

*IN THE NAME
OF GOD*

A case of adrenal mass and hypokalemia

A 54-year-old woman was referred for the evaluation of an adrenal tumor with a history of hypertension since age 29 years and hypokalemia during the past 7 to 8 years.

She was seen in the ED for abdominal pain . A CT scan with contrast identified a large ventral hernia as the cause of her pain and a 1.8 cm × 2.4 cm right adrenal nodule (Figure 1A).

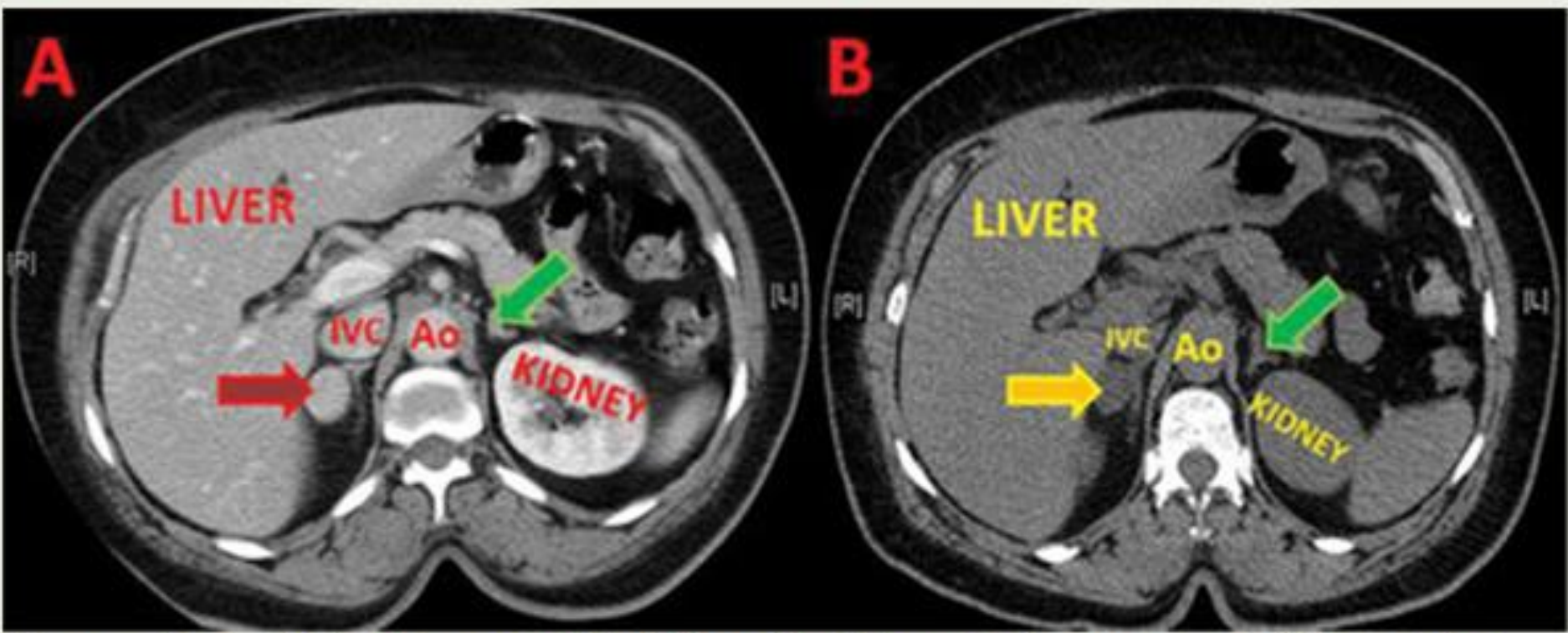


Figure 1. Axial CT scan with (A) and without (B) contrast of the right adrenal mass. A. Red and yellow arrows indicate the right adrenal mass. Green arrow indicates left adrenal.

Her blood pressure was 158/84 mm Hg with a pulse of 60 bpm while taking atenolol 50 mg twice daily, nifedipine 60 mg daily and potassium chloride 20 mEq twice daily .

**Laboratory testing showed the followings:
serum sodium 141 mmol/L; blood urea nitrogen
13 mg/dL; creatinine 0.66 mg/dL; potassium 3.6
mmol/L; chlorine 102 mmol/L; carbon dioxide
27.8 mmol/L; and aldosterone 42 ng/dL with a
plasma renin activity (PRA) of 0.5 ng/mL/hour .**

The serum aldosterone/PRA ratio was elevated at 84, consistent with primary aldosteronism. A repeat CT of the abdomen without contrast reported a normal-appearing left adrenal gland and a 2 cm × 1.9 cm right adrenal mass with low attenuation of 6.6 Hounsfield units (Figure 1B),

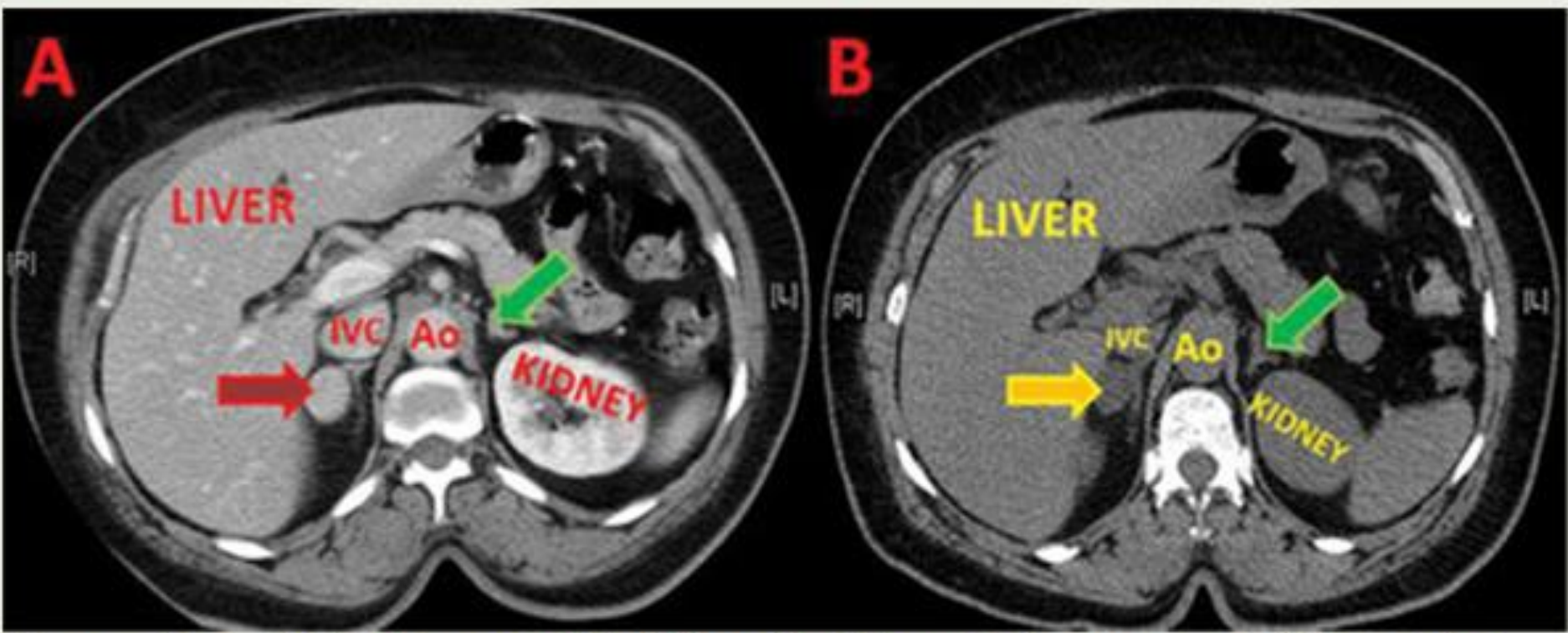


Figure 1. Axial CT scan with (A) and without (B) contrast of the right adrenal mass. A. Red and yellow arrows indicate the right adrenal mass. Green arrow indicates left adrenal.

