

گزارش یک مورد هیپرآلدوسترونیسم به علت ALDOSTERONOMA

دکتر سیدمحمد ربیعی هاشمی - استادیار جراحی - مجتمع بیمارستانی امام خمینی
دکتر علی گرانسر - دانشیار پاتولوژی - مجتمع بیمارستانی امام خمینی

A Case Report of Hyperaldosteronism due to Aldosteronoma ABSTRACT

Primary hyperaldosteronism is one of the few causes of hypertension that can be cured by surgery. Primary hyperaldosteronism is caused by adrenocortical adenoma or hyperplasia. It is important to differentiate between adrenal adenoma and hyperplasia because the preferred treatments are different. In all patients with new-onset or worsening hypertension the primary hyperaldosteronism should be considered as an etiology. Patients with primary hyperaldosteronism classically have hypertension with spontaneous hypokalemia. The serum sodium concentration is usually normal in patients with primary aldosteronism who are not taking diuretics.

Weakness, fatigue, paresthesia, tetany and even paralysis may develop. Renin and angiotensin II are suppressed in both forms of primary hyperaldosteronism due to feedback. Polyuria may develop secondary to vasopressin resistance from chronic hyperkalemia. Hypertension or eclampsia during pregnancy is common in women with primary hyperaldosteronism.

CASE REPORT:

A 42-years-old woman presented with headache, severe hypertension, general weakness, easy fatigability, vertigo, palpitation, visual disorders and nocturia. She had a past history of eclampsia 10 years ago. In laboratory investigation there was hypokalemia, elevated serum aldosterone, low renin activity and hyperkalemia. In abdominal CT-scan there was a hypodense mass measuring 2 cm in diameter in her left adrenal gland. The patient had primary hyperaldosteronism due to aldosteronoma.

مقدمه

هیپرآلدوسترونیسم اولیه یکی از علل نادر هیپرتانسیون است که با عمل جراحی قابل درمان می‌باشد. میزان وجود هیپرآلدوسترونیسم اولیه به عنوان علت بروز هیپرتانسیون در نشریات معتبر پزشکی از ۰/۴-۰/۱ درصد (۱) الی ۰/۵-۰/۱ درصد (۲) متغیر است. علت هیپرآلدوسترونیسم اولیه، در ۷۰٪ موارد، آدنوم مترشح‌ه آلدوسترون (Aldosteronoma)، در کمتر از ۳۰٪ موارد، هیپرپلازی بخش قشری آدرنال و به ندرت کارسینوم بخش کورتکس آدرنال می‌باشد (۳). اهمیت تشخیص آدنوم از هیپرپلازی بدین علت است که اصول درمان آنها با یکدیگر تفاوت دارد. آدنوم مترشح‌ه آلدوسترون در برابر تحریک با ACTH حساس است، در صورتی که هیپرپلازی دوطرفه (هیپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک) نسبت به تغییرات آنژیوتانسین II حساس می‌باشد.

لذا اگر با ایجاد تغییراتی در وضعیت بیمار بتوان سیستم رنین - آنژیوتانسین را تحریک نمود فقط در نزد بیماران مبتلا به هیپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک، مقدار ترشح آلدوسترون افزایش بیشتری پیدا می‌کند. دلیل تفاوت مزبور که بین آلدوسترونوما هیپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک وجود دارد، معلوم نیست. اما بعضی معتقدند که علت بروز هیپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک افزایش تدریجی واکنش آدرنال در برابر آنژیوتانسین II با مکانیسم ناشناخته می‌باشد (۴).

اگر بیماری دچار هیپرتانسیون و هیپوکالمی خودبخود باشد باید از نظر هیپرآلدوسترونیسم تحت بررسی قرار گیرد. قبل از انجام آزمایش‌های تشخیصی ابتدا باید با جایگزین نمودن پتاسیم هیپوکالمی بیمار را برطرف نمود، زیرا هیپوکالمی خود باعث مها

کاهش می‌یابد در صورتی که در هیپوآلدوسترونیسم ایدئوپاتیکی چنین کاهش روی نمی‌دهد.

دقت ایمن تست در افتراق بین آلدوسترونوما از هیپوآلدوسترونیسم ایدئوپاتیکی ۱۰۰-۷۵٪ است. بیماران مبتلا به هیپوآلدوسترونیسم اولیه، دچار هیپوتانسیون و هیپوکلسمی خودبخود هستند. مواردی از هیپوآلدوسترونیسم اولیه بدون هیپوکلسمی گزارش شده است (۷).

