

Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial maligna: una etiología excepcional

Pilar Auñón, Enrique Morales, Ana García, Eduardo Gutiérrez, Ángel Sevillano, Julián Segura, Manuel Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2017;9(2):84-91

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario es una causa excepcional de hipertensión arterial maligna. A propósito de 3 casos ocurridos en nuestro servicio, se revisa la literatura sobre la asociación de hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario, y se ha encontrado un total de 32 casos. Esta etiología se asocia a importante daño de órgano diana, y el riñón es el órgano con mayor porcentaje de afectación, seguido de la afectación cardíaca. El 85% de los pacientes presentaba una hipopotasemia mantenida. La presencia de una actividad de renina plasmática normal o elevada no descarta el diagnóstico de un hiperaldosteronismo primario en estos pacientes. El hallazgo más frecuente que se encuentra en la literatura es el adenoma suprarrenal. El tratamiento quirúrgico o médico con antagonistas de la aldosterona consiguió el control de la hipertensión y la estabilización, e incluso la reversión, de las lesiones de órgano diana.

Palabras clave: Hipertensión arterial maligna. Hiperparatiroidismo primario. Adenoma suprarrenal. Renina. Aldosterona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial maligna (HTAM) es una entidad que viene definida por cifras elevadas de presión arterial (PA) (generalmente PA sistólica > 200 mmHg y PA diastólica > 120 mmHg) junto con la presencia en el fondo de ojo de exudados y/o hemorragias retinianas acompañados o no de edema de papila, que reflejan una lesión arteriolar difusa aguda. Se estima que afecta a un 1% de la población hipertensa y, pese a lo sugerido por algunos autores, su prevalencia se ha mantenido estable en las últimas décadas^{1,2}. Se asocia a importante daño de órgano diana, acompañándose en muchas ocasiones de afectación renal, cardíaca o neurológica. Por ello, es esencial su diagnóstico precoz, para lo cual es de suma importancia la realización de un fondo de ojo a todo paciente que se presente con una crisis hipertensiva, seguida de la rápida instauración de una terapéutica eficaz.

La mayor parte de los casos de HTAM corresponden a pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial no tratada o mal con-

trolada. Entre las causas secundarias de HTAM destacan la enfermedad vascularrenal y la patología glomerular¹.

El hiperaldosteronismo primario (HAP), pese a ser una de las etiologías más frecuentes de HTA secundaria³ y a su recientemente cobrada importancia como causa de HTA refractaria⁴, es una causa rara de HTAM. El propio Conn afirmó que la presencia de edema de papila en el fondo de ojo debía ser considerada un argumento en contra para el diagnóstico de HAP⁵. Sin embargo, ese mismo año apareció descrito el primer caso de HAP malignizado por Kaplan⁶. Posteriormente, pocas decenas de casos más se han sucedido en la literatura médica⁶⁻²⁹.

A propósito de 3 casos de HTAM secundaria a HAP descritos en nuestro centro, realizamos una revisión de los casos descritos en la literatura.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 61 años, con antecedente de HTA de unos 6 años de evolución (en tratamiento irregular con telmisartán 80 mg) e hiperparatiroidismo primario por un adenoma paratiroideo (tabla 1). Es remitida al servicio de urgencias por su médico de atención primaria por presentar una PA de 250/120 mmHg asociada a cuadro de cefalea frontal y a alteraciones visuales y del

Correspondencia: Enrique Morales

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.

emoralesr@senefro.org

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y evolución de los pacientes de nuestro estudio

