

Hypertensie door fibromusculaire dysplasie

NTvG

Klinische les

04-11-2016

Martje L. Maas, Jeanne Margot Kroese, Sebastian J.H. Bredie, Cornelis T. Postma, Frank Erik de Leeuw, Leo J. Schultze Kool en Niels P. Rixen

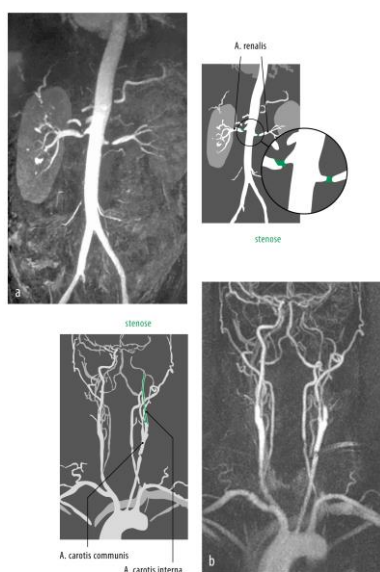
Dames en Heren,

Het duurt gemiddeld 4-9 jaar na het optreden van de eerste symptomen, voordat de diagnose 'fibromusculaire dysplasie' (FMD) wordt gesteld.¹ Het tijdig stellen van de diagnose en adequate behandeling kunnen potentieel ernstige complicaties voorkomen. Welke complicaties dat kunnen zijn, illustreren wij aan de hand van de volgende 2 patiënten.

Patiënt A, een 45-jarige man, werd naar de Spoedeisende Hulp (SEH) verwezen wegens ernstige hypertensie. Op de SEH was de bloeddruk 220/140 mmHg. De nierfunctie was niet afwijkend. Het eeg toonde linkerventrikelhypertrofie. Bij fundoscopie werden beiderzijds retinabloedingen en in het linker oog een onscherpe papil gezien.

Hij werd behandeld met atenolol 50 mg 1 dd, nifedipine 30 mg 2 dd in tabletvorm met geregleerde afgifte en captopril 12,5 mg 2 dd. Bij MR-angiografie (MRA) en later digitale subtractie-angiografie werd beiderzijds een ernstige stenose mediaal in de nierarterie gezien, passend bij unifocale FMD (figuur 1a). Daarop werd beiderzijds een percutane transluminale renale angioplastiek (PTRA) verricht. Hierna normaliseerde de bloeddruk en konden alle antihypertensiva worden gestaakt.

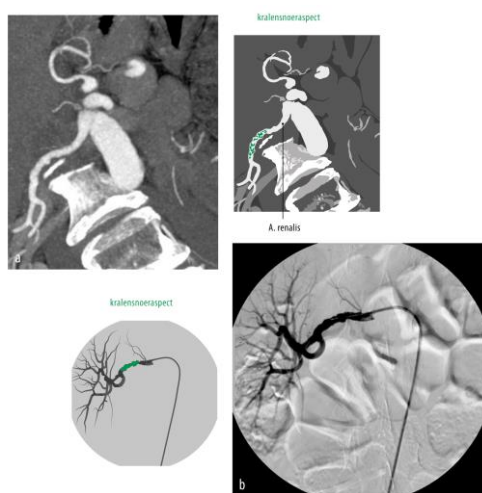
Patiënt maakte 12 jaar later een CVA door. Een MRA toonde een ernstige, langgerekte stenose van de linker A. carotis interna, passend bij een tubulaire vorm van FMD, met hierbij een infarct in het stroomgebied van de linker A. cerebri media (figuur 1b). Voor deze stenose door FMD vond geen interventie meer plaats.



FIGUUR 1 MR-onderzoek bij patiënt A, een patiënt met ernstige hypertensie. (a) MR-angiografie toont het beeld van unifocale fibromusculaire dysplasie (FMD) met een ernstige stenose in het mediale deel van beide nierarteriën; (b) MR-angiografie van het cerebrum toont een ernstige, lange stenose van de linker A. carotis interna, passend bij een tubulaire vorm van FMD.

