



Trudności w diagnostyce różnicowej podtypów pierwotnego aldosteronizmu u kobiety z udarami mózgowymi w młodym wieku

The difficulties in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes in women with strokes at a young age

Anna Bohdanowicz-Pawlak, Jadwiga Szymczak, Joanna Jakubowska, Anna Brona

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

U chorych z pierwotnym aldosteronizmem (PA, *primary aldosteronism*) rozpoznanie podtypu aldosteronizmu ma zasadnicze znaczenie dla wyboru odpowiedniego leczenia. Poniżej autorzy prezentują przypadek zespołu pierwotnego aldosteronizmu u 46-letniej kobiety po dwóch udarach mózgowych, który nastęrczył wiele trudności w określeniu przyczyny PA. Ze względu na znacznie podwyższone stężenia aldosteronu w surowicy krwi i moczu, obniżenie aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*), wysoki wskaźnik aldosteronu/PRA i obraz makrogruczolaka nadnercza w tomografii komputerowej, rozpoznano *aldosteronoma* i chorą poddano jednostronnej adrenalectomii. Leczenie to nie było skuteczne, wynik badania histopatologicznego wskazywał na przerost nadnerczy, a badania biochemiczne — na aldosteronizm hamowany glikokortykosteroidami. W badaniu genetycznym nie wykazano jednak genu chimerycznego CYP 11 β 1/CYP 11 β 2. Ostatecznie rozpoznano obustronny przerost nadnerczy i zastosowano leczenie zachowawcze z uwzględnieniem antagonisty aldosteronu. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (6): 492–496)

Słowa kluczowe: pierwotny aldosteronizm, *aldosteronoma*, obustronny przerost nadnerczy, aldosteronizm hamowany glikokortykosteroidami

Abstract

In patients with primary aldosteronism (PA), it is fundamental to distinguish between subtypes that benefit from different treatment. The authors describe difficulties in differential diagnosis in a case of 46 year old women with PA and two strokes in the past. Based on high plasma and urine aldosterone concentration, low plasma renin activity (PRA), very high aldosterone/PRA ratio and unilateral macroadenoma detected in computed tomography, aldosterone producing adenoma was diagnosed and the patient was performed unilateral adrenalectomy. Despite the surgical treatment the patient still presented with clinical and biochemical PA symptoms. Moreover, histological examination suggested adrenal hyperplasia, and laboratory tests were typical for glucocorticoid-remediable aldosteronism. Unfortunately, we didn't find a chimeric CYP 11 β 1/CYP 11 β 2 gene. Finally, bilateral adrenal hyperplasia was diagnosed and medical treatment with aldosterone antagonist was initiated. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (6): 492–496)

Key words: *primary aldosteronism, aldosterone producing adenoma, bilateral adrenal hyperplasia, glucocorticoid-remediable aldosteronism*

Wstęp

Aldosteron (A, *aldosterone*) jest produkowany w warstwie kłębkowej nadnerczy, a najważniejszymi regulatorami jego wytwarzania są angiotensyna II i stężenie jonów potasu w surowicy krwi. Pierwotny aldosteronizm (PA, *primary aldosteronism*) charakteryzuje się zwiększonym, względnie autonomicznym wydzielaniem aldosteronu z wtórnym zahamowaniem aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*). Chorzy z PA stanowią około 5–10% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [1, 2]. Najczęściej przyczyną PA jest obustronny przerost kory nadnerczy (ponad połowa przypadków) lub gru-

czolak nadnerczy wydzielający aldosteron. Inne przyczyny, takie jak jednostronny przerost nadnerczy, rodzinny aldosteronizm, rak nadnerczy oraz sporadycznie występująca produkcja ektopowa aldosteronu w nowotworach stanowią zaledwie 5%. Rodzinny aldosteronizm typu I jest hamowany glikokortykosteroidami (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*), typ II obejmuje inne postacie PA występujące rodzinie. Nadmiar aldosteronu skutkuje zwykle nadciśnieniem tętniczym z hipokaliemią. U chorych z PA uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego jest większe niż u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, ponieważ aldosteron nie tylko zwiększa ciśnienie tętnicze, ale powoduje