	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Caso clínico 3
Sexo	Mujer	Varón	Mujer
Edad (años)	61	48	41
Forma de presentación clínica	Cefalea y alteraciones visuales	Edemas y disnea	Edema agudo de pulmón
Retinopatía hipertensiva	III	IV	III
Afectación renal	Sí	Sí	No
Afectación cardíaca	HVI grave, disfunción diastólica	Hipertrofia biventricular grave, disfunción sistólica y diastólica	HVI
Afectación neurológica	ACVA isquémico	Enfermedad isquémica de pequeño vaso	
Sodio (mEq/l)	143	144	139
Potasio (mEq/l)	2,2	2,8	3,1
Renina plasmática (pg/ml)	Dentro del rango	Dentro del rango	Dentro del rango
Aldosterona plasmática (pg/ml)	↑	↑	Dentro del rango
Hallazgo en glándulas suprarrenales	Adenoma suprarrenal derecho, adenoma suprarrenal izquierdo	Hiperplasia bilateral	Carcinoma suprarrenal derecho
Tratamiento	Médico	Médico	Quirúrgico
Evolución	Control de la PA (3 fármacos)	Control de la PA (4 fármacos)	Fallecimiento

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda, PA: presión arterial.

lenguaje de 2 semanas de evolución. A su llegada al servicio de urgencias se confirma la presencia de una PA de 233/144 mmHg y en la exploración del fondo de ojo presenta una retinopatía hipertensiva grado III. En el estudio bioquímico destaca una creatinina sérica (Cr_s) de 1,4 mg/dl, con potasio de 2,2 mEq/l (potasio en orina de 32,2 mEq/l), calcio corregido de 12 mg/dl y una alcalosis metabólica compensada (pH 7,47 con pCO₂ de 48,4 mmHg y bicarbonato de 34,2 mmol/l), siendo el resto del estudio bioquímico, hemograma, coagulación y sedimento urinario, normal. Durante las primeras horas del ingreso, la paciente desarrolla un cuadro de disartria, paresia facial central derecha, hemiparesia con hemihipostesia derecha, compatibles con un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico hemisférico izquierdo en territorio de la arteria cerebral media subcortical, de probable etiología aterotrombótica. En las pruebas de imagen (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]) se observaron infartos lacunares múltiples y microhemorragias en relación con su vasculopatía hipertensiva.

En el estudio de la valoración de lesión de órgano diana, además de la afectación neurológica, la paciente presentaba una miocardiopatía hipertensiva (ecocardiograma con hipertrofia mode-

rada-grave septal y ligera del resto de segmentos, con alteración de la relajación y fracción de eyección conservada), y un deterioro agudo de la función renal.

Se realizó un estudio de HTA secundaria. La paciente presentaba un perfil tiroideo normal, ausencia de estenosis de arteria renal, y en la TC abdominopélvica se detectaron lesiones nodulares hipodensas en las glándulas suprarrenales (18 × 11 mm en la derecha y 17 × 10 mm en la izquierda), compatibles con adenomas. El estudio de catecolaminas fue negativo y se solicitaron valores de renina plasmática y aldosterona, que fueron de 8,5 pg/ml (3-16) y de 331 pg/ml (100-300), respectivamente, compatibles con HAP. Durante la extracción de esta muestra, la paciente recibía tratamiento con enalapril a dosis elevadas, amlodipino y furosemida. Debido a la gravedad del cuadro clínico y a la necesidad de un buen control de la PA, junto con los datos de la prueba de imagen y los valores del cociente aldosterona y actividad de la renina plasmática, no se decidió la realización de un test de supresión de la aldosterona en esta paciente.

Por último, ante la posibilidad de un síndrome de MEN-2 (neoplasia endocrina múltiple tipo 2) por la asociación de adenoma

paratiroideo y adenoma suprarrenal, se realizó un estudio genético, que fue negativo.

En lo referente al control de la PA, tras varios esquemas terapéuticos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, bloqueadores alfa y beta, y diuréticos, se consiguió controlar la PA una vez introducido el tratamiento con espironolactona 50 mg (asociado a atenolol y manidipino). Con ello la función renal se mantuvo estable en torno a 1,7-2 mg/dl y se normalizaron las cifras de potasio sérico.