Patiënt B, een 50-jarige vrouw, werd naar ons ziekenhuis verwezen voor een tweede mening in verband met moeilijk te behandelen hypertensie. Zij rookte vanaf haar 18e jaar ongeveer 25 sigaretten per dag. Op 37-jarige leeftijd was bij haar hypertensie vastgesteld. Bij analyse door een internist elders waren er geen aanwijzingen gevonden voor secundaire hypertensie. Het ecg toonde linkerventrikelhypertrofie en er was een CT-angiografie (CTA) verricht, waarop geen afwijkingen van de nierarteriën waren gezien. Patiënte werd behandeld met lercanidipine 10 mg 1 dd. Diverse andere antihypertensiva verdroeg zij niet.

Bij ons in de spreekkamer was de bloeddruk 230/130 mmHg. Beiderzijds over de nierarteriën en de Aa. femorales hoorden wij een soufflé. Bij revisie van de CT-beelden bleek bij multiplanaire reconstructie dat de nierarteriën toch een irregulair aspect hadden (figuur 2a). Bij digitale subtractie-angiografie van de nierarteriën werd beiderzijds het typische kralensnoeraspect gezien dat past bij multifocale FMD (figuur 2b).



FIGUUR 2 Opnamen van patiënt B, een patiënt met ernstige hypertensie. (a) Multiplanaire reconstructie van CT-beelden laat een duidelijk irregulair aspect van de rechter nierarterie zien; (b) digitale subtractie-angiografie van de rechter nierarterie. Deze toont het typische kralensnoeraspect van de arterie dat past bij multifocale fibromusculaire dysplasie.

Bij patiënte werd uiteindelijk 2 maal beiderzijds een PTRA verricht, omdat zij na de eerste sessie nog steeds ernstige hypertensie had. Ondanks tijdelijke verbetering van de bloeddruk bleef zij ernstige hypertensie houden.

Beschouwing

Epidemiologie

Fibromusculaire dysplasie ('Online Medelian inheritance in man'-nummer: [OMIM#135580](#)) is een non-atherosclerotische, non-inflammatoire vaatziekte die kan leiden tot arteriële stenose, aneurysmata en dissectie.¹ De A. renalis is de voorkeurslokalisatie voor FMD. In een recente Amerikaanse systematische analyse van 447 patiënten met FMD had 80% een lokalisatie in de nierarteriën. Van de patiënten met renovasculaire FMD bij wie tevens beeldvormend onderzoek van de halsvaten werd verricht, bleek 65% ook FMD in de A. carotis of A. vertebralis te hebben.² Deze getallen zijn echter gekleurd door het feit dat niet altijd systematisch alle vaatbedden werden afgebeeld. In andere cohorten van patiënten met FMD werd bij 10-40% een lokalisatie in de halsvaten beschreven.³

FMD treedt vooral op in het mediale en distale deel van de nierarterie, in tegenstelling tot de typische atherosclerotische origostenose.¹ De prevalentie van FMD van de nierarteriën wordt geschat op 0,4-4% van de asymptomatische volwassenen, waarbij vrouwen vaker zijn aangedaan dan mannen (9:1). De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 52 jaar.

Op basis van angiografie kan FMD worden ingedeeld in een multifocale vorm ('kralensnoeraspect', zie figuur 2b), een unifocale vorm (solitaire stenose over een traject < 1 cm) en een tubulaire vorm (langgerekte stenose, > 1 cm; zie figuur 1b). Patiënten met focale FMD zijn vaak jonger dan patiënten met multifocale FMD, zijn vaker man en hebben een hogere kans op een succesvolle revascularisatie.^{1,3}

Symptomen en complicaties

De klinische manifestaties van FMD zijn afhankelijk van het betrokken vaatbed. De meest voorkomende uiting van FMD van de nierarteriën is hypertensie. Soms wordt een soufflé gehoord in epigastrio (bij 17,5% van de patiënten) of in de flanken (bij 9,4%). De meest voorkomende klacht bij FMD van de halsvaten is hoofdpijn. Daarnaast kunnen pulsatieel oorsuizen, duizeligheid en nekpijn voorkomen. Er kan soms een soufflé in de hals worden gehoord.^{1,3}