przebudowę i włóknienie mięśnia sercowego oraz włóknienie naczyń [3–5]. Ponadto w obrazie klinicznym mogą pojawić się następstwa hipokaliemii i hiperkaliurii, takie jak: osłabienie i kurcze mięśniowe, poliuria, polidypsja, nietolerancja węglowodanów, cukrzyca. W diagnostyce hormonalnej PA należy wstępnie ocenić stężenie A w surowicy i jego wydalanie z moczem dobowym, PRA, oraz określić stosunek stężenia aldosteronu w surowicy (ng/dl) do PRA (ng/ml/godz.). Aktywność reninowa osocza poniżej 1,0 ng/ml/godz. i wskaźnik A/PRA wynoszący co najmniej 20 wskazują na pierwotny aldosteronizm, jednak nie ma jednomyślności co do wartości tego wskaźnika [6, 7]. Jeśli wskaźnik A/PRA sugeruje PA, wielu autorów zaleca potwierdzenie rozpoznania za pomocą jednego z testów obciążenia: sodem, fludrokortyzonem lub kaptoprilem [8]. W różnicowaniu najważniejszych przyczyn PA stosuje się test pionizacji, który polega na oznaczeniu PRA, A (i ewentualnie 18-hydroksykortykosteronu [18OHB]) po spoczynku nocnym oraz po 2–4 godzinach pionizacji. W przypadku gruczolaka stężenie aldosteronu nie zmienia się lub obniża po pionizacji, natomiast w prze-roście nadnerczy może się zwiększać, ponieważ zostaje zachowana wrażliwość na wzrost angiotensyny. Test ten ma ograniczoną czułość i swoistość, ponieważ wzrost stężenia aldosteronu po pionizacji obserwowano także u wielu pacjentów z gruczolakiem nadnerczy [9]. W świetle ostatnich badań nie wydaje się też, aby znacznie zwiększone stężenie prekursora aldosteronu — 18-hydroksykortykosteronu w surowicy krwi miało przesądzać o rozpoznaniu gruczolaka [10]. Badania obrazowe, głównie tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny, bardzo ważne dla różnicowania przyczyn PA, bywają u wielu chorych zawodne [11]. Określenie przyczyny PA jest niezwykle istotne, ponieważ zależy od niej wybór sposobu leczenia: operacyjne w przypadku gruczolaka, raka i jednostronnego przerostu nadnercza; zachowawcze w przypadku obustronnego przerostu nadnerczy i GRA. Według najnowszych rekomendacji, jeśli planuje się leczenie operacyjne, to dla wykazania lateralizacji produkcji A powinno się wykonać cewnikowanie żył nadnerczowych [12]. Jest to jednak możliwe tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem i wyposażeniem, co pozwala uzyskać czułość badania do 95% [11, 13]. W szczególnych przypadkach, u chorych z nadciśnieniem tętniczym i udarami mózgowymi w młodym wieku, z nadciśnieniem rodzinnym, należy przeprowadzić badania w kierunku GRA [14]. Wczesne rozpoznanie i leczenie chorych z PA powoduje ustąpienie objawów oraz chroni przed rozwojem odległych, niekorzystnych następstw nadmiaru aldosteronu. Autorzy niniejszej pracy prezentują