مقدار سدیم سرم خون در مبتلایان به هیپوآلدوسترونیسم اولیه پیش از حد نرمال بوده و یا در بالاترین مقدار نرمال خود (High-Normal) می‌باشد (۶).

بیماری از بیماران مبتلا به هیپوآلدوسترونیسم اولیه ممکن است هیچ سمپتومی نداشته باشند، شکایات بیماران ناشی از هیپوکلسمی می‌باشد مانند ضعف، خستگی، پaresthi، تانی و حتی پارالیزی.

چون بیماران مدت مدیدی است دچار هیپرکالمی اوری گردیده‌اند، لذا به علت پیدایش مقاومت در برابر وازوپرسین ممکن است پرتی اوری وجود داشته باشد.

هیپوآلدوسترونیسم اولیه در نوزادان شایع تر بوده و اغلب در دهه‌های سوم و چهارم دیده می‌شود. بروز آکلازیسی در نوزادان حامله مبتلا به این بیماری امری شایع است.

مروری بر تاریخچه

غدد آدرنال را اولین بار در سال ۱۵۶۳، آقای Eustachius شرح داده است، اما تا ۳۰۰ سال در مورد فونکسیون آن بحث وجود داشت. در سال ۱۹۲۹، Greep و Deane نشان دادند که هیپوفیزکتومی باعث آکرونی لایه زونا فاسیکیلا تا و زونا تیکولاریس آدرنال می‌گردد ولی بر روی لایه زونا گلومرولوزا تأثیری ندارد. آنها این فرضیه را ارائه دادند که زونا گلومرولوزا محل سنتز و ترشح مینرالوکورتیکوئیدها می‌باشد. در بین سالهای ۱۹۵۰ تا ۱۹۵۹، آلدوسترون کشف شد.

در سال ۱۹۵۰ جایزه نوبل به Kendall و Reichstein و Hench به علت تحقیقات آنها برای مجرا کردن و ساختن هورمونهای قسمت قشری غده‌های فوق کلیوی و استفاده از آنها در درمان بیماریها اعطا شد (۷).

در سال ۱۹۵۹، Conn برای اولین بار سندروم بالینی آلدوسترونیسم اولیه را شرح داد.

ترشح آلدوسترون می‌گردد و در نتیجه ممکن است باعث جواب منفی کاذب شود. علاوه بر این، چون تشخیص هیپوآلدوسترونیسم اولیه زمانی تأیید می‌گردد که همزمان با بالا بودن مقدار آلدوسترون، از فعالیت رنین کاسته شده باشد، لذا همزمان با برطرف نمودن هیپوکلسمی باید به مقدار کافی نمک به بیمار رساند تا فعالیت رنین دچار وقفه گردد و به همین علت به مدت ۲-۱ هفته روزی ۹ گرم کلروسدیم خوراکی به بیمار می‌دهیم. نکته جالب توجه این که در نژد ۲۰٪ بیماران مبتلا به Essential hyperension ترشح رنین ممکن است دچار وقفه شده باشد، بنابراین برای تشخیص هیپوآلدوسترونیسم اولیه، پاتین بودن مقدار رنین الزامی است اما شرط کافی می‌باشد (۵).

در طی مدت بررسی نباید داروهای ضد فشارخون به بیمار تجویز گردد. بعد از اصلاح هیپوکلسمی و تأمین نمک به مقدار کافی، مقدار آلدوسترون سرم خون را اندازه‌گیری می‌کنیم. در افراد نرمال، مقدار آلدوسترون کاهش می‌یابد. سپس مقدار رنین را در دو حالت اندازه‌گیری می‌کنیم، یکی با محدود کردن نمک و دیگری در وضعیت ایستاده (اینها شرایطی هستند که باعث تحریک ترشح رنین می‌گردند).