Bilateral adrenal vein sampling was performed with continuous IV cosyntropin 50 mcg/hour started 30 minutes before the procedure.

Table. Bilateral Adrenal Vein Catheterization During Cosyntropin Infusion

	R AV	IVC	L AV	R AV/IVC	L AV/IVC
Cortisol mcg/dL	1235.7	42.8	1283.3	28.9	30
Aldosterone ng/dL	176	76	267	2.3	3.6
Aldosterone/Cortisol	0.14	1.78	0.21		
A/C Ratio R/L	0.67				
A/C Ratio L/R			1.5		

Venous blood samples were obtained from the right and left adrenal veins and the IVC and analyzed for aldosterone and cortisol. The cortisol ratio of the right adrenal vein to IVC (28.9) and the left adrenal vein to IVC (30) were identical. The aldosterone/cortisol ratio from the right adrenal vein (0.14) was the same as the left adrenal vein (0.21; Table)

This nonlateralizing test result is consistent with bilateral aldosterone secretion and a nonsecreting adrenal adenoma. She was treated medically instead of surgically. After starting spironolactone 50 mg daily, an aldosterone receptor antagonist, her BP is well controlled on this single agent, and her potassium is stable in the low 4s without supplementation.

She had a repeat adrenal CT scan 2 years later showing the absence of growth of the low attenuation adrenal nodule consistent with a benign nonsecreting adrenal adenoma .

primary aldosteronism should be considered when hypertension is associated with hypokalemia and/or resistant to medical therapies. This patient has bilateral adrenal hyperplasia (BAH) with excess aldosterone secreted from both adrenal glands. She would not have benefited from adrenal surgery and should be treated medically with an aldosterone receptor blocker .

Initial radiologic investigation in the workup of primary hyperaldosteronism is high-resolution, thin-slice (2 mm-2.5 mm) adrenal CT scanning with contrast. Aldosteronomas tend to be small and may not always be seen on CT or MRI scans. .

In a systematic review, it has been estimated that CT and MRI scans would misdiagnose assigning unilateral vs. bilateral aldosterone secretion in 37.8% of patients. This error would lead to an inappropriate adrenalectomy in 14.6% of the patients, an inappropriate exclusion from adrenalectomy in 19.1% of patients and adrenalectomy on the wrong side in 3.9% of patients .

The accuracy of AVS is more than 95% when the procedure is technically successful. The procedure must be performed by an experienced and skilled radiologist.

Currently, adrenal vein sampling remains the gold standard to establish unilateral of primary aldosteronism that can be surgically cured. It is important to understand that CT/MRI imaging may misclassify as many as 37.8% of patients with primary aldosteronism.

Endocrine Hypertension: Causes, Diagnosis and Management

FREQUENCY OF VARIOUS DIAGNOSIS IN HYPERTENSIVE SUBJECTS

Diagnoses	Berglund	Percentage Rudnick	Danielson
Essential hypertension	94	94	95.3
Chronic renal disease	4	5	2.4
Renovascular disease	1	0.2	1.0
Coarctation	0.1	0.2	
Primary aldosteronism	0.1		0.1
Cushing's syndrome		0.2	0.1
pheochromocytoma			0.2
Oral contraceptive induced		0.2	0.8
Number of patients	689	665	1000

Br Med J 1976; 2: 554

Can Med Assoc J 1977; 117: 492

Acta Med Scand 1981; 209: 451

Secondary Causes of Hypertension

renal Hypertension

renovascular

renal parenchymatous disease

primary reninism

primary hyperaldosteronism

unilateral adrenal adenoma

bilateral hyperplasia of the zona glomerulosa

rare causes of Hypertension

phaeochromocytoma

cushing's syndrome

coarctation of the aorta

The Secondary Causes of Hypertension. These can be classified as primary hyperaldosteronism, renal causes and rare causes of Hypertension.

Renal causes of hypertension

Renal parenchymatous

Acute and chronic glomerulonephritis

Chronic pyelonephritis – especially if calculi or obstruction with hydronephrosis

Polycystic disease

Interstitial nephritis, e. g. with gout, hypercalcemia, or excessive analgesics (analgesic nephropathy)

Amyloidosis

Connective tissue disease, e, g, with polyarteritis, systemic lupus erythematosus, and diabetes mellitus

Renovascular

Coarctation of the aorta

Renal artery stenosis e. g. with fibromuscular hyperplasia, atheromatous plaque, congenital

Malignant or accelerated – phase hypertension

Primary reninism

Reninomas (juxtaglomerular tumors)

Some Wilm's tumors

Ectopic renin secretion

FEATURES OF “INAPPROPRIATE” HYPERTENSION

- 1. Onset before age 20 or after age 50 years**
 - 2. Markedly elevated pressures, particularly with grade 3 or 4 funduscopic changes**
 - 3. Organ damage**
 - a. Funduscopic findings of grade 2 or higher**
 - b. Serum creatinine > 1.5 mg/100 mL**
 - c. Cardiomegaly (on x-ray) or left ventricular hypertrophy (on electrocardiogram or echocardiogram)**
 - 4. Features indicative of secondary causes**
 - a. Unprovoked hypokalemia**
 - b. Abdominal diastolic bruit**
 - c. Variable pressures with tachycardia, sweating, tremor**
 - d. Family history of renal or endocrine disease**
 - e. Hematuria, palpable kidneys**
 - f. Decreased femoral pulses**
 - 5. Poor response to therapy that is usually effective**
-

ENDOCRINE HYPERTENSION (1)

I. Primary (essential) hypertension(?)

II. Renin-angiotensin mediated

A. Renovascular

B. Renin-secreting tumors

C. Renal parenchymal diseases (?)

D. Coarctation of the aorta

E. Estrogen-induced (?)

F. Pregnancy-induced (?)

ENDOCRINE HYPERTENSION (2)

III. Mineralocorticoid mediated

- A. Primary aldosteronism**
- B. Cushing's syndrome**
- C. Congenital adrenal hyperplasia**
- D. Exogenous: licorice, adrenal steroids**

IV. Volume mediated

- A. primary renal sodium retention (Liddle's, Gordon's syndromes)**
- B. Inappropriate ADH secretion**
- C. Acromegaly**
- D. Increased intravascular volume (e.g., polycythemia)**

ENDOCRINE HYPERTENSION (3)