Caso 2

Varón de 48 años, fumador de 25 cigarrillos/día, bebedor ocasional, exconsumidor de cocaína, obeso e hipertenso (diagnosticado hace unos 5 años en un examen rutinario, se inició tratamiento con valsartán e hidroclorotiazida, pero el paciente abandonó el tratamiento) (tabla 1).

Remitido al servicio de urgencias por su médico de atención primaria por edemas en miembros inferiores y disnea de semanas de evolución sin otra clínica acompañante. A su llegada a urgencias presentaba una PA de 210/137 mmHg, con clínica de insuficiencia cardíaca biventricular. En el estudio bioquímico destacaba una Crs de 1,69 mg/dl, un potasio de 2,8 mEq/l y una proteinuria de 0,6 g/24 h; el paciente aportaba una analítica previa de hace unos años con función renal y potasio normales. El resto del estudio bioquímico, hemograma y coagulación fue normal, así como el sedimento urinario. En el examen de fondo de ojo presentaba datos compatibles con una retinopatía hipertensiva grado IV.

Entre las pruebas complementarias destacaba un ecocardiograma en el que se objetivó una dilatación y una hipertrofia biventricular grave, con una disfunción sistólica grave de ambos ventrículos, una disfunción diastólica tipo III y una insuficiencia mitral funcional moderada (fig. 1). Ante estos hallazgos se realizó coronariografía, que descartó lesiones coronarias. En el mismo procedimiento se visualizaron las arterias renales, que no mostraron datos de estenosis. Durante el ingreso, el paciente presentó un episodio de amaurosis fugax, por lo que se realizaron una TC y una RM cerebrales, que mostraron enfermedad isquémica de pequeño vaso (fig. 2).

Dentro del estudio de HTA secundaria, el perfil tiroideo fue normal, así como las catecolaminas en orina. El paciente no refería ninguna sintomatología que orientase a causa de HTA secundaria, salvo una leve astenia y ser roncador crónico. Por ello se realizó un estudio de polisomnografía, con el diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea grave durante el sueño de predominio de apneas centrales, instaurándose tratamiento con CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) nocturna. El paciente presentaba un mal control tensional, a pesar de la asociación de 4 fármacos a dosis plenas (torasemida, amlodipino, doxazosina y enalapril) y persistía con valores de potasio en torno a 3,5 mEq/l, pese a suplementos de potasio y dosis máxima de enalapril. Ante la sospecha diagnóstica de HTAM secun-

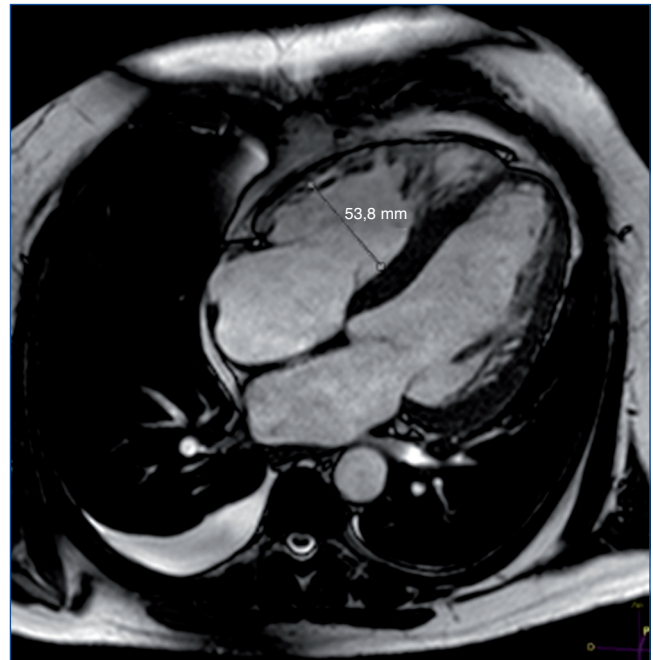


Figura 1. Resonancia magnética cardíaca del caso clínico 2. Ventrículo izquierdo gravemente dilatado e hipertrofico, FEVI 41%. Ventrículo derecho moderadamente dilatado, FEVD 39%.