De belangrijkste complicaties van FMD zijn aneurysmata en vaatdissecties. Van de patiënten met een dissectie van de A. carotis of A. vertebralis blijkt 5-20% bij beeldvormend onderzoek FMD te hebben.³ Recent bleek bij een systematische screening van 50 patiënten met een spontane coronaire dissectie dat 43 patiënten (86%) FMD in ten minste één vaatbed hadden; 25 van hen (58%) had FMD van een nierarterie.⁴ Asymptomatische intracranieële aneurysmata zijn aanwezig bij ruim 7% van de patiënten met cervicale FMD.¹

Screening op fibromusculaire dysplasie

Bij welke patiënten moet onderzoek worden gedaan naar FMD? Europese experts hebben recentelijk consensus bereikt over het antwoord op die vraag. Tabel 1 somt op in welke situaties zij adviseren onderzoek te doen naar de aanwezigheid van renovasculaire FMD.³

TABEL 1 Indicaties voor screening op fibromusculaire dysplasie van de nierarteriën

indicatie voor screening*

hypertensie bij een patiënt jonger dan 30 jaar
graad 3 hypertensie (RR \geq 180/110 mmHg), hypertensie die in korte tijd ontstaan is, of hypertensieve crisis
therapieresistente hypertensie (bloeddruk niet adequaat gereguleerd, ondanks gebruik van 3 middelen in optimale dosering, inclusief een diureticum)
kleine nier zonder voorgeschiedenis van urologische afwijkingen
abdominale soufflé zonder atherosclerose
FMD in een ander vaatbed

FMD = fibromusculaire dysplasie.

* Deze indicaties zijn ontleend aan het advies van de Europese Consensus voor screening van patiënten met hypertensie op FMD van de nierarteriën.³

Wij screenen alle patiënten jonger dan 30 jaar die naar ons academisch ziekenhuis worden verwezen in verband met hypertensie op renale FMD, maar we realiseren ons dat dit een geselecteerde groep is. Meer in het algemeen vinden wij het redelijk om op renale FMD te screenen bij patiënten jonger dan 30 jaar met hypertensie die 1 of 2 antihypertensiva gebruiken, maar bij wie de bloeddruk toch \geq 140/90 mmHg is, en verder bij alle patiënten met therapieresistente hypertensie. Bij patiënten ouder dan 60 jaar, die een kleinere kans hebben op een gunstig effect van een PTRR bij FMD, lijkt het redelijk om pas te screenen als het ook met extra uitbreiding van antihypertensiva niet lukt om de bloeddruk onder 140/90 mmHg te krijgen.

Bij patiënten die niet in deze 2 categorieën vallen, kunnen het voorkomen van FMD in de familie of een soufflé zonder evidente atherosclerose een reden zijn om afbeelding van de nierarteriën te overwegen. Als FMD in één vaatbed is aangetoond wordt geadviseerd om ook andere vaatbedden af te beelden, mits dat therapeutische consequenties heeft. Zo luidt het advies om bij patiënten met cervicale FMD of patiënten met een spontane coronaire dissectie en hypertensie ook de nierarteriën af te beelden.

Andersom adviseren de experts om bij patiënten met renovasculaire FMD en patiënten met een spontane coronaire dissectie eenmalig MRA of CTA van de halsvaten en intracranieële vaten te verrichten om te screenen op cervicale FMD en intracranieële aneurysmata.³ Het is onbekend of het herhalen van beeldvormend onderzoek na een eerste MRA of CTA zonder aanwijzingen voor een intracranieel aneurysma zinvol is. Het is belangrijk te benadrukken dat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op consensus van experts en dat er geen bewijs is dat deze strategie de prognose van patiënten verbetert.

Diagnostiek bij FMD van de nierarteriën

Er zijn verschillende diagnostische mogelijkheden om renovasculaire FMD te onderzoeken (tabel 2). Dopplerechografie is weliswaar goedkoop en geeft geen stralingsbelasting, maar de kwaliteit is sterk afhankelijk van de uitvoerder en de habitus van de patiënt.¹