V. Catecholamine mediated

A. Pheochromocytoma and chromaffin tumors

B. Acute stress

1. Postoperative
2. Hypoglycemia
3. Alcohol withdrawal
4. Miscellaneous: e.g., burns, pancreatitis, sickle cell crises

C. Neurological diseases

1. Increased intracranial pressure
2. Quadriplegia
3. Porphyria
4. Familial dysautonomia
5. Miscellaneous: lead poisoning, Guillain-Barre syndrome

D. Exogenous

1. Sympathomimetics
2. MAO Inhibitors and tyramine-containing foods

ENDOCRINE HYPERTENSION (4)

VI. Unknown mechanisms

A. Pregnancy-induced (? prostaglandin deficiency)

B. Renoprival (? renal depressor deficiency)

C. Hypercalcaemia

1. Hyperparathyroidism

2. Other Hypercalcaemic states

D. Hypothyroidism

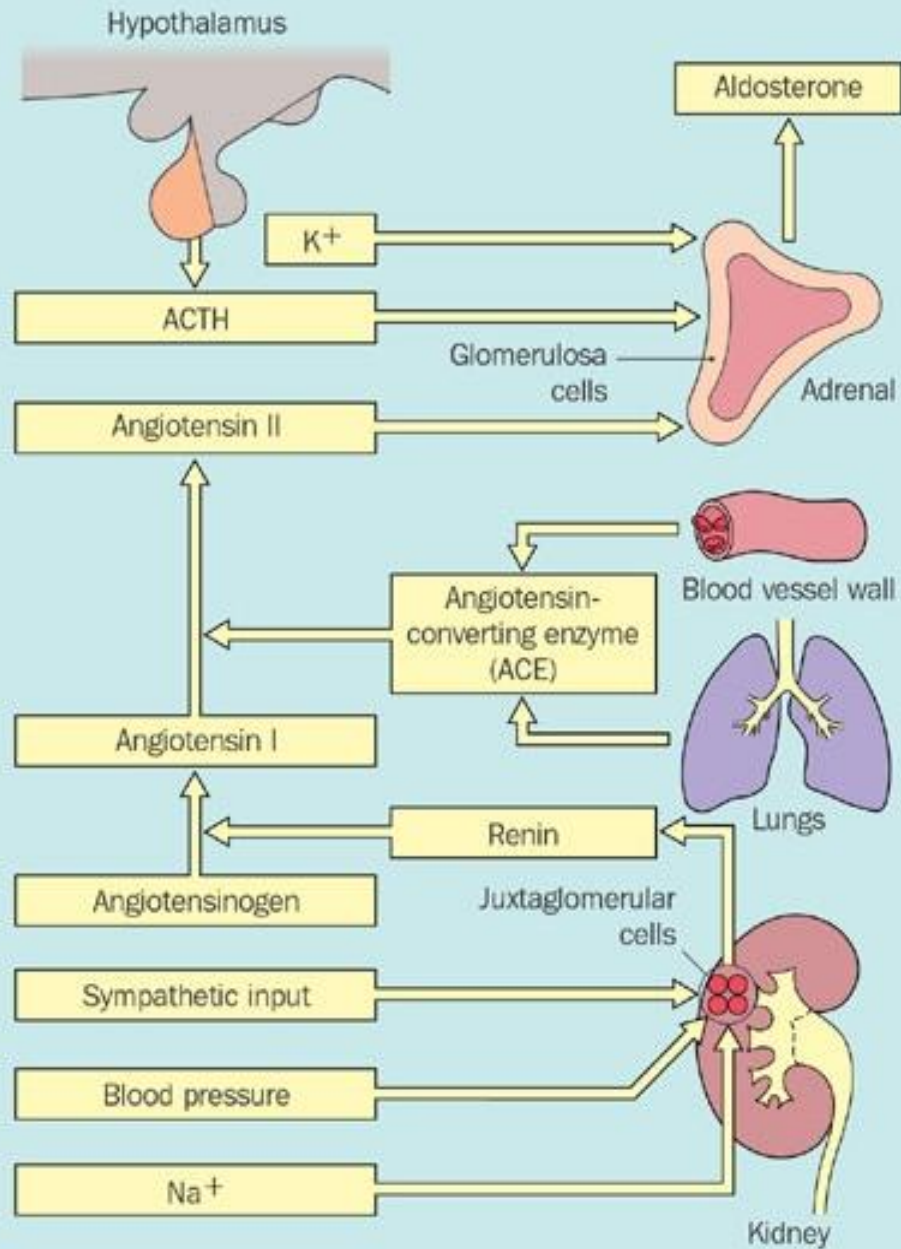




(ب)

اجزای سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (الف) و فعال شدن سیستم به وسیله کاهش حجم در گردش و اثر فیدبک بعدی برگشت مجدد حجم به وضعیت طبیعی در جلوگیری از آزاد شدن بیشتر رنین (ب)

Factors involved in the production and secretion of aldosterone



ADRENOCORTICAL CAUSES OF HYPERTENSION

LOW RENIN AND HIGH ALDOSTERONE

Primary Aldosteronism

Aldosterone-producing adenoma (APA)—65% of cases

Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)—30% of cases

Primary (unilateral) adrenal hyperplasia—2% of cases

Aldosterone - producing adrenocortical carcinoma—<1% of cases

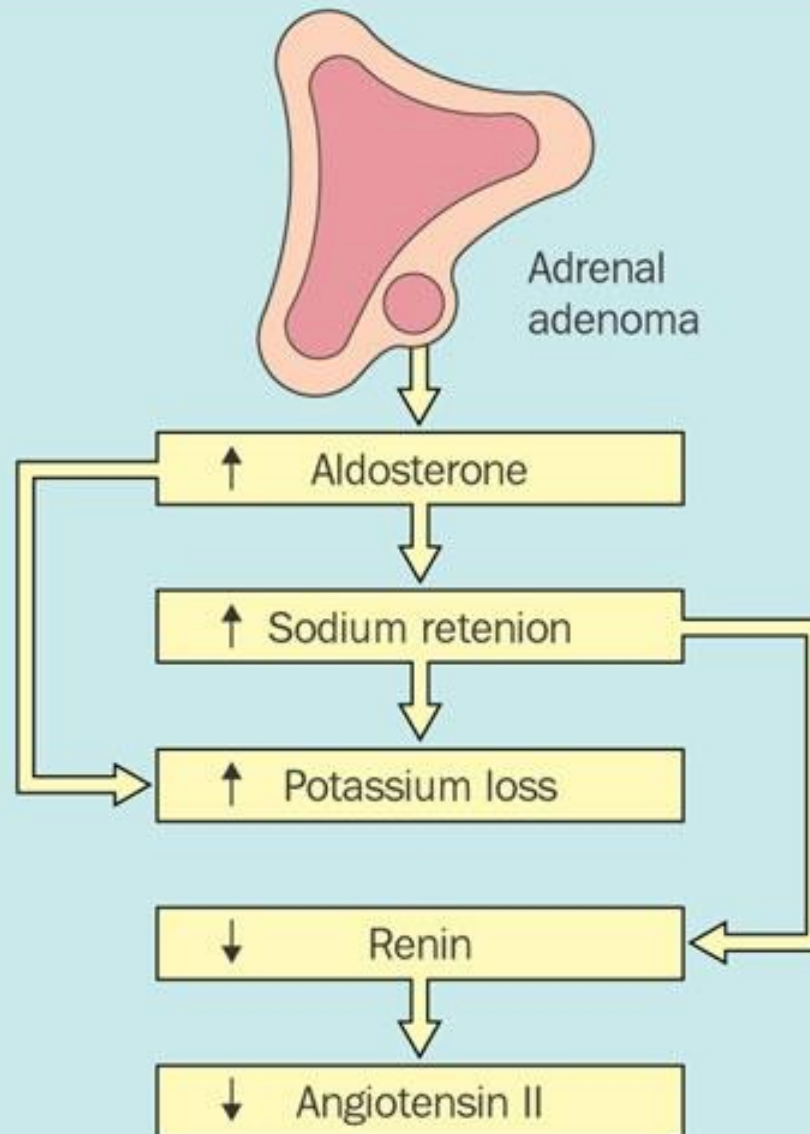
Familial Hyperaldosteronism (FH)