Figura 2. Resonancia magnética del caso clínico 2. Infartos lacunares hemorrágicos antiguos de predominio en tronco cerebral.

daria a HAP, se solicitó una TC abdominal, que mostró un engrosamiento difuso de ambas glándulas suprarrenales sugestivo de hiperplasia (fig. 3). A pesar de estar recibiendo el tratamiento hipotensor previo, se realizaron valores de renina y aldosterona plasmática, y se obtuvieron unos valores de 3 pg/ml y 320 pg/ml, respectivamente. En pacientes con una relación de aldosterona/renina plasmática mayor de 50 y valores elevados de aldosterona, el diagnóstico de HAP es casi siempre confirmado, independientemente del límite inferior de la renina plasmática. Aunque no se debe olvidar que los valores de corte son diferentes según la medición de la concentración de la renina plasmática³⁰.

Finalmente se consiguió el control de la PA tras la adición de espironolactona 100 mg al tratamiento previo, permitiendo la retirada de los aportes de potasio. A los pocos meses de iniciar este tratamiento presentaba un buen control tensional con amlodipino y espironolactona, y una función renal estable (Cr_s de 1,7 mg/dl), con un potasio sérico normal.

Caso 3

Mujer de 41 años, remitida para estudio de HTA tras episodio de edema agudo de pulmón en el contexto de una emergencia hipertensiva durante el posparto inmediato (tabla 1). En fondo de ojo presentaba datos de retinopatía hipertensiva grado III. En pruebas bioquímicas presentaba una Cr_s de 0,63 mg/dl y un potasio de 3,1 mEq/l, el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos se encontraban dentro de los límites normales. Las cifras de renina plasmática y de aldosterona no fueron valora-

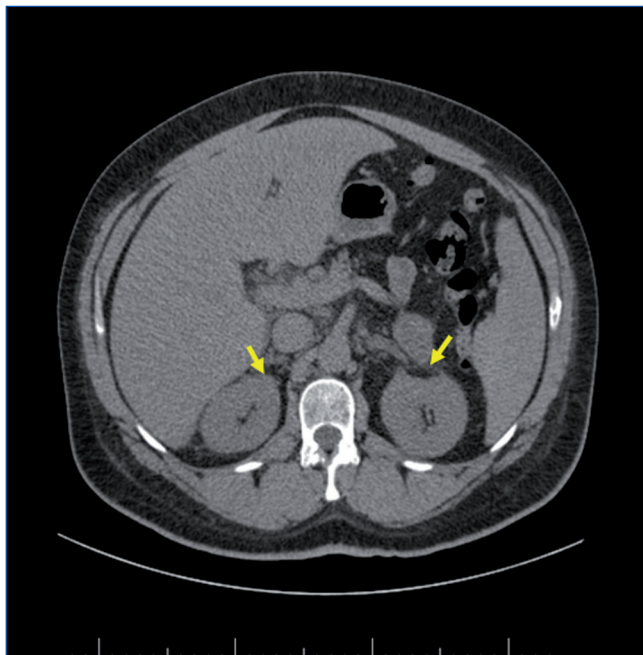


Figura 3. Tomografía computarizada suprarrenal del caso clínico 2.

Las flechas amarillas señalan el engrosamiento difuso de ambas glándulas suprarrenales.

bles, pues se extrajeron una vez instaurado el tratamiento con espironolactona y enalapril.

Se realizó una TC abdominal, que evidenció una masa suprarrenal derecha de 9 cm de diámetro máximo y gran heterogeneidad. Se completó el estudio con una RM abdominal, que confirmó la presencia de una masa suprarrenal de 9 cm que captaba contraste de forma heterogénea. Los valores de catecolaminas en orina se encontraban dentro de los límites normales.