trudny pod względem określenia przyczyn przypadek zespołu pierwotnego aldosteronizmu u młodej kobiety.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 46 lat, z nadciśnieniem tętniczym i hipokaliemią, została skierowana do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu, z podejrzeniem pierwotnego aldosteronizmu. Wywiad: w 28. roku życia stwierdzono u chorej nadciśnienie tętnicze i rozpoczęto leczenie hipotensyjne. W 35. roku życia wystąpił krwotoczny udar mózgowy z niedowładem połowicznym prawostronnym i afazją typu mieszanego. W tym czasie stwierdzono obniżenie stężenia potasu w surowicy i jego zwiększone wydalanie z moczem. W leczeniu zastosowano między innymi spironolakton, uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego oraz stężenia potasu w surowicy krwi. W USG jamy brzusznej nie uwidocz-niono powiększonych nadnerczy, rozpoznano aldosteronizm pierwotny idiopatyczny. W 45. roku życia wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego powikłany kolejnym udarem mózgowym niedokrwiennym, z porażeniem połowicznym prawostronnym i afazją motoryczną. Nasiliła się hipokaliemia. W 46. roku życia, przy przyjęciu do Kliniki, w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wzrost — 165 cm, masa ciała — 67 kg, ciśnienie tętnicze w granicach 125/70–160/90 mm Hg (w czasie leczenia amlodipiną 10 mg/d.), akcja serca — 86/min, mowa nieco spowolniała, niedużego stopnia niedowład prawej kończyny górnej. Poza tym nie było istotnych odchyleń od normy. Wyniki badań dodatkowych: hemoglobina — 15 g/dl, hematokryt — 43%, K^+ — 3,14 i 2,5 mEq/l, Na^+ — 140 mEq/lok, glukoza — 70 mg%, kreatynina — 75 μ mol/l. Stężenie aldosteronu w surowicy krwi było podwyższone zarówno po spoczynku nocnym, jak i po pionizacji (tab. I). Aktywność reninowa osocza była niska, nie rosła odpowiednio po pionizacji, wskaźnik A/PRA był znacznie podwyższony (225). Zwiększone było wydalanie aldosteronu z moczem dobowym (89 μ g/d., n. 6–25). Stężenia surowicze kortyzolu, DHEAS (*dehydroepiandrosterone sulfate*) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) były prawidłowe: kortyzol godz. 8 — 94 ng/d. (n. 94–260), godz. 20 — 39 ng/ml (n. 18–127), DHEAS — 56 μ g/ml (n. 35–430), ACTH — 10 pg/ml (n. 0–46). W CT jamy brzusznej w rzucie nadnercza prawego widoczny był hipodensyjny guzek o wymiarach 1,7 × 2,4 cm ulegający niewielkiemu wzmocnieniu kontrastowemu. Nadnercze lewe i pozostałe narządy jamy brzusznej nie wykazywały zmian. U chorej rozpoznano PA w przebiegu gruczolaka nadnercza i skierowano ją do prawostronnej adrenalektomii. W lipcu 2005 roku usunięto

Tabela I. Stężenia aldosteronu w surowicy krwi i aktywność reninowa osocza w teście pionizacyjnym przed i po leczeniu operacyjnym

Table I. Plasma aldosterone concentration and plasma renin activity in postural test before and after surgery

	Po spoczynku nocnym	Norma	Po 4 godz. pionizacji	Norma
Przed leczeniem operacyjnym nadnercza				
PRA [ng/ml/godz.]	0,34	0,2–2,8	0,71	1,5–5,7
Aldosteron [pg/ml]	1328	10–105	1600	34–273
Po leczeniu operacyjnym				
PRA [ng/ml/godz.]	0,8		0,58	
Aldosteron [pg/ml]	1223		1561	

PRA (plasma renin activity) — aktywność reninowa osocza

Tabela II. Długi test hamowania doustnym deksametazonem (deksametazon 0,5 mg co 6 godzin przez 4 dni)

Table II. Long dexamethasone oral suppression test (dexamethasone was given 0.5 mg each 6 hours during 4 days)

Wydalenie z moczem dobowym	Przed deksametazonem	Po deksametazonie	Normy w spoczynku
Kortyzol [ng/d.]	32,0	8,2	13,8–75,0
Aldosteron [ug/d.]	562	11,2	2,25–21,4
18-OXO –THF [ug/d.]	120	nieoznaczalny	< 10,0
THAldo [ug/d.]	309	8	7,0–51,0
18-OHF [ug/d.]	1277	nieoznaczalny	< 153,0