TABEL 2 Kenmerken van verschillende beeldvormende technieken bij de diagnostiek van fibromusculaire dysplasie

kenmerk	methode			
	dopplerechografie	multislise-CTA	MRA	DSA
sensitiviteit	afhankelijk van uitvoerder	28-100% ^{15,16}	22-97% ^{15,16}	gouden standaard
specificiteit	afhankelijk van uitvoerder	99-100% ^{15,17}	93-96% ^{15,17}	gouden standaard
spatiële resolutie	afhankelijk van frequentie	hoog (0,5 mm)	matig (1-2 mm)	erg hoog (< 0,1 mm)
beoordeling geringe of distale* afwijkingen	niet mogelijk	niet mogelijk	niet mogelijk	geschikt
beoordeling hemodynamische gevolgen van stenose	geschikt	niet mogelijk	niet mogelijk	geschikt
stralingsbelasting	nee	ja	nee	ja
kans op nierfunctiestoornissen of allergie	nee	ja	nee	ja
interventie mogelijk	nee	nee	nee	ja

CTA = CT-angiografie; MRA = MR-angiografie; DSA = digitale subtractie-angiografie.
* Distaal in de nierarterie.

De gerapporteerde sensitiviteit van CTA-beelden voor het vaststellen van FMD varieert sterk. Deze sensitiviteit was 28% in een prospectief onderzoek dat werd uitgevoerd in de periode 1998-2001, maar de huidige CT-scanners zijn sterk verbeterd ten opzichte van de scanners die in dat onderzoek werden gebruikt; bovendien werd er niet standaard gebruikgemaakt van beeldreconstructies.⁵ Twee andere studies beschrijven een sensitiviteit van 91,1 en 100%.^{3,6} In deze studies werden de CT-beelden beoordeeld van patiënten bij wie met angiografie al een FMD was vastgesteld, wat potentiële bias introduceert. Overigens werd de 100% diagnostische accuratesse slechts gehaald met een combinatie van verschillende beeldreconstructies. Bovendien vermeldt de Amerikaanse richtlijn dat het noodzakelijk is om de CT-dataset te bekijken met meerdere reconstructies.¹ Gezien de snelle

ontwikkeling van de CT kan worden verwacht dat de sensitiviteit en specificiteit de komende jaren verder zullen toenemen.

MRA is een alternatief wanneer CTA niet tot de mogelijkheden behoort, maar deze methode heeft een lagere spatiële resolutie (1-2 mm). Bovendien kan er ten onrechte een kralensnoereffect optreden als gevolg van bewegingsartefacten bij de relatief lange verrichtingstijd.[1,7](#)

Vanwege de hoge spatiële resolutie (< 0,1 mm) is digitale subtractie-angiografie momenteel de enige betrouwbare methode om geringe afwijkingen en afwijkingen in de distale nierarterie accuraat vast te stellen. De Europese experts adviseren bij een vermoeden op FMD eerst te screenen met duplexechografie, maar bij een negatieve uitslag en hoge verdenking toch een CTA of MRA te verrichten.[3](#) Op basis van bovenstaande overwegingen adviseren wij echter om de patiëntengroepen die wij hierboven beschreven hebben, te screenen met CTA met beeldreconstructies. Als hierop geen enkele afwijking te zien is, intensiveren wij de antihypertensieve behandeling en screenen wij zo nodig op andere secundaire vormen van hypertensie. Als het toch niet lukt om de bloeddruk goed onder controle te krijgen, of als de verdenking op FMD hoog blijft, is het belangrijk te beseffen dat alleen digitale subtractie-angiografie FMD met zekerheid kan uitsluiten en kan dit onderzoek alsnog worden overwogen.

Behandeling bij FMD van de nierarteriën

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die medicamenteuze therapie vergelijken met revascularisatie bij patiënten met FMD van de nierarteriën. Als gekozen wordt voor medicamenteuze antihypertensieve therapie, is het advies om te beginnen met remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, hoewel hier geen sterk bewijs voor is.[1](#) Sommige auteurs adviseren trombozytenaggregatieremmers bij patiënten met FMD van de nierarteriën.[1,3](#)

Uit meerdere recente onderzoeken is bekend dat bij de meeste patiënten met hypertensie op basis van atherosclerotische nierarteriestenose, PTRA met stentplaatsing niet beter is dan medicamenteuze behandeling. Bij veel patiënten met FMD leidt PTRA echter wel tot een sterke verbetering van de bloeddruk. Stentplaatsing is hierbij zelden geïndiceerd.