Ante estos hallazgos, se decidió realizar exéresis de la lesión, que resultó ser una masa sólida de 13 × 9,5 × 6 cm, de consistencia variable y muy vascularizada, formada por células corticales con patrones muy variados, con pleomorfismo, atipia celular, mitosis frecuentes y necrosis extensa, compatible con carcinoma suprarrenal. Tras la suprarrenalectomía derecha, se consiguió un buen control de la PA sin necesidad de fármacos hipotensores.

A los 2 meses de la extirpación quirúrgica, en un control por TC *body*, la paciente presentaba metástasis en hígado, pulmón y hueso, junto con recidiva local. La paciente no llegó a recibir tratamiento con quimioterapia, y falleció al cabo de 3 semanas por fracaso de la función hepática.

DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura hemos podido encontrar un total de 32 casos de HTAM secundaria a HAP⁶⁻²⁹ hasta la actualidad (tabla 2). Entre las series de pacientes con HTAM revisadas que cuentan con pacientes con HAP, estos suponen el 1-1,5% del total de los casos^{12,13}. Esta prevalencia también se cumple en nuestro centro, un 0,8% (3 casos de un total de 359).

El HAP supone una de las causas más frecuentes de HTA secundaria (hasta el 10% de la población hipertensa)³ y en los últimos años ha cobrado gran importancia su papel en la HTA refractaria (en algunas series está presente en un tercio de los pacientes con HTA refractaria)⁴, sin embargo, son raros los casos que se malignizan. Esta excepcionalidad se ha atribuido a la supresión de la renina y, consecuentemente, de la angiotensina II¹⁶, ya que es esta última la responsable del daño vascular que se produce en la HTAM³¹. Acorde con esto, la mayor parte de los casos de HAP con HTAM cursan con actividad de renina plasmática (ARP) disminuida. No obstante, existe un cierto porcentaje que se presenta con ARP normal o incluso elevada. Parece ser que esta característica confiere un peor pronóstico, ya que se trataría de los casos en los que existe una nefroangioesclerosis más grave, de forma que la isquemia glomerular ha conducido al incremento en la secreción de renina y finalmente a la malignización de la HTA^{10,11}.

Epidemiológicamente, la HTAM secundaria al HAP muestra una ligera predilección por el sexo femenino (62%), con una edad media de presentación próxima a los 40 años (habiéndose descrito casos desde los 18 hasta los 61 años). Esto concuerda con el perfil habitual de los pacientes con HAP⁸. La mayoría de los

Tabla 2. Casos de hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario descritos en la literatura