در افراد نرمال، در هر دو حالت فوق، فعالیت رنین افزایش می‌یابد. اگر مقدار آلدوسترون افزایش یافته باشد، درحالی که فعالیت رنین کاهش یافته باشد، مدرکی دال بر تأیید هیپوآلدوسترونیسم اولیه می‌باشد. برای این که با قاطعیت بتوان وجود هیپوآلدوسترونیسم اولیه را تأیید نمود، به مدت سه روز، روزانه ۰/۱ میلی‌گرم فلوئورید هیدروکورتیزون به بیمار تجویز می‌شود تا آزاد شدن رنین و آنژیوتانسین II مهار گردد. اگر بعد از این اقدام نیز باز هم مقدار آلدوسترون بالا باشد، تشخیص بیماران هیپوآلدوسترونیسم اولیه (آلدوسترونوما - هیپوپلازی ایدئوپاتیکی) است. هرچند که در آلدوسترونوما، شدت هیپوکلسمی و آکالوز بیشتر بوده و مقدار آلدوسترون نیز بیش از موارد هیپوپلازی ایدئوپاتیکی می‌باشد، اما بر طبق برخی از نشریات معتبر پزشکی ممکن است مقدار CO₂ افزایش شدیدی نداشته، بعضاً آکالوز نیز وجود نداشته باشد (۶).

یکی از تستهایی که جهت افتراق آلدوسترونوما از هیپوپلازی به کار می‌رود، اندازه‌گیری مقدار آلدوسترون پلازما در وضعیتهای بدنی مختلف می‌باشد. اگر مقدار آلدوسترون را در ساعت ۸ با ممداد (بعد از خواب شبانه) و ساعت ۱۲ ظهر اندازه‌گیری کنیم، در آلدوسترونوما مقدار آلدوسترون بر حسب وضعیت بدنی بیمار

معرفی مورد

بیمار خانم ۴۲ ساله، اهل و ساکن الیگردرز، شغل آموزگار. بیمار از ۱۲ سال قبل دچار سردرد شده است که محل آن عمدتاً در ناحیه اکسی پیتال بوده است. در بدو مراجعه به پزشک متوجه هیپرتانسیون ($BP = \frac{200}{130}$) در نزد بیمار می‌گردند. در ادامه درمان به تهران مراجعه و تحت بررسی با انجام CT-SCAN مغز، ECG و آزمایشهای روتین قرار می‌گیرد و بر مبنای این آزمایشها داروهای

renin=0.07 (NORMAL: Supine =0.2-2.8 upright=1.5-5.4) که ملاحظه می‌شود مقدار رنین پلاسمای بیمار از حد نرمال در وضعیت SUPINE و UPRIGHT کمتر است. بیمار در تاریخ ۷۵/۲/۱۲ دچار اختلال بینایی می‌گردد و در مراجعه به متخصص چشم تشخیص رتیئوپاتی هیپرتانسیون داده شده و با فشار خون بالا ($BP = \frac{260}{140}$) به متخصص داخلی معرفی می‌شود و تحت بررسی با CT-SCAN شکم و مغز قرار می‌گیرد. در بررسیهای انجام شده، سی تی اسکن مغز نرمال گزارش شده ولی در CT-SCAN شکم وجود توده‌ای هیپررئنس به قطر ۲ سانتیمتر در آورتال چپ گزارش می‌گردد. ضمناً تستهای فونکتسیون تیروئید، آزمایشهای عملکرد کلیه و Ca و P بیمار نرمال بودند.

با توجه به بررسیهای فوق بیمار به بخش غدد داخلی مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) معرفی و در این بخش بستری می‌گردد. نتیجه سایر آزمایشهای انجام شده در این بخش به قرار زیر است:

K=3.2 و Na=۱۴۰	
K=3 و Na=۱۴۳	
Aldosterone: upright 1000 normal=35-300	
Alosterone: upright 950 (normal=35-300)	
Supine : مقدار رنین پلازما	upright 0.3 (normal = 1.5-5.7)
مقدار رنین پلازما	upright 0.3 (normal = 1.5-5.7)
مقدار سدیم ادرار ۲۴ ساعته	۴۶/۲ (normal = ۷۵-۲۰۰)
مقدار پتاسیم ادرار ۲۴ ساعته	۸۱/۲ (normal = ۴۱-۸۰)

$$HCO_3 = ۲۴ \quad PH = ۷/۴۵ \quad Paco_2 = ۲۵/۱$$

(در حد نرمال) بود. فشار خون نیز در حد نرمال (۱۳۰/۸۰) بود.