18-OXO-THF — 18-okso-tetrahydrokortyzol; THAldo — tetrahydroaldosteron, 18-OHF — 18-hidroksykortyzol

guz nadnercza prawego i w badaniu histopatologicznym stwierdzono: *adenoma glandulae suprarenalis praecipue zonae fasciculatae* [M-8370/0]. Po zabiegu operacyjnym stan pacjentki na krótko poprawił się, ustąpiła hipokaliemia (nie podawano spironolaktonu), wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe przy stosowaniu leków hipotensyjnych (metoprolol, cilazapril, amlodipina). Po 3 miesiącach stwierdzono jednak hipokaliemię (K^+ — 2,5–3,15 mEq/l), obniżenie PRA i podwyższone stężenia aldosteronu w surowicy krwi zarówno na leżąco, jak i po pionizacji (tab. I). Wydalanie aldosteronu z moczem było podwyższone 53 ug/d. (n. 2,1–18,0). Wobec braku skuteczności leczenia operacyjnego, biorąc pod uwagę incydenty naczyniowe w wywiadzie i wynik badania histopatologicznego, powtórzono CT nadnerczy, poszerzono diagnostykę w kierunku GRA oraz poproszono o zweryfikowanie wyniku badania histopatologicznego. W CT jamy brzusznej stwierdzono w rzucie nadnercza prawego hipodensyjny guz o wymiarach 1,7 × 2,1 cm o gęstości zbliżonej do tkanki tłuszczowej, który ulegał wzmocnieniu kontrastowemu do 45 jH. Nadnercze lewe i pozostałe narządy jamy brzusznej przedstawiały się prawidłowo. Wykonano test hamowania deksametazonem — jego wyniki podano w tabeli II. Badanie genetyczne metodą łańcuchowej

reakcji polimerazy w limfocytach krwi obwodowej nie wykazało obecności genu chimerycznego *CYP 11β1/CYP 11β2*. Zweryfikowany wynik badania histopatologicznego: *Hyperplasia nodularis corticis glandulae suprarenalis* [M-72030]. W preparatach utkanie nadnercza z obrazem rozrostu guzkowego.

Rozpoznanie

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników dodatkowych badań ostatecznie rozpoznano aldosteronizm pierwotny idiopatyczny w przebiegu obustronnego guzkowego przerostu nadnerczy. Utrzymano leczenie zachowawcze (metoprolol, amlodipina) dołączając antagonistę receptora aldosteronowego (spironolakton 2 × 50 mg) i preparaty potasu, co znormalizowało ciśnienie tętnicze i kaliemię.

Dyskusja

Kobieta (46 lat) z klinicznymi i biochemicznymi cechami PA oraz gruczolakiem prawego nadnercza uwidocznionym w CT, została poddana operacji usunięcia nadnercza. Nie wykonano testów potwierdzających autonomię wydzielania A, bo nie budziła ona wątpliwości. Objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych

(a zwłaszcza znacznie podwyższone stężenie aldosteronu, wysoki wskaźnik A/PRA, hipokaliemia) dość wyraźnie przemawiały za rozpoznaniem gruczolaka wydzielającego A, jakkolwiek w teście pionizacji jego stężenie wzrastało, co mogło przemawiać również za przerostem nadnerczy. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że na przykład w badaniach Philipsa i wsp. wzrost stężenia aldosteronu po pionizacji obserwowano u wszystkich pacjentów z przerostem nadnerczy, ale również u 70% chorych z gruczolakiem nadnercza [9]. Tomografia komputerowa wskazywała u opisywanej chorej na istnienie gruczolaka prawego nadnercza. Badania obrazowe mają jednak istotne ograniczenia. Ultrasonografia rzadko uwidacznia gruczolaki nadnerczy, ponieważ nie osiągają one dużych rozmiarów. Tomografia komputerowa wykrywa tylko 25% gruczolaków mniejszych niż 1 cm i z reguły nie uwidacznia przerostu nadnerczy. Stwierdzenie gruczolaka w CT nie przesądza o rozpoznaniu, ponieważ u wielu chorych jest to rozpoznanie fałszywie dodatnie. Nie różnicuje też *aldosteronoma* od nieczynnego *incidentaloma*. W badaniach Gordona tylko u połowy pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego na podstawie wyniku CT uzyskano potwierdzenie rozpoznania gruczolaka nadnercza w badaniu histopatologicznym [15]. Wśród pojedynczych guzków wykrytych w CT, w badaniach Younga i wsp., tylko 51–66% przypadków lateralizacji potwierdzono cewnikowaniem żył nadnerczowych [11]. W wielu badaniach wykazano, że nawet u ponad 30% chorych z obrazem radiologicznym charakterystycznym dla gruczolaka w rzeczywistości występuje obustronny przerost kory nadnerczy [16]. Ostatnie doniesienia Mulateiro i wsp. bazujące na grupie 71 chorych z PA, oceniają czułość i specyficzność badań różnicujących gruczolak z przerostem nadnerczy następująco: dla testu pionizacyjnego odpowiednio 0,64 i 0,70, dla CT 0,87 i 0,71, dla badań biochemicznych 0,32 i 0,95. Za najlepsze badanie różnicujące uważa się obecnie oznaczanie stężeń hormonów we krwi pobranej za pomocą cewnikowania żył nadnerczowych. Jest to jednak badanie uciążliwe dla pacjenta, dostępne tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach i dlatego większość autorów zaleca, aby wykonywać je w przypadku braku zmian w CT u chorych, u których badania laboratoryjne sugerują istnienie gruczolaka (wysokie stężenia aldosteronu, wysoki wskaźnik A/PRA, znaczna hipokaliemia i nadciśnienie tętnicze) [17]. U opisywanej chorej bardzo szybki nawrót objawów klinicznych po leczeniu operacyjnym sugerował raczej niedoszczędność zabiegu niż odrost guza. Brano też pod uwagę współlistnienie guza hormonalnie nieczynnego z przerostem nadnerczy [18]. Ze względu na wczesny początek choroby i incydenty naczyniowe u młodej kobiety oraz cechy przerostu nadnerczy w zweryfikowanym badaniu histopatologicznym,

rozważano również możliwość aldosteronizmu hamowanego glikokortykosteroidami [19]. Aldosteronizm hamowany glikokortykosteroidami to rzadka postać aldosteronizmu pierwotnego (< 1% pacjentów), uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, poddająca się leczeniu glikokortykosteroidami [20]. W warunkach prawidłowych za syntezę kortyzolu i aldosteronu są odpowiedzialne dwa niezależne geny: *CYP11B1* i *CYP11B2*, położone blisko siebie w 8. chromosomie i w 95% identyczne [21]. Gen *CYP11B1* podlega regulacyjnemu wpływowi ACTH i jest odpowiedzialny za syntezę 11- β -hydroksylazy w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, przekształcającej 11-deoksykortyzol do kortyzolu. Gen *CYP11B2* jest odpowiedzialny za produkcję aldosteronu w warstwie kłębkowatej. U chorych z GRA dochodzi do mutacji genu *CYP 11B1* i *CYP 11B2* w mechanizmie *crossing-over*, w wyniku czego powstaje chimeryczny gen kodujący syntezę zależnej od ACTH hybrydowej 11- β -hydroksylazy-syntazy. Stymuluje ona syntezę aldosteronu i pochodnych kortyzolu hydroksylowanych w pozycji 18. Ponieważ ekspresja tego genu ujawnia się wyłącznie w warstwie pasmowatej i jest zależna od ACTH, podawanie deksametazonu powoduje zmniejszenie stężenia A we krwi i normalizację ciśnienia tętniczego oraz kaliemii. Objawy kliniczne sugerujące GRA, oprócz typowych dla pierwotnego aldosteronizmu, to występowanie rodzinne, znaczne ryzyko udarów mózgowych w młodym wieku, ciężkie nadciśnienie tętnicze w ciąży. Rozpoznanie GRA opiera się tradycyjnie na stwierdzeniu podwyższonego wydalania aldosteronu, 18-hydroksykortyzolu i 18-oksykortyzolu z moczem, które normalizuje się w teście hamowania deksametazonem. Ostatnie badania wykazały jednak, że wynik testu nie przesądza o rozpoznaniu, ponieważ u niektórych pacjentów z PA i pozytywnym testem hamowania deksametazonem nie ma chimerycznego genu *CYP 11B1/11B2*. Do tej pory nie odkryto innego defektu genetycznego, który mógłby wyjaśnić tę patologię [22]. U opisywanej chorej istnieje właśnie taka sytuacja kliniczna — znacznie zwiększone wydalanie 18-hydroksykortyzolu, 18-oksotetrahydrokortyzolu, aldosteronu i jego pochodnych z moczem dobowym normalizuje się po podaniu deksametazonu. Nie stwierdzono jednak chimerycznego genu odpowiedzialnego za GRA. Uwzględniając dostępne wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, a także obraz kliniczny, rozpoznano ostatecznie PA w przebiegu obustronnego przerostu kory nadnerczy i zastosowano leczenie zachowawcze z dobrym efektem.