Glucocorticoid-remediable aldosteronism (FH type I)—<1% of cases

FH type II (APA or IHA)—<2% of cases

Ectopic aldosterone-producing tumors — < 0.1% of cases

Mechanism of pathophysiologic changes in primary hyperaldosteronism



Causes of Hypertension Associated With Minerocorticoid Excess

**Aldosterone excess with high plasma renin activity
(secondary hyperaldosteronism)**

Benzothiadiazine diuretics

Renal Artery stenosis or unilateral renal disease

Malignant-phase hypertension

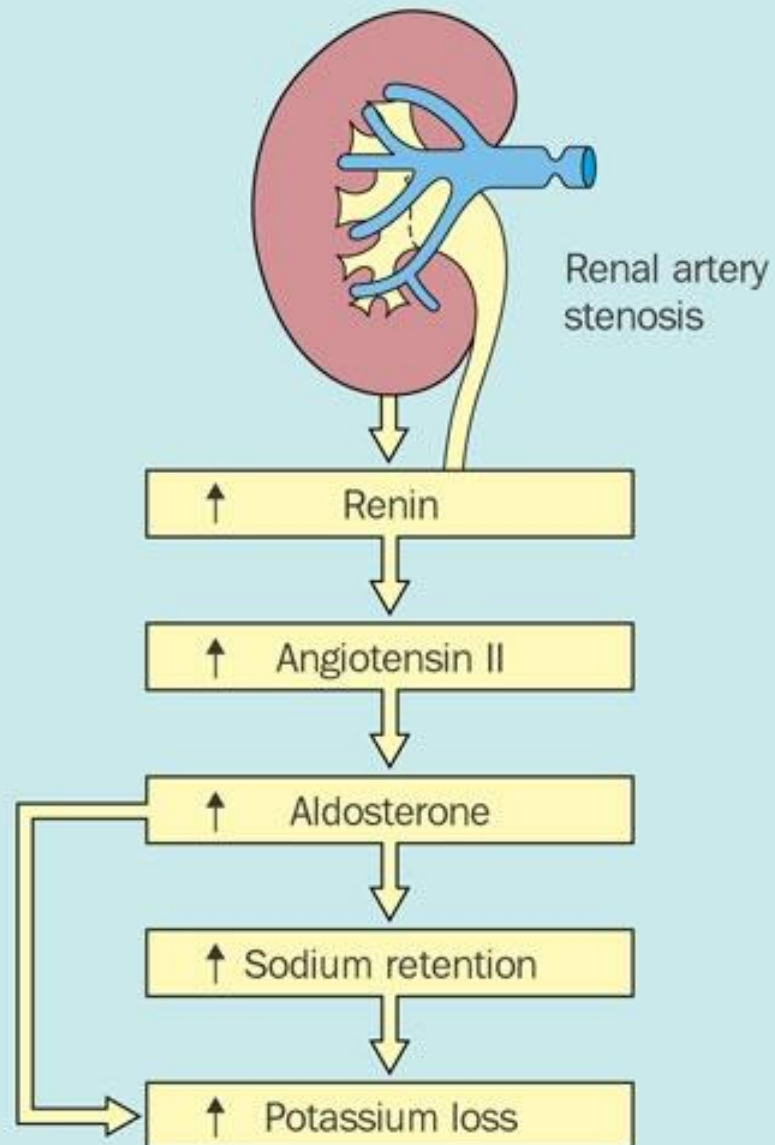
Chronic bilateral renal disease

Renin-secreting renal tumor

“Congenital” hyperaldosteronism

Hypertensive disease of pregnancy

Sequence of events in secondary hyperaldosteronism



ADRENOCORTICAL CAUSES OF HYPERTENSION

LOW RENIN AND LOW ALDOSTERONE

Hyperdeoxycorticosteronism

Congenital adrenal hyperplasia

11 β -Hydroxylase deficiency

17 α -Hydroxylase deficiency

Deoxycorticosterone-producing tumor

Primary cortisol resistance

Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)/11 β -Hydroxysteroid

Dehydrogenase Deficiency

Genetic

Type 1 AME

Type 2 AME

Acquired

Licorice or carbenoxolone ingestion (type 1 AME)

Cushing's syndrome (type 2 AME)

When to consider testing for primary aldosteronism:

- Hypertension and hypokalemia
- Resistant hypertension
- Adrenal incidentaloma and hypertension
- Onset of hypertension at a young age (<20 y)
- Severe hypertension (≥ 160 mm Hg systolic or ≥ 100 mm Hg diastolic)
- Whenever considering secondary hypertension



Morning blood sample in seated ambulant patient

- Plasma aldosterone concentration (PAC)
- Plasma renin activity (PRA or PRC)



\uparrow PAC (≥ 15 ng/dL)
 \downarrow PRA (< 1.0 ng/mL per hour) or
 \downarrow PRC ($<$ lower limit of detection for the assay)
and
PAC/PRA ratio ≥ 20 ng/dL per ng/mL per hour



Investigate for primary aldosteronism

When to consider testing for primary aldosteronism and use of the plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a case-finding tool .PAC ,Plasma aldosterone concentration ;PRA , plasma renin activity ,PRC ,plasma renin concentration .

HYPERTENSION

Plasma K⁺ on 120 mEq Na diet

Low

PRA

Low

Urine or plasma aldosterone

High

Primary aldosteronism

Postural studies of plasma aldosteronism, 18 - OHB

Normal, high

Dx excluded

Normal, high

Secondary aldosteronism

Low

**Other mineralocorticoid
excess syndromes**

Normal

**Possible primary
aldosteronism**

Hypertension and hypokalemia

> 25

Upright PAC/PRA ratio

< 25

Possible primary aldosteronism

ESSENTIAL HYPERTENSION or
SECONDARY ALDOSTERONISM

VOLUME EXPAND
(IV:0.9% NaCl @ 500 ml/Hx 4h or
Oral: NaCl 10 g/d X 3d)

NONSUPPRESSED ALDOSTERONE

SUPPRESSED ALDOSTERONE

Primary Aldosterone confirmed

ESSENTIAL HYPERTENSION

ADRENAL CT

Unilateral adenoma,
Contralateral adrenal normal

Equivocal

Bilateral micro-
macronodular Disease

ALDOSTERONE-PRODUCING
ADENOMA (APA)