Een recent systematisch overzicht van 47 studies rapporteert bij 46% (95%-BI: 40-52) van de patiënten met FMD normalisatie van de bloeddruk na PTRA. De kans op normalisatie van de bloeddruk neemt sterk af naarmate de patiënt ouder is en al langer hypertensie heeft. Bij ongeveer de helft van de patiënten rond de 35 jaar normaliseerde de bloeddruk na een PTRA, terwijl dit bij slechts een kwart van de patiënten rond de 50 jaar het geval was.[8](#) Dit wordt geïllustreerd door onze patiënt B, die ook na PTRA ernstige hypertensie bleef houden. Wij kozen er bij deze patiënte toch voor om nogmaals een PTRA uit te voeren, in verband met de ernstige hypertensie en intolerantie voor antihypertensiva. Hoewel dit moeilijk is vast te stellen, is er na een geslaagde PTRA kans op een recidiefstenose; deze kans wordt geschat op maximaal 25% binnen 1 jaar.[1](#)

Diagnostiek en behandeling bij cervicale FMD

Er is nog geen vergelijkend onderzoek verricht waarin non-invasieve diagnostische methoden met elkaar worden vergeleken bij het vaststellen van cervicale FMD. Naast digitale subtractie-angiografie, de gouden standaard, hebben MRA en CTA de voorkeur, aangezien daarbij – in tegenstelling tot bij dopplerechografie – ook het mediale en distale deel van de A. carotis interna en de A. vertebralis en

eventuele intracranie aneurysmavorming kunnen worden beoordeeld.^{1,3} Deze aneurysmata kunnen, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de grootte en de locatie van het aneurysma, preventief gecoiled worden conform de vigerende neurochirurgische richtlijnen.^{1,9}

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de medicamenteuze of endovasculaire behandeling van cervicale FMD. De meeste auteurs adviseren trombocytenuitremming voor alle patiënten met cervicale FMD.^{1,3} Revascularisatie kan overwogen worden bij patiënten met retinale of hemisferale ischemie die past bij FMD van de ipsilaterale A. carotis.¹⁰

Dames en Heren, het tijdig herkennen van fibromusculaire dysplasie en het kiezen van de juiste diagnostiek naar deze aandoening is een uitdaging voor de behandelend arts. Het vroegtijdig vaststellen en behandelen van FMD van de nierarteriën kan leiden tot een betere bloeddrukregulatie en zelfs normalisatie van de bloeddruk, vooral bij jongere patiënten en patiënten die pas kort hypertensie hebben.

Een aanzienlijk deel van de patiënten met renovasculaire FMD heeft ook cervicale FMD. De meeste adviezen over diagnostiek en therapie zijn gebaseerd op retrospectief onderzoek en de mening van experts. Het is dan ook van groot belang dat er prospectief onderzoek wordt opgezet naar de optimale diagnostiek en behandeling van FMD. Daarnaast kunnen we leren van systematische registratie van patiënten met FMD. Dit gebeurt inmiddels in een Europese database. Iedereen kan hiervoor patiënten aanmelden met een e-mail naar prof.dr. Bram Kroon, internist MUMC (aa.kroon@mumc.nl).

Literatuur

1. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048-78. [doi:10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c) [Medline](#)
2. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125:3182-90. [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223) [Medline](#)
3. Persu A, Giavarini A, Touzé E, et al; ESH Working Group Hypertension and the Kidney. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2014;32:1367-78. [doi:10.1097/HJH.0000000000000213](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000213) [Medline](#)
4. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:44-52. [doi:10.1016/j.jcin.2012.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.08.017) [Medline](#)
5. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 2004;141:674-82. [doi:10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00007) [Medline](#)

6. Sabharwal R, Vladica P, Coleman P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. *Eur J Radiol.* 2007;61:520-7. [doi:10.1016/j.ejrad.2006.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.10.005) [Medline](#)
7. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2006;241:922-9. [doi:10.1148/radiol.2413050149](https://doi.org/10.1148/radiol.2413050149) [Medline](#)
8. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010;56:525-32. [doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918) [Medline](#)
9. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13:59-66. [doi:10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1) [Medline](#)
10. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al; 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke.* 2011;42:e464-540. [doi:10.1161/STR.0b013e3182112cc2](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182112cc2) [Medline](#)