Referencia	Sexo	Edad (años)	Forma clínica de presentación	LOD	↓ K	ALD	REN	Hallazgos GSR	Resolución posadrenalectomía
6	V	42	Debilidad generalizada	Riñón, corazón	Sí	↑	ND	Adenoma	Sí
7	V	22	Edemas, disnea	Riñón, corazón	Sí	↑	↓	Adenoma	Sí
8	M	48	Cefalea, debilidad, calambres	No	Sí	ND	ND	Adenoma	Sí
	M	34	Cefalea, visión borrosa	Riñón, corazón	Sí	↑	↓	Adenoma	Sí
9	V	ND	HTA refractaria	Riñón	Sí	↑	↑	Adenoma	No
10	M	40	Disnea, cefalea	Riñón, corazón	No	↑	↑	Adenoma	Sí
11	V	40	Cefalea, disnea	Riñón, corazón	Sí	↑	↑	Adenoma	Sí
13	V	ND	Parálisis periódica	ND	ND	ND	ND	Adenoma	ND
	M	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Carcinoma	ND
14	M	21	ND	Riñón, corazón	Sí	↑	↓	Adenoma	Sí
15	M	39	Cefalea, diplopía, fotofobia	Riñón, corazón	Sí	↑	↑	Adenoma	Sí
16	V	18	Alteraciones visuales	Riñón		↑	↑	Adenoma	ND
19	V	34	Cefalea, visión borrosa	Riñón, corazón	No	↑	↑	Adenoma	Fallecimiento
21	M	36	ND	Riñón, SNC	ND	ND	ND	Adenoma	ND
	M	59	ND	Riñón	ND	ND	ND	Adenoma	ND
	M	47	ND	Riñón	ND	ND	ND	ND	ND
22	M	23	Cefalea, visión borrosa	No	Sí	↑	=	Adenoma	Sí
24	M	24	Disminución visión	Riñón, corazón	Sí	↑	↑	Adenoma	No
26	V	56	Hipopotasemia	No	Sí	↑	↓	Adenoma	Sí
	M	50	Encefalopatía hipertensiva	Riñón, SNC	Sí	↑	↑	Adenoma	Fallecimiento
	M	25	ND	Riñón	Sí	↑	↓	Hiperplasia	No
28	M	37	Edemas, disminución visión	Riñón, corazón	Sí	↑	=	Adenoma	Sí
29	V	33	Debilidad en miembros inferiores, síncope	Riñón	Sí	↑	↓	Adenoma	Sí

ALD: aldosterona plasmática; GSR: glándulas suprarrenales; HTA: hipertensión arterial; K: potasio; LOD: lesión de órgano diana; M: mujer; ND: no disponible; REN: renina plasmática; SNC: sistema nervioso central; V: varón.

individuos (82%) tenían historia de HTA conocida previamente, pero de estos solo la mitad estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo (tabla 3).

Tabla 3. Características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los casos con hipertensión arterial maligna secundaria a hiperaldosteronismo primario descritos en la literatura (no incluidos los casos de nuestra serie)

Características	%
Sexo masculino	38
Edad media (años)	36,4 (18-59)
Historia de HTA previa	78,5
Retinopatía hipertensiva	
III	16
IV	68,5
Forma clínica de presentación	
Neurológica	70,5
Cardiológica	29,5
Asintomática	12
Daño órgano diana	
Renal	85,7
Cardíaco	47,6
Neurológico	9,5
Combinación de varios	57
Hipopotasemia	83,5
Valores de renina plasmática elevados	46,5
Valores de aldosterona plasmática elevados	100
Patología glándulas suprarrenales	
Adenoma	91,4
Hiperplasia	4,3
Cáncer	4,3
Tratamiento quirúrgico	100
Resolución del cuadro clínico	70,5

HTA: hipertensión arterial.

En cuanto a la forma de presentación, los síntomas más comunes fueron la cefalea y las alteraciones en la visión, seguidos de disnea, edemas en miembros inferiores, anorexia, náuseas y vómitos, mareo y debilidad en miembros inferiores. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron calambres, palpitaciones, parálisis periódica, nicturia y polidipsia, epistaxis, somnolencia, alteraciones del lenguaje y síncope. Solo un caso cursó de forma asintomática (hipopotasemia mantenida asociada a un mal control tensional).

Al realizar el fondo de ojo, un 68,5% presentaba edema de papila (retinopatía hipertensiva grado IV), mientras que un 16% tenía exudados y/o hemorragias (III). Se sabe que no existen diferencias entre ambos en cuanto al comportamiento clínico ni al pronóstico³². En 3 casos (13%), el diagnóstico de malignidad se llevó a cabo por los hallazgos en la biopsia renal (necrosis fibrinoide y endarteritis proliferativa).