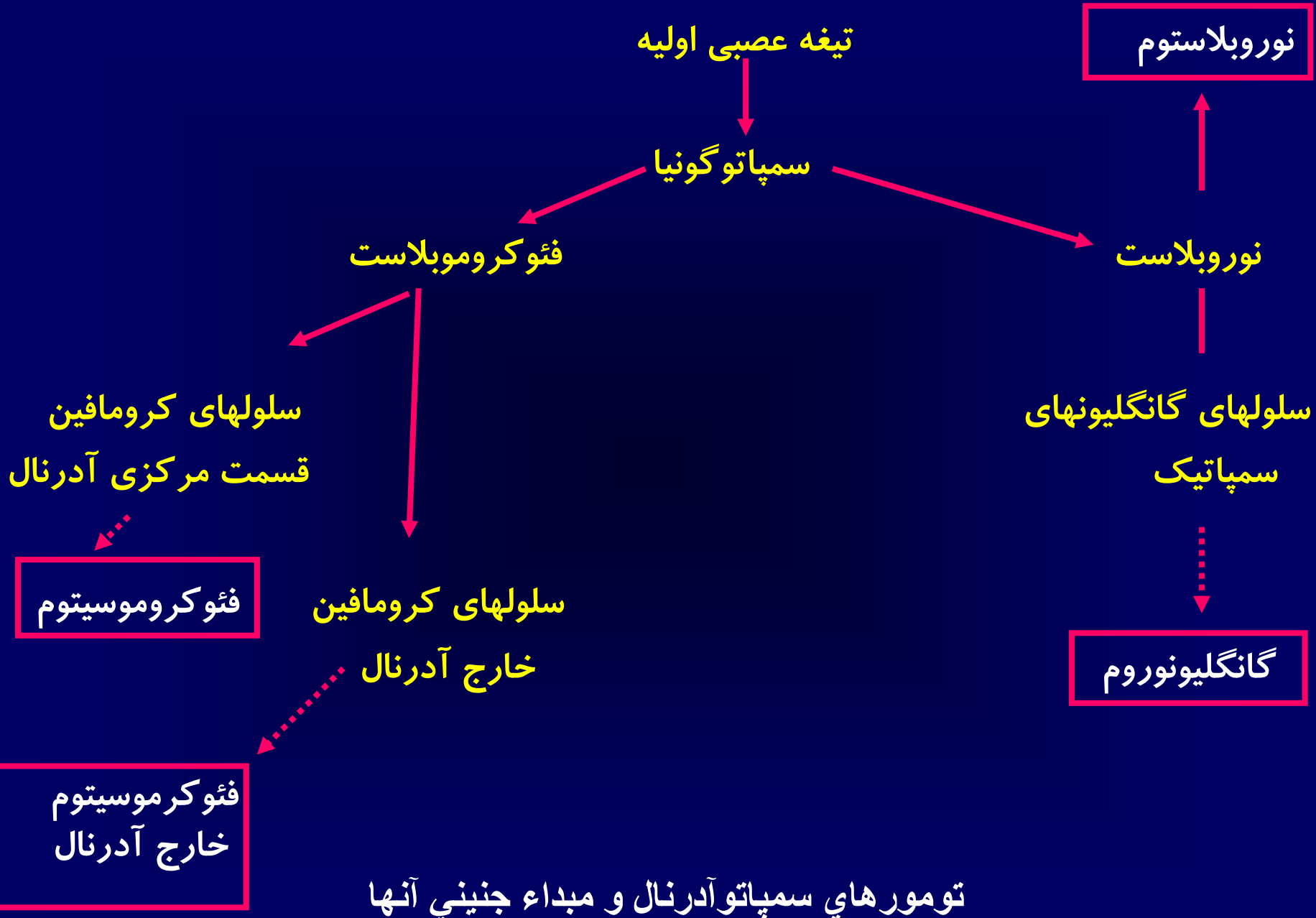
ADRENAL VEIN
SAMPLING

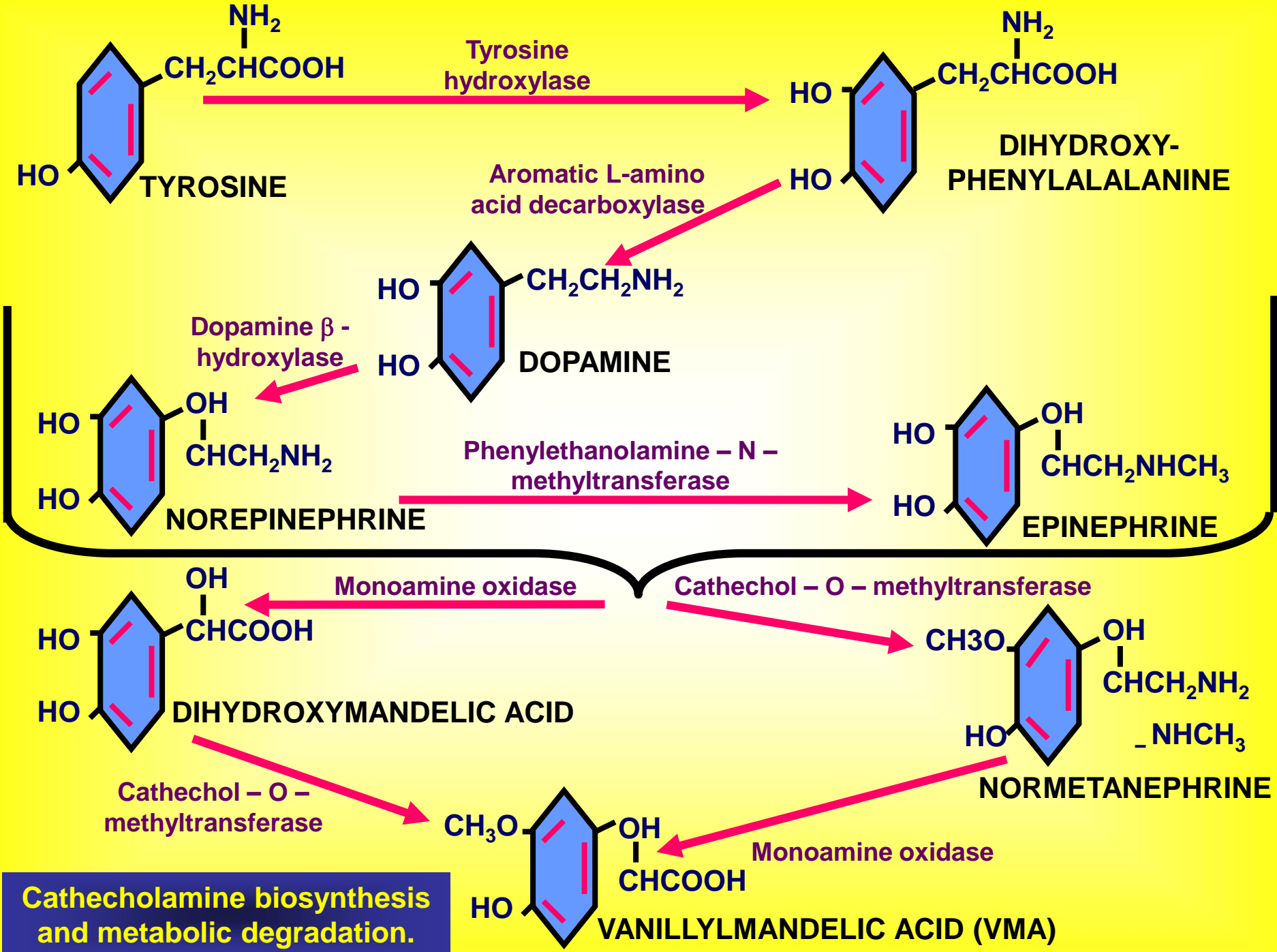
IDIOPATHIC
HYPERALDOSTERONISM (IHA)