شرح عمل جراحی

عمل بهوشی تحت بهوشی عمومی و در وضعیت Supine انجام شد. با انسوزیون ساب کورتکال چپ و بعد از قطع عضلات

چون متیل دوپا، فوروسماید و آنتولول به وی تجویز می‌گردد، اما هیچوقت فشار خون بیمار به حد نرمال رجعت نمی‌کند. در طی این مدت بیمار از بیحالی و ضعف شدید، خستگی زودرس، سرگیجه نیز رنج می‌برد و گاهی نیز احساس ظهور پرده‌ای مواج در میدان بینایی خود می‌کرده است که با درجانی از اختلال بینایی همراه بوده است. در طی حملات افزایش فشارخون، طپش قلب نیز عارض می‌گردد و چندبار به علت سردرد شدید، توجع، استفراغ و ضعف و بیحالی شدید به بخش اورژانس بیمارستان مراجعه و تحت درمان قرار گرفته است.

تحت درمان قرار گرفته است.

ده سال قبل در طی نیمه دوم حاملگی به علت بالا رفتن شدید

فشار خون در بیمارستان بستری و تحت درمان قرار گرفته است. بعد از زایمان نیز به مدت ۲۰ روز جهت کنترل فشار خون در بیمارستان بستری بوده است ولی هیچگاه فشار خون وی به حد کاملاً نرمال رجعت نکرده است.

بیمار در تاریخ ۷۷/۱۰/۱۴ از نظر احتمال وجود

فشار خون در تاریخ: ۷۵/۵/۹

تاریخ: ۷۵/۵/۱۱

تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

تاریخ: ۷۵/۵/۲۱

در تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

در تاریخ: ۷۵/۵/۲۱

بعد از حصول به تشخیص نهائی آلدوستروژنوما، بیمار در تاریخ ۷۵/۶/۶ جهت انجام عمل جراحی به بخش جراحی ۴ مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) منتقل گردید. بعد از عمل جراحی در تاریخ ۷۶/۸/۴ جهت بررسی نتیجه عمل جراحی مقدار رنین، سدیم، پتاسیم اندازه‌گیری شد که به ترتیب برابر ۱۱/۵۲، ۱۴۳، ۴/۵

تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

تاریخ: ۷۵/۵/۲۱

تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

تاریخ: ۷۵/۵/۲۱

تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

تاریخ: ۷۵/۵/۲۱

تاریخ: ۷۵/۵/۱۸

وجود دارد) و در کمتر از ۳۰٪ موارد، هیپرپلازی دو طرفه و به ندرت نیز کارسینوم بخش کورتکس آدرنال می‌باشد (۶).

آنچه که حائز اهمیت است تشخیص افتراقی هیپرآلدوسترونیسم اولیه از ثانویه می‌باشد. در نوع اولیه نیز، افتراق آدنوم از هیپرپلازی اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد، زیرا در اغلب موارد آدنوم‌ها، با برداشتن آدنوم توسط عمل جراحی، بیمار بهبود می‌یابد در حالیکه هیپرپلازی جواب خوبی به درمان جراحی نمی‌دهد. در هیپرآلدوسترونیسم اولیه، مقدار رنین پلاسما درحد نرمال بوده و یا کمتر از حد طبیعی می‌باشد، در صورتیکه در هیپرآلدوسترونیسم ثانویه، ابتدا مقدار رنین پلاسما افزایش یافته و به دنبال آن مقدار آلدوسترون نیز افزایش می‌یابد، که علت آن پائین افتادن فشار در سلولهای ژوکستا گلومرولر کلیه می‌باشد. علل شایع هیپرآلدوسترونیسم ثانویه عبارتند از: تنگی شریان کلیه، هیپرتانسیون بدخیم، بیماریهایی که با ادم همراه می‌باشند مانند نارسائی احتقانی قلب، سیروز و سندروم نفروتیک.

آدنوم مترشح آلدوسترون از تومور گرد و یا بیضی با حدود مشخص و کپسول ظریف تشکیل یافته و در بیش از ۹۱٪ موارد به صورت منفرد و در سایرین بصورت آدنومای متعدد و به ندرت نیز دو طرفه می‌باشد (۸).

افتراق آزمایشگاهی آدنوم و هیپرپلازی کورتکس آدرنال با محاسبه نسبت ترشح آلدوسترون به رنین (۱۰ و ۹) و ارزیابی سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون امکان پذیر است (۱۱).

تومورهای آلدوسترونوما به رنگ زرد روشن و یا طلائی بوده و به طور معمول کوچکتر از ۲/۵ سانتیمتر (قطر متوسط ۱/۵ سانتیمتر) و با وزن کمتر از ۱۰ گرم می‌باشند (۱۲ و ۱۱).

