

Focus op fibromusculaire dysplasie

Philippe Mauclet

Tot nog toe werd fibromusculaire dysplasie beschouwd als een zeldzame ziekte, maar waarschijnlijk wordt de prevalentie ervan onderschat. Fibromusculaire dysplasie tast meerdere vaatterritoria aan, wat gevolgen heeft voor het klinische beleid. Een panel van Europese experts heeft een consensusstekst opgesteld over de diagnostiek en de behandeling van fibromusculaire dysplasie, een ziekte waarnaar steeds meer onderzoek wordt gedaan maar die nog niet al haar geheimen heeft prijsgegeven.

In een recent overzichtsartikel (1) schrijven Alexandre Persu et al. dat fibromusculaire dysplasie (FMD) een idiopathische, segmentale, niet-atherosclerotische en niet-inflammatoire aandoening is die de spierlaag van de arteriën beschadigt. FMD kan onder andere de nier-, hoofd- en halsslagaders aantasten en een spontane dissectie van de kransslagaders veroorzaken. De aandoening komt vaker voor bij vrouwen van jonge of middelbare leeftijd, maar kan ook bij mannen en op andere leeftijden optreden.

Renale fibromusculaire dysplasie

Renale FMD werd lang beschouwd als een zeldzame ziekte, maar volgens een meta-analyse gebaseerd op een populatie van nierdonoren, bedraagt de prevalentie van asymptomatische FMD 4% (2). In de CO-RAL-studie (*Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*) bedroeg de prevalentie van FMD (uitsluitingscriterium) 5,8% (3).

De classificatie van FMD berust hoofdzakelijk op angiografische criteria (4). Het kan gaan om een multifocale aantasting met het nagenoeg pathognomonische kralensnoeraspect (*string of beads*) (Figuur 1), een unifocale aantasting met een geïsoleerde stenose van minder dan 1 cm lengte, of om een tubulaire aantasting, als de stenose langer is dan 1 cm. Aangezien de laatste twee categorieën enkel verschillen qua lengte van het aangetaste segment, werd voorgesteld deze te bundelen onder de term 'unifocale' FMD (5).

Het frequentste klinische teken van renale FMD is hypertensie, van wisselende ernst. Een geruis in het epigastrium of de flank moet ook een vermoeden doen rijzen. Pijn in de flank kan wijzen op een dissectie van de nierslagader of een aneurysma. Volgens het *US Registry* vertoont 17% van de FMD-patiënten arteriële aneurysmata, alle locaties samengenomen (6). De

prevalentie van aneurysmata bij renale FMD wordt geraamd op 33%. De prevalentie van slagaderdissectie wordt voor alle gevallen van FMD samen geraamd op 20% (22% in geval van renale FMD).

De diagnose van FMD van de nieren kan worden gesteld met niet-invasief beeldvormend onderzoek, zoals duplexechografie, een angio-CT scan of een angio-MRI. Het referentieonderzoek is een klassieke arteriografie via een katheter (4).

Renale FMD kan op verschillende manieren worden behandeld: medisch (met follow-up), endovasculair (angioplastiek zonder stenting) of – minder vaak – chirurgisch. De keuze wordt bepaald door de plaats en de aard (stenose, dissectie, aneurysma) van de aantasting, de ernst van de symptomen, een voorgeschiedenis van vasculaire accidenten als gevolg van FMD en de comorbiditeit (7).

De medicamenteuze behandeling bestaat uit antihypertensiva, bij voorkeur geneesmiddelen die de renine-angiotensine-as blokkeren, controle van andere cardiovasculaire risicofactoren, plaatjesremmers en antitrombotica na angioplastiek en in geval van een dissectie van de nierslagader of een trombose.

In 30-50% van de gevallen wordt de bloeddruk normaal na revascularisatie. De kans daarop is groter bij jongere patiënten, in geval van recent ontstane hypertensie en bij unifocale FMD (7, 8). Jaarlijkse controle van de bloeddruk, de nierfunctie en de grootte van de nieren wordt aanbevolen (7, 9).

Fibromusculaire dysplasie van de hoofd- en halsslagaders

Er werd lang gedacht dat FMD van de *arteria carotis* en de *arteria vertebralis* minder vaak voorkomt dan FMD van de nierarteriën, maar volgens recente studies is de prevalentie van beide ziektebeelden vergelijkbaar (6, 10). Vaak vertoont de patiënt zowel FMD van de nierarteriën als van de hoofd- en halsslagaders. Daarom is het belangrijk om de ziekte in de verschillende vaatterritoria op te sporen (7).

De context waarin FMD van de hoofd- en halsslagaders gediagnosticeerd wordt, kan verschillen: toevallige ontdekking, screening bij patiënten met renale FMD, hersenischemie, dissectie van een hoofd- of halsslagader, subarachnoïdale bloeding, niet-gescheurd hersenaneurysma, *transient ischemic attack*, cerebrovasculair accident en – minder vaak – een arterioveneuze fistel (6, 10). Ook kloppende migraine en kloppende tinnitus kunnen in bepaalde gevallen tekenen zijn van deze aandoening.