Resect

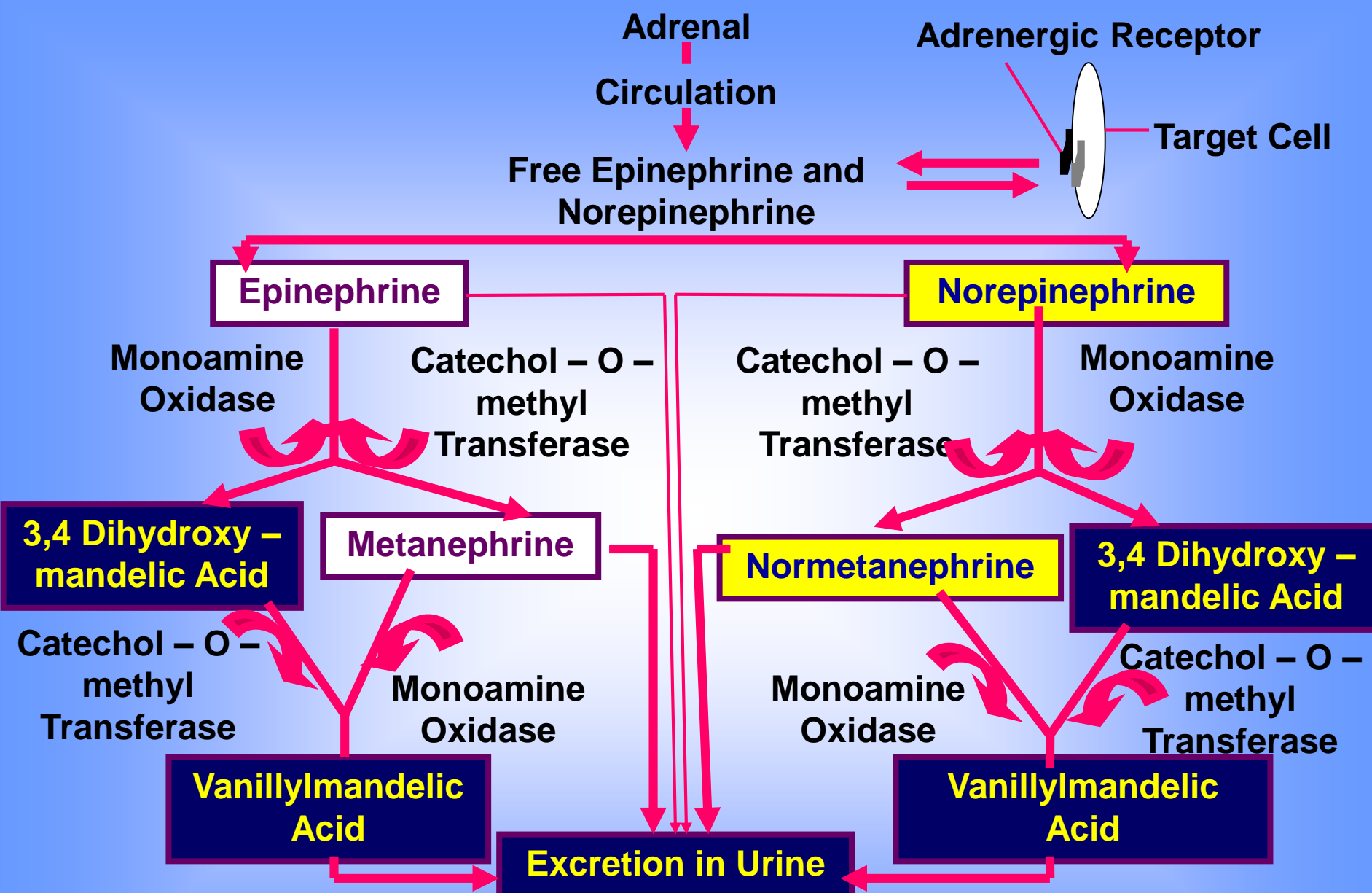
Medical
Treatment

Diagnostic flow chart for evaluating the hypokalemic hypertensive patient.





Catecholamine biosynthesis and metabolic degradation.



Scheme of catecholamine metabolism shows slightly different pathways for epinephrine and norepinephrine. Main sites of metabolism for both are the liver, kidneys, and red blood cells.

Target cells include smooth muscle myocardial, and glandular cells. Catecholamines are excreted as 5% unchanged; 20% metanephrine and normetanephrine; and 75% VMA.

گیرنده های کاتکولامین ها

نوع گیرنده	مکانیسم اثر اصلی	نمونه های پراکندگی نسبی	قدرت نسبی آگونیست های مختلف در تحریک گیرنده
آلفا - ۱	IP3 ↑ ، DAG	انتهاهای عصبی بعد سیناپسی آدرنرژیک	اپی نفرین اندکی بیشتر از نوراپی نفرین
آلفا - ۲	cAMP ↓	انتهاهای عصبی قبل سیناپسی آدرنرژیک	اپی نفرین اندکی بیشتر از نوراپی نفرین
بتا - ۱	cAMP ↑	قلب	اپی نفرین و نوراپی نفرین هر دو به یک اندازه
بتا - ۲	cAMP ↑	کبد	اپی نفرین خیلی بیشتر از نوراپی نفرین

IP3, Inositol triphosphate ; DAG, Diacylglycerol ; cAMP, cyclic adenosine monophosphate.

اساس پاتوفیزیولوژیک تظاهرات بالینی فئوکروموسیتوم در رابطه با اثرات فیزیولوژیک کاتکولامین ها در روی پروسه های وابسته به گیرنده های آدرنرژیک آلفا و بتا

اختلال پاتوفیزیولوژیک و تظاهر بالینی در اثر تحریک گیرنده آدرنرژیک

گیرنده	اثر	پاتوفیزیولوژی	تظاهر بالینی
بتا آدرنرژیک	افزایش تعداد ضربانات قلب	تاکیکاردی، تاکی آریتمی ها	● تپش قلب ، آنژین صدری، مرگ ناگهانی
آنتاگونیستها: (پروپرانولول، متوپرولول، آتنولول	افزایش قدرت انقباضی قلب	میوکارдит، کاردیومیوپاتی افزایش مصرف اکسیژن میوکارد	● نارسایی قلب، مرگ ناگهانی ● آنژین صدری
اسمولول)	افزایش تولید گلوکز توسط کبد لیپولیز	اختلال تحمل گلوکز افزایش اسید های چرب آزاد در پلاسما	● هیپرگلیسمی، گلوکزوری ● کاهش وزن
	افزایش میزان سوخت و ساز	افزایش تولید حرارت	● تب، تعریق، کاهش وزن، کاهش تحمل گرما
	شلی دیواره روده ها	اختلال حرکتی روده ها	● ایلتئوس، یبوست