Un 85,7% presentó afectación renal en el momento del diagnóstico (tabla 3). Hay que recordar que el grado de insuficiencia renal al diagnóstico es uno de los factores pronósticos clave en los pacientes con HTAM^{12,33}, así como que el grado de proteinuria durante el seguimiento resulta determinante para la supervivencia renal². Un 47,6% presentaba afectación cardíaca, en la mayoría de los casos en forma de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con o sin disfunción sistólica y/o diastólica. En este sentido, cabe destacar que la HTAM secundaria al HAP puede llegar a asociar grados muy graves de disfunción sistólica e HVI, debido al sumatorio de los efectos deletéreos de cifras muy elevadas de PA junto con el efecto remodelador que la aldosterona ejerce a través de la retención de volumen sobre corazón y vasos^{4,7}. Sin embargo, solo un 10% presentó lesión objetivable a nivel del sistema nervioso central en forma de hemorragia subaracnoidea, hemorragia cerebral, ACVA isquémico y enfermedad isquémica de pequeño vaso, pese a que la cefalea fue el síntoma más prevalente, si bien la realización de una prueba de imagen cerebral no se llevó a cabo en todos los casos.

Análiticamente, el 83,5% de los pacientes presentaba hipopotasemia con un potasio sérico medio de 2,86 mEq/l.

En cuanto al sustrato etiológico subyacente, en la mayoría de los casos el HAP estaba justificado por la presencia de un adenoma suprarrenal (91,4%) con discreta predilección (56%) por la glándula adrenal derecha, siendo mucho más infrecuentes los casos atribuidos a hiperplasia bilateral (2 casos) y carcinoma suprarrenal (otros 2 casos).

En el 70% de los casos, la adrenalectomía (o el tratamiento médico aislado que se siguió en 2 pacientes) fue seguida del control tensional, mientras que las lesiones de órgano diana se resolvieron o permanecieron estables, y el potasio y la aldosterona se fueron normalizando. En un 30% (6 casos), la intervención quirúrgica no fue exitosa: en un caso secundario a adenoma la HTAM recurrió; en otro caso la HTA solo se controló temporalmente tras la cirugía, pues apareció un segundo adenoma en la suprarrenal contralateral, y en un paciente con hiperplasia bilateral, la extirpación de la adrenal izquierda no se siguió de la reso-

lución del cuadro. Por último, en 2 casos el hallazgo del adenoma suprarrenal tuvo lugar en el examen post mortem, después de que los pacientes fallecieron por una infección respiratoria y por un edema agudo de pulmón, respectivamente.

En conclusión, aunque el HAP es una causa infrecuente de HTAM dentro del estudio de causas secundarias, es obligada en toda HTAM la evaluación de las glándulas suprarrenales, especialmente en los casos de hipopotasemia grave mantenida. No debemos olvidar que una ARP normal o elevada no descarta el