در ۶۰٪ موارد، وزن آن کمتر از ۶ گرم (با قطر کمتر از ۱ سانتیمتر) بوده و در داخل غده آدرنال محصورند. آدنومای مترشح کورتیزول و آندروژن در مقایسه با آلدوسترونوما بزرگتر بوده (قطر بش از ۴ سانتیمتر و وزن ۷۵-۱۰ گرم) و به رنگ زرد قهوه‌ای و یا مایل به قرمز می‌باشد (۱۲).

آدنومای سیاه (Black adenoma) در موارد بسیار نادر یافت می‌شود، از نظر عملکرد متنوع بوده و ترشح آلدوسترون و یا کورتیزول و آندروژن را نشان می‌دهد.

آدنومای قشر آدرنال از نظر عملکرد ترشحي بصورت خودمختار عمل کرده و به طور معمول با علائم پرکاری یا افزایش ترشح هورمون همراه است (هیپرتانسیون، ضعف عضلانی، هیپوکالمی، رتانسیون سدیم و وقفه در ترشح رنین) (۱۵ و ۱۴).

رکتوس آبدومینیس، عضلات اکسترنال ابلیک، اینترنال ابلیک و ترانسورسوس آبدومینیس و پریوان و دسترسی به حفره شکم، ابتدا لیگامان گاستروکولیک قطع گردید، بعد از ورود به Lesser sac، کناره تحتانی تنه و دم پانکراس به آرامی آزاد شد و پانکراس به سمت بالا رانده شد و بدین ترتیب فاسیا Gerota در دسترس قرار گرفته و با انسزیون بر روی آن و دیسکسیون در ناحیه قطب فوقانی کلیه، غده آدرنال پیدا شد. در روی غده آدرنال، توموری با ابعاد ۱/۵×۲×۱/۵ سانتیمتر به رنگ زرد طلائی وجود داشت. غده آدرنال همراه با تومور آن برداشته شده و جهت بررسی پاتولوژی ارسال گردید.

جواب پاتولوژی

نمونه ارسالی شامل دو قطعه بافت کرم قهوه‌ای نارنجی رنگ می‌باشد.

قطعه اول: شامل توده‌ای مدور پوشیده از کپسول نارنجی ابعاد به ۳×۲×۱ سانتیمتر و به وزن ۲۰ گرم است.

قطعه دوم: شامل یک قطعه بافت نامنظم و نرم به ابعاد ۷×۳×۱ سانتیمتر و به وزن ۲۰ گرم می‌باشد. در برش، سطح مقطع غیریکنواخت قهوه‌ای زرد رنگ داشت.

شرح و تشخیص میکروسکوپی

در آزمایش ریزینی برشهای تهیه شده از نمونه ارسالی:

ساختمان بافت آدرنال دیده می‌شود که توسط نسج نئوفرمه‌ای با حدود مشخص و کپسولدار مورد تهاجم واقع شده است. سلولهای تومورال با سیتوپلاسم روشن حاوی هسته‌های کوچک هیپرکروم و بعضاً دوهسته‌ای می‌باشد. علائم بدخیمی دیده نشد. بافت آدرنال آتروفی مختصر نشان می‌دهد.

DIAG:

LEFT ADRENAL MASS RESECTION;
ADRENAL CORTICAL ADENOMA, CLEAR
CELL PATTERN COMPATIBLE WITH
ALDOSTERONOMA.

بحث

هیپرآلدوسترونیسم اولیه ناشی از ترشح بیش از حد آلدوسترون از بخش قشری آدرنال می‌باشد. علت هیپرآلدوسترونیسم اولیه در ۷۰٪ موارد آدنوم (که البته در کمتر از ۵٪ موارد، آدنوم دو طرفه

موارد نادر آدنومای قشر آدرنال به اشکال ندول سرد و یا آدنومای خاموش عمل کرده از نظر ترشح هورمونی فاقد فعالیت می‌باشند.

طرح هیستولوژیک آدنومای کورتکس آدرنال به طور معمول ارتباط چندانی با فعالیت ترشحی آن نداشته و در آلدوسترونوما از یاخته‌های روشن حاوی لیپید فراوان (Clear cell) و سلولهای هیبرید (Hybrid cells) با طرح توام یاخته‌های مناطق گرانولوزا و فاسیکولانا تشکیل می‌یابند (۸)، که بصورت رشته، ستون و یا تجمع سلولی آرایش یافته و از دیواره ظریف همبندی عروقی احاطه می‌گردند.