Przedstawiając ten przypadek, autorzy chcieli zwrócić uwagę na trudności w ustaleniu przyczyny PA. Wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych, nie zawsze pozwalają postawić prawidłowe rozpoznanie,

co jest ważne dla wyboru sposobu leczenia. Postępując według przyjętych zasad, najprawdopodobniej niepotrzebnie poddano chorą leczeniu operacyjnemu. Przebieg kliniczny i badania biochemiczne dały też mocną podstawę do poszukiwania zaburzeń genetycznych, których nie udało się potwierdzić. Być może dalszy rozwój badań diagnostycznych, a zwłaszcza genetycznych, pozwoli w przyszłości sprecyzować obecne rozpoznanie.

Podziękowania

Autorzy dziękują doc. dr hab. n. med. Ewie Małunowicz z Pracowni Zaburzeń Metabolizmu Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, za zbadanie i zinterpretowanie stężeń steroidów w moczu, oraz prof. dr hab. Andrzejowi Ciechanowiczowi, Kierownikowi Zakładu Biochemii Klinicznej i Molekularnej Pomorskiej AM w Szczecinie za wykonanie badania genetycznego w kierowanym przez Niego zakładzie.

Piśmiennictwo

- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC i wsp. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–1050.
- Lim P, Dow E, Brennan G i wsp. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 12: 311–314.
- Rossi GP, Boscaro M, Ronconi i wsp. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 104–107.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E i wsp. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–85.
- Born-Frontsberg E, Reincke L, Rump LC i wsp. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125–1130.
- Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619–632.
- Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in Essentials hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386–394.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G i wsp. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24: 737–745.
- Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC i wsp. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing arenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526–4533.
- Auchus RJ, Chandler DW, Singeetham S i wsp. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2648–2651.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB i wsp. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
- Funder WJ, Carey RM, Fardella C i wsp. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–3281.
- Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF i wsp. Adjunctive use of C-arm CT may eliminate technical failure in adrenal vein sampling. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1102–1105.
- Stowasser M, Gordon RD. Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78: 215–229.
- Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. W: Zanchetti A (wyd.). *Clinical medicine series on hypertension*. McGraw-Hill International, Maidenhead, UK 2001: 101–111.
- Magill SB, Raff H, Shaker JL i wsp. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1066–1071.
- Mulatero P, Bertello C, Rossato D i wsp. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366–1371.
- McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and arenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg Aug* 1998; 41: 299–305.
- Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ i wsp. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998; 31: 445–450.
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M i wsp. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262–265.
- Fisher A, Davies E, Fraser R i wsp. Structure-function relationships of aldosterone synthase and 11 beta-hydroxylase enzymes: implications for human hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (supl.): S42–46.
- Fardella CE, Pinto M, Mosso L i wsp. Genetic study of patients with deamethasonesuppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4805–4807.