اساس پاتوفیزیولوژیک تظاهرات بالینی فتوکروموسیتوم در رابطه با اثرات فیزیولوژیک کاتکولامین ها در روی پروسه های وابسته به گیرنده های آدرنژیک آلفا و بتا

اختلال پاتوفیزیولوژیک و تظاهر بالینی در اثر تحریک گیرنده آدرنژیک

گیرنده	اثر	پاتوفیزیولوژی	تظاهر بالینی
آلفا آدرنژیک	انقباض آرتریولها	هیپرتانسیون	● سردرد، آنژین صدری، نارسایی احتقانی قلب، رنگ پریدگی
(فن اکسی بنزامین، فنتولامین، پرازوسین، ترازوسین، دوکسازوسین)	انقباض وریدی	کاهش حجم پلاسما	● هیپوتانسیون اورتواستاتیک، شوک و کلاپس عروقی
	مهار ترشح انسولین شل شدن دیواره روده ها تحریک فعالیت غدد عرق گردن مثانه اتساع مردمک ها	اختلال تحمل گلوکز، کاهش حرکات روده تعریق فراوان ازدیاد فشار مجرای ادرار	● هیپرگلیسمی، گلوکزوری ● ایلئوس، یبوست ● تعریق آدرنژیک ● رتانسیون ادراری ● میدریاز

شیوع هیپرتانسیون و حملات در ۵۰۷ بیمار با فئو کروموسیتوم

شیوع (%)

علامت

۵/۶۰

هیپرتانسیون مداوم

۲۷

همراه با کریز

۵/۳۳

بدون کریز

۴/۲۶

هیپرتانسیون حمله ای (پاروکسیسمال)

۵/۳

هیپرتانسیون حاملگی

۵/۹

فقدان هیپرتانسیون

۸/۲

علائم حمله ای

۲/۱

علائم مداوم

۳/۴

فقدان هر گونه علامتی (کشف تصادفی)

۲/۱

نشانه های موضعی

۲/۵۶

علائم حمله ای یا کریزهایی از انواع مختلف

CLINICAL FEATURES ASSOCIATED WITH PHEOCHROMOCYTOMA

Headaches

Sweating attacks

Palpitation and tachycardia

Hypertension, sustained or paroxysmal

Anxiety and panic attacks

Pallor

Nausea

Abdominal pain

Weakness

Weight loss

Paradoxical response to antihypertensive drugs

Polyuria and polydipsia

Constipation

Orthostatic hypotension

Dilated cardiomyopathy

Erythrocytosis

Elevated blood sugar

Hypercalcemia

اشکال مختلف تظاهر فئو کروموسیتوم

شکل تظاهر

علائم

حملات پاروگسیسمال

هیپرتانسیون، سردرد، تعریق، رنگ پریدگی، طپش قلب، تهوع، دردهای شکمی و سینه ای، ترمور

هیپرتانسیون دائمی

علائم خفیف و غیر اختصاصی بوده و با هیپرتانسیون اولیه اشتباه می شود

افزایش متابولیسم

ترمور، تعریق، کاهش وزن، افزایش متابولیسم بازال که در این صورت با پرکاری تیروئید اشتباه می شود
با دیابت تظاهر می نماید

افزایش قند خون

کاهش حرکات گوارشی

ممکن است با انسداد روده ای یا بیماری **Hirschsprung** اشتباه شود

هیپرتانسیون در حاملگی

مسمومیت حاملگی (**toxemia of pregnancy**) را تقلید می نماید
سرگیجه وضعیتی، طپش قلب، پاراستزی و ترمور که در این صورت با
پسیکونوروز (**psychoneurosis**) یا سندروم هیپرونتیلیاسیون
تشخیص افتراقی می شود

سندرمهای اضطراب

توده شکمی

در صورتی که تومور بزرگ باشد و کاتکولامین ها را بسرعت متابولیزه
نماید ممکن است بیمار فاقد علائم باشد

هیپوتانسیون

در اینصورت اشکال شایعتر شوک را تقلید می نماید
کاردیومیوپاتی ناشی از کاتکولامین ها ممکن است علل شایعتر نارسایی
احتقانی قلب را تقلید نماید.

نارسایی احتقانی قلب

یافته هایی که احتمال وجود فئوکر موسیتوم را مطرح می کنند

تظاهرات بالینی

علائم حمله ای از هر نوعی
نشانه های تحریک بیش از حد آدرنرژیک

۱- تاکی کاردی

۲- تعریق فراوان

نشانه های افزایش متابولیسم

۱- تب

۲- کاهش وزن

هیپوتانسیون ارتواستاتیک

اضطراب - تحریک پذیری

نشانه های کاردیومیوپاتی

سر درد

درد سینه یا شکم

نشانه های بیماریهای جلدی عصبی (neurocutaneous)

۱- لکه های شیر قهوه ای (بیشتر از ۵ لکه)

۲- همانژیوم های شبکیه

۳- تغییر شکل مهره ها

افزایش غیر معمول فشار خون در حین عمل جراحی، دادن بیهوشی یا تروما
وجود توده شکمی

یافته های آزمایشگاهی

افزایش قند خون

بالا بودن هماتوکرین

بیماریهای همراه

کارسینوم مدولر تیروئید

سندرم نروم های مخاطی

نروفیبروماتوز

همانژیوبلاستوم های مخچه ای - شبکیه ای

هیپرپاراتیروئیدیسم

تومورهای از منشاء سلولهای بتای پانکراس

(انسولینوما)

سابقه فAMILIAL

فئوکر موسیتوم

بیماریهای همراه

Indication for Screening

Because pheochromocytomas do not occur frequently, physicians must appreciate when screening for the disorder is appropriate. The following are reasonable indications for screening:

1. Hypertension with episodic features suggesting pheochromocytoma (the classic triad of headaches, palpitations, and diaphoresis)
2. **Refractory hypertension**
3. Prominent lability of blood pressure
4. **Severe pressor response during anesthesia, surgery, or angiography**
5. Unexplained hypotension during anesthesia, surgery, or pregnancy
6. **Family history of pheochromocytoma or a familial disorder such as MEN-2, VHL disease, neurofibromatosis, or glomus tumors**
7. Incidentally discovered adrenal masses
8. **Idiopathic dilated cardiomyopathy**

DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA (1)

Clinical Suspicion

1. Paroxysmal symptoms (especially headache, palpitations, and diaphoresis)
2. Intermittent or unusually labile hypertension or hypertension refractory to therapy
3. Incidental adrenal mass (rarely a pheochromocytoma in the absence of one or more of the above)
4. Family history of pheochromocytoma, MEN2, or MEN3

DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA (2)

Biochemical Confirmation

1. Plasma norepinephrine and epinephrine (\pm dopamine)

Patient sampled in the basal state (and supine position) and, if possible, during a paroxysm

Radioenzymatic or HPLC method

Note blood pressure, heart rate, and any symptoms

2. Urinary catecholamines or metanephrines (or VMA)

If plasma values are normal or equivocal but clinical suspicion is high, repeated plasma measurements are an alternative

Can be used as the initial test

DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA (3)