diagnóstico de un HAP. La importancia de su diagnóstico precoz reside en la instauración de un tratamiento adecuado (médico o quirúrgico), que se acompaña, en la mayoría de las veces, de un correcto control de la PA y de la rápida mejoría de las lesiones de órgano diana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016;30:463-6.
- González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3266-72.
- Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 4:S298-312.
- Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:47-52.
- Conn JW. Aldosteronism in man. Some clinical and climatological aspects. I. *JAMA*. 1963;183:775-81.
- Kaplan NM. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *N Engl J Med*. 1963;269:1282-6.
- Prejbisz A, Klisiewicz A, Januszewicz A, Lenders JW, Pręgoszka-Chwała B, Józwiak-Plebaniak K, et al. 22-Year-old patient with malignant hypertension associated with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2013;27:138-40.
- Bortolotto LA, Cesena FH, Jatene FB, Silva HB. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in primary aldosteronism caused by adrenal adenoma. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:97-100.
- Ohta Y, Ueno M, Kajjoka T, Tominaga M, Odakura T, Tsuchihashi T. A unique case of recurrent malignant hypertension after removal of an adrenal tumor for primary aldosteronism. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2002;44:813-6.
- Suzuki H, Asano K, Eiro M, Kuriki M, Hashimoto S, Katoh T, et al. Recovery from renal failure in malignant hypertension associated with primary aldosteronism: effect of an ACE inhibitor. *QJM*. 2002;95:128-30.
- Oka K, Hayashi K, Nakazato T, Suzawa T, Fujiwara K, Saruta T. Malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism with elevated active renin concentration. *Intern Med*. 1997;36:700-4.
- Zarifis J, Lip GY, Leatherdale B, Beevers G. Malignant hypertension in association with primary aldosteronism. *Blood Press*. 1996;5:250-4.
- Sharma BK, Singh G, Sagar S. Malignant hypertension in North West India. A hospital based study. *Jpn Heart J*. 1994;35:601-9.
- Sunman W, Rothwell M, Sever PS. Conn's syndrome can cause malignant hypertension. *J Hum Hypertens*. 1992;6:75-6.
- Ideishi M, Kishikawa K, Kinoshita A, Sasaguri M, Ikeda M, Takebayashi S, et al. High-renin malignant hypertension secondary to an aldosterone-producing adenoma. *Nephron*. 1990;54:259-63.
- Murphy BF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Malignant hypertension due to an aldosterone producing adrenal adenoma. *Clin Exp Hypertens A*. 1985;7:939-50.
- Kretinina LN, Kozhevnikova luN. Malignant hypertension syndrome caused by aldosteroma-pheochromocytoma. *Pediatrics*. 1984;(8):58.
- Torgunakov AP. Surgical procedure in Conn's syndrome with severe and malignant arterial hypertension. *Vestn Khir Im I Grek*. 1981;126:58-61.
- Iwaoka T, Umeda T, Sato T, Katsuragi S, Takeuchi T. High plasma renin activities in primary aldosteronism with malignant hypertension. A case report. *Jpn Heart J*. 1980;21:423-8.
- Wróż M, Waliszewski W, Lukaszewski B. Malignant hypertension in primary aldosteronism syndrome. *Wiad Lek*. 1978;31:121-4.
- Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JJ, Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *QJM*. 1976;45:401-10.
- Aloia JF, Beutow G. Malignant hypertension with aldosteronoma producing adenoma. *Am J Med Sci*. 1974;268:241-5.
- Baxter RH, Wang I. Malignant hypertension in a patient with Conn's syndrome. *Scott Med J*. 1974;19:161-3.
- Baglin A, Weiss Y, Safar M, Milliez P. Primary hyperaldosteronism with malignant hypertension. *Nouv Presse Med*. 1973;2:295-7.
- Velasquez MT, Saini N, Cohn JN. Hypokalemia with normal blood pressure preceding malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism (Conn's syndrome). *Med Ann Dist Columbia*. 1972;41:732-5.
- McAllister RG Jr, Van Way CW 3rd, Dayani K, Anderson WJ, Temple E, Michelakis AM, et al. Malignant hypertension: effect of therapy on renin and aldosterone. *Circ Res*. 1971;28 Suppl 2:160-74.
- Sasano N, Saito K, Wagai K, Kijima M, Koga K. Primary aldosteronism with malignant hypertension. *Shujutsu*. 1968;22:836-40.
- Del Greco F, Dolkart R, Skom J, Method H. Association of accelerated (malignant) hypertension in a patient with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966;26:808-14.
- Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Peart WS, Robertson JIS. Plasma Renin a Case of Conn's Syndrome with Fibrinoid Lesions: Use of Spironolactone in Treatment. *Br Med J*. 1964;2:1636-7.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-916.

31. Fleming S. Malignant hypertension - the role of the paracrine renin-angiotensin system. *J Pathol.* 2000;192:135-9.
32. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292:235-7.
33. Velasco I, Cuadrado L, Fontana A, Rejjaili WA, Balbi AL, Barretti P, et al. Cuadro clínico y evolución de 77 pacientes con hipertensión arterial maligna: comparación de dos épocas y de diferentes niveles de creatinina. *Nefrología.* 1993;13 Supl 5:8-13.