سلولهای متراکم (Compact) شبیه به منطقه رتیکولاریس غده آدرنال با پیگمان لیپوفوشین در سایر موارد آدنوما و به ویژه در

هیپرکورتیزولیزم مشاهده می‌گردند (۱۱).
افتراق هیستولوژیک آلدوسترونومای کوچک از سایر موارد آدنوما و فتوکروموسیتوم بعضاً مشکل بوده و با مطالعات فراساختاری (از نظر گرانول‌های ترشحی و ساختمانهای غشائی لاملر) و مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی و آندوکروینی امکان‌پذیر است (۱۷).

پاراتشیم غده آدرنال در اطراف تومور به طور معمول طبیعی و بعضاً هیپرپلاستیک می‌باشد و از نظر میکروسکوپی با هیپرپلازی منطقه گلومرولوزا همراهند (۱۸).

در تومورهای مترشحه کورتیزول و آندروژن، پاراتشیم اطراف آدنوما اغلب آتروفیک است که در سندروم گوشینگ بارزتر بوده و در آزمایش میکروسکوپی با آتروفی لایه رتیکولاریس همراه است (۱۱ و ۱۶).

منابع

- 1- Channik, B.J, Adline. E.V, and Marks, A.D: Suppressed Plasma renin activity in hypertension. Arch. Intern Med./ 123: 131, 1959.
- 2- Hall, W.D./ Wollam, G.L./ And Tuttle, E.P./ Jr: Diagnostic evaluation of Patient with hypertension. In Hurst, J.W/ (Ed): the heart. New York, M c Graw Hill Book Company, 1986. P. 1057.
- 3- Slee PH, Schaberg A, Van Brummelen Carcinoma of adrenal cortex causing primary aldosteronism. A case report and review of Literature cancer, 51: 2341. 1983.
- 4- Donald S.Gann and Eric J.De Maria. Principles of surgery Schwartz, 1578. 6 th ed, vol 2, New your, Mc Graw-Hill inc 1996.
- 5- Samuel A.Wells, Jr, M.D and David I. Soybel, M.D Sabiston textbook of surgery 633, 4th edition. Philadelphia, W B Saunders Co 1991.
- 6- John S.Radomski, Herbert E.Cohn. NMS surgery 307, 3rd edition, Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1996.
۷. دکتر فریدون عزیز و همکاران، بیمارهای غده درون‌ریز، صفحه ۳۲۶، چاپ اول، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۵.
- 8- Rosai J: Ackerman's surgical pathology, 8th edithion, P 1015, Mosby yearbook Inc, St Louis 1006.
- functional (black) adenoma of adrenal cortex Arch pathol Lab Med 115. 241. 1991.
- 9- Gleason PE, Weinberger MH et al: Evaluation of diagnostic tests in differential tests in differential diagnosis of primary aldosteronism, Adenoma Vs microglandular hyperplasia Juro1 150: 1365, 1993.
- 10- Weinberger MH, Fineburg Ns The primary aslosteronism & seperation of major subtype: Arch Intern Med 153, 2125, 1993.
- 11- Warner N strauss F. The adrenal gland, Silverberg, Straussf. The adrenal glandG: Silverberg, Steven Principles and practice of Surgical Pathology, Churchill Livingston, New York, 1990.
- 12- Neville AM, OHare MJ, Aspects of structures, Function & Pathology: James VHT (ed) The adrenal gland, Raven press New York, 1979.
- 13- Cohen N.J. Brits R.et al: Primar hyperaldosteronism due to functional (black) adenoma of adrenal cortex Arch pathol Lab Med 115. 241.1991.
- 14- White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. New Engl J Med 331: 250, 1994.
- 15- Ganguly A Donohue JP: Primary aldosteronism, Pathophysiology, diagnosis & treatment J Urol, 129: 241, 1983.
- 16- Hunt TK, Schambelan M.Biglieri Eco, Primary hyperaldosteronism, Ann Surg 182: 353, 1975.
- 17- SHU S-M, Ranie L. Martin HF, Spironolactone bodies: Immunoperoxidase study with biconemicl. corrolation, Am jur Glin path 75: 92-95, 1981.
- 18- Neville AM. The nodular adrenal invest. cell pathol 1:99-111, 1978.