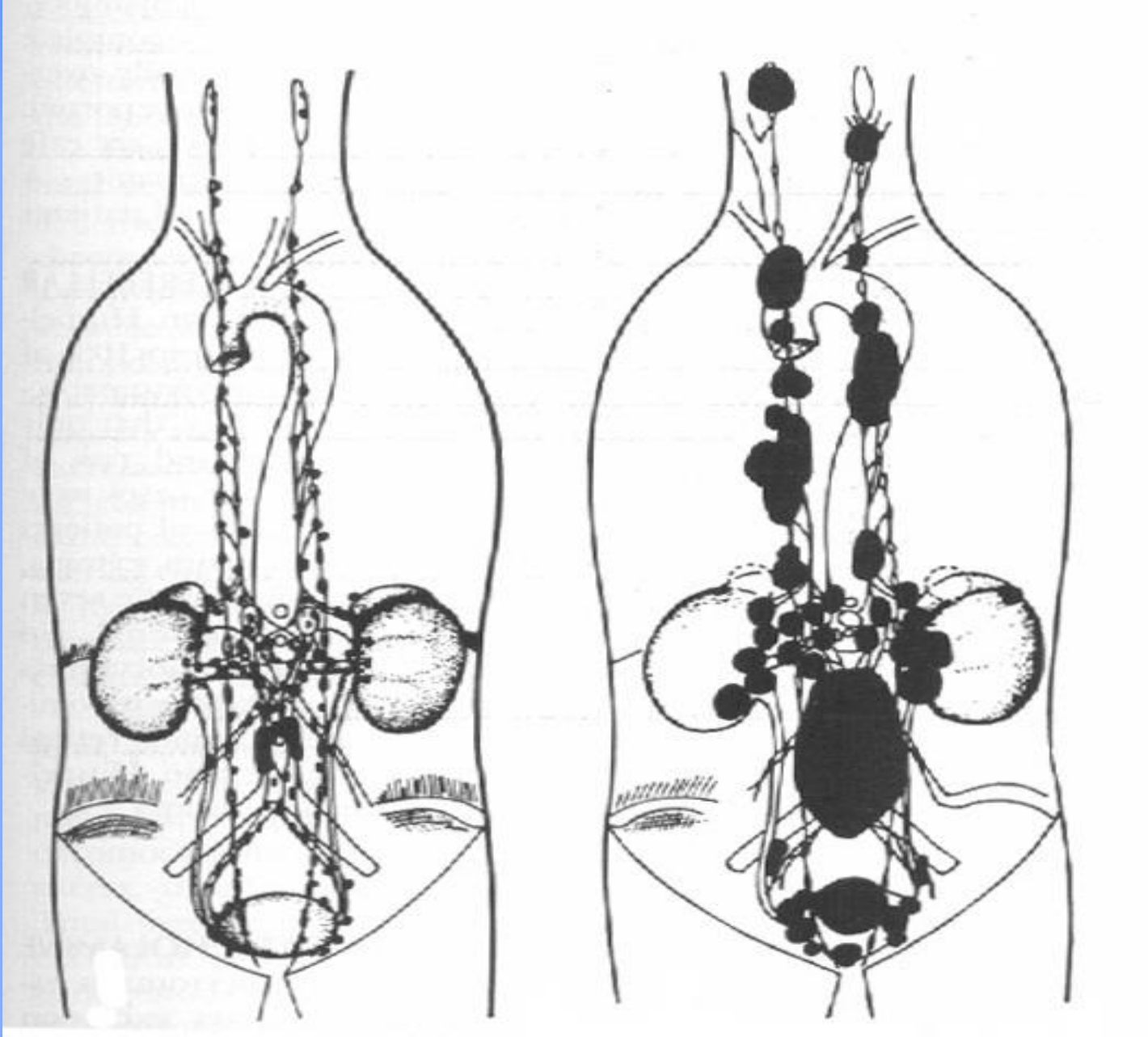
Anatomic Localization

1. Computed tomography

Of the abdomen, including the adrenals, initially; of the pelvis and thorax if the abdomen is negative

Indicated in the absence of biochemical evidence only if clinical suspicion is very high (e.g., positive family history)

2. Iodobenzylguanidine scan



پراکندگی آناتومیک بافت کرومافین در خارج از آدرنال در نوزاد (چپ). محل‌های قرارگیری
فئوکروموسیتوم‌های خارج آدرنال (راست)

شک بالینی به احتمال فئوکروموسیتوما

اندازه گیری کاتکولامین های غیر کونژوگه، متانفرین ها، و کراتنن ادرار ۲۴ ساعته

طبیعی

درمان طبی

افزایش دو برابر یا بیشتر

نتایج غیر قطعی

اندازه گیری متانفرین ها یا کاتکولامین های پلاسما

افزایش ۳ - ۴ برابر

نتایج غیر قطعی

تصویربرداری از غدد آدرنال (MRI یا CT)

استفاده از آزمونهای فارمالوژیک: : مهار باکلونیدین یا تحریک با گلوکاگون

مثبت

منفی

درمان طبی

عدم وجود تومور قابل کشف

مشاهده تومور

کشف محل تومور

تهیه اسکن MRI از سینه، شکم و لگن؛ اسکن MIBG / ۱ وکتروتاید

عدم کشف تومور

درمان طبی

آماده سازی قبل از عمل و سپس جراحی

الگوریتم تشخیص فئوکروموسیتوما

Sensitivity and specificity of common biochemical tests in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors

measurement	Normal range	If measurement greater than:	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Urinary metanephrines	< 5 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	9 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	79	93
Urinary VMA	< 35 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	55 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$	42	100
Urinary free norepinephrine	< 290 nmol/24 h	720 nmol/24 h	95	95
Urinary free epinephrine	< 90 nmol/24 h	200 nmol/24 h	95	95
Plasma norepinephrine	0.3 – 2.8 nmol/L	5 nmol/L	94	97
Plasma epinephrine	0.1 – 0.52 nmol/L	1.5 nmol/L	90	90

Test characteristics of plasma free and urinary fractionated metanephrines^a

Study	Plasma Free Metanephrines		Urinary Metanephrines	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Perry et al ⁴²	—	—	97.1	91.1
Hickman et al ³⁸	100	97.6	85.7	95.1
Grouzmann et al ⁴³	96	89	95	86
Peaston et al ⁴⁰	100	96	—	—

Medications that increase catecholamine levels and/or their metabolites

Tricyclic antidepressants

Monoamine-oxidase-inhibitor therapy and concomitant consumption of cheese, or wine; or concomitant monoamine-oxidase inhibitor and sympathomimetic-amine therapy (episodic hypertension)

Labetalol

Levodopa

Drugs containing catecholamines (decongestants)

Amphetamines, buspirone, and most psychoactive agents (mainly tricyclic antidepressants)

Sotalol

Methyldopa

Withdrawal from clonidine

Ethanol

Benzodiazepines

Medical management of pheochromocytoma

Therapeutic

Medical therapy

Control of blood pressure

Alpha-blockers (phenoxybenzamine, terazocin)

Calcium channel blockers

Metyrosine

Treatment of hypertensive crisis

Phentolamine

Sodium nitroprusside

Management of arrhythmias

Beta-blockers (propranolol, esmolol)

Prevention of postsurgical hypotension

Adequately long preoperative alpha- and beta-blocker

Volume replacement

Pressor agents (norepinephrine, phenylephrine)

Medical management of pheochromocytoma

