหตุที่ทำให้ความดันโลหิตสูงรุนแรง อันอาจจะมีอันตรายต่อชีวิต การวินิจฉัยอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อ้างอิง

1. New MI, Dupont B, Pang S, Pollack M, Levine LS. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent Prog Horm Res* 1981; 37: 105-181
2. Savage MO. Congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 1985 Nov; 14(4): 893-909
3. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966 Dec; 45(12): 1946-1954
4. Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab* 1985 Nov; 14(4): 977-995
5. Melby JC. Diagnosis and treatment of hyperaldosteronism and hypoaldosteronism. In: Degroot L, Nelson D, eds. *Endocrinology Vol II*, New York: Grune and Stratton, 1979. 1225-1235
6. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983 Apr; 74(4): 641-651
7. Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ, Lever AF, Patfield PL, Robertson JI. Clinical biochemical and pathological features of low-renin (primary) hyperaldosteronism. *Am Heart J* 1978 Mar; 95(3): 375-388
8. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981 Dec; 141(12): 1589
9. Muratani H, Abe I, Tomila Y, Ueno M, Kawazoe N, Kimura Y, Tsuchihashi T, Is single oral administration of captopril beneficial in screening for primary aldosteronism? *Am Heart J* 1986 Aug; 112(2): 361-367
10. Fagard RH, Amery AK, Lijnen PJ, Reybrouck TM. Comparative study of an angiotensin-II analog and a converting enzyme inhibitor. *Kidney Int* 1980 May; 17(5): 647-653
11. Traub YM. Captopril V aldosterone to plasma renin activity ratio in screening for primary aldosteronism. *Arch Intern Med* 1982 Nov; 142(11): 2231-2233
12. Lyons DF, Kem CD, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Nov; 57(5): 892
13. Chu MD, Ulick S. Isolation and identification

- of 18-hydroxycortisol from the urine of patients with primary aldosteronism. *J Biol Chem* 1982 Mar; 257(5): 2218-2224
14. Melby JC. Primary aldosteronism. (clinical conference). *Kidney-Int* 1984 Nov; 26(5): 769-778
 15. Anderson BG, Melby JC. Adrenal scintigraphy with I-131-6-beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59) in primary aldosteronism. *J Nuclear Med* 1983 May; 24(5): P55
 16. Melby JC. Identifying the adrenal lesion in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1972 Jan; 76(6): 1039-1041
 17. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982 Sep 18; 2 (8299): 646-649
 18. Glass AR, Zavadil AP, 3d'Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jul; 59(1) : 161-165
 19. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979 Sep; 28(9): 955-977
 20. Middler SA. Addison's disease and Cushing's syndrome. In: Carlson HE, ed. *Endocrinology*. New York: Wiley Medical Publication, 1983. 127-141
 21. Gold EM. The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1979 May; 90(5): 829-844
 22. Tyrrell JB, Forsham PH. Glucocorticoids and adrenal androgens. In : Forsham PH, Greenspan FS, eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1983. 258-294.
 23. Bravo EL, Gifford RW, Jr. Current concepts: pheochromocytoma; diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984; 311 (20): 1298-1303
 24. Sjoerdsma A, Engelman K, Waldmann TA, Cooperman LH, Hammond WG. Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatment. Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med* 1966 Dec; 65(6): 1302-1326
 25. Gitlow SE, Mendiowitz M, Bertani LM. The biochemical techniques for detecting and establishing the presence of a pheochromocytoma: a review of ten years' experience. *Am J Cardiol* 1970 Sep; 26(3): 270-279
 26. Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG Jr. Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 1974 May; 179(5): 740-748
 27. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma: diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979 Sep 27; 301(13): 682-686
 28. Melmon KL. The endocrinologic function of selected autacoids: catecholamines, acetylcholine, serotonin, and histamine. In: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1981. 515-588
 29. Bravo EL. Secondary hypertension: a streamlined approach to diagnosis. *Postgrad Med* 1986 Jul; 80(1): 139-151
 30. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW 3d. Clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1981 Sep 10; 305 (11): 623-626
 31. Karlberg BE, Hedman L. Value of the clonidine suppression test in the diagnosis of pheochromocytoma. *Acta Med Scand* 1986; 714 (Suppl): 15-21
 32. Taylor HC, Mayes D, Anton A. clonidine suppression test for pheochromocytoma: examples of misleading results. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Jul; 63(1): 238-242
 33. Swensen SJ, Brown ML, Sheps SG, Sizemore GW, Gharib H, Grant CS, Van Heerden JA. Use of 131-MIBG scintigraphy in the evaluation of suspected pheochromocytoma. *Clin Proc* 1985 May; 60(5): 299-304