Vaak wordt een duplexechografie van de arterie carotis gevraagd om de diagno-

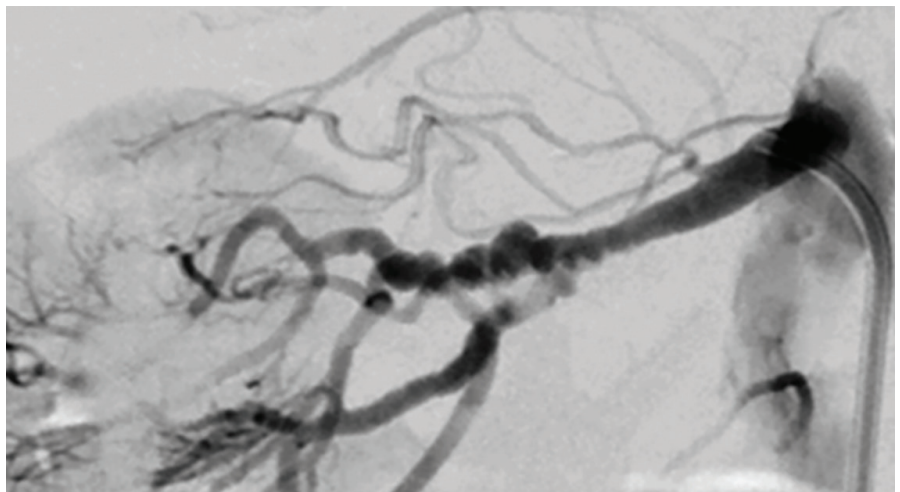
se van carotis-FMD te stellen en voor de verdere follow-up van de FMD-letsels. Het betreft echter vaak distale letsels en die worden gemist bij duplexechografie. Bovendien kunnen eventueel geassocieerde hersenaneurysmata met een duplex niet gedetecteerd worden. Om al die redenen raden de Europese experts als eerstelijns-screeningonderzoek veeleer een angio-CT-scan aan of – in mindere mate – een angio-MRI (1, 7).

FMD van de hoofd- en halsslagaders wordt meestal conservatief behandeld, in geval van hersenischemie met antitrombotica en controle van de cardiovasculaire risicofactoren.

Viscerale fibromusculaire dysplasie

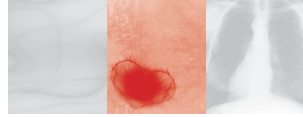
Fibromusculaire dysplasie kan ook de viscerale slagaders (*truncus coeliacus*, *arteriae mesentericae*, *arteriae hepaticae*, *arteria splenica*, *arteria jejunalis*, *arteriae colicae*, *arteriae rectales*, *arteria sigmoidea* en *arteria ileocolica*) aantasten (11). De prevalentie van asymptomatische viscerale FMD in de algemene bevolking is laag, maar wordt waarschijnlijk onderschat omdat de letsels niet worden gemeld of onvoldoende worden gediagnosticeerd (12). Aantasting van de *arteriae mesentericae* veroorzaakt minder vaak een kralensnoeraspect. De meeste patiënten met viscerale FMD hebben geen symptomen omdat de lever

Figuur 1: Typisch kralensnoeraspect bij multifocale FMD van de nierslagader.



De endovasculaire of chirurgische behandeling van aneurysmata bij FMD verschilt nauwelijks van die van andere aneurysmata. Bij ernstige stenosen van de hoofd- en halsslagaders gepaard met ischemische of hemodynamische stoornissen kan een angioplastiek met stenting vereist zijn (10).

en de darmen vrij resistent zijn tegen ischemie, tenzij minstens twee van de hoofdslagaders verstopt zijn. De frequentste klinische presentatie van viscerale FMD is mesenteriale ischemie door stenosen van de arteria mesenterica met als gevolg nausea, postprandiale buikpijn en vermagering.



CARDIOLOGIE

Er zijn enkele ernstige gevallen gerapporteerd, waarbij uiteindelijk een hemicolecotomie moest worden uitgevoerd. In zeldzame gevallen treedt een mesenteriaal infarct op, dat evenwel kan leiden tot multiorgaanfalen en uiteindelijk de dood. De klassieke triade van epigastrisch geruis, buikpijn en vermagring wijst op occlusief arterieel lijden van de darmen (13).

Viscerale FMD kan eveneens aneurysmata en dissecties van de slagader veroorzaken (14). De meeste viscerale aneurysmata zijn asymptomatisch en worden toevalig ontdekt bij radiologisch onderzoek. Aneurysmata kunnen echter ook buikpijn en bloedingen (intra-abdominale en maag-darmbloedingen) veroorzaken. Bij klinisch onderzoek kan een abdominaal geruis en soms een palpabele, pulsatiele massa in het abdomen gevonden worden. Dergelijke aneurysmata scheuren zelden (< 2%), maar een ruptuur is levensbedreigend en moet meteen worden behandeld. Een spontane dissectie van de *truncus coeliacus* door FMD is zeldzaam en kan asymptomatisch zijn. Het frequentste symptoom is buikpijn.

Bij patiënten met symptomen suggestief voor ischemie is het absoluut geïndiceerd viscerale FMD op te sporen. De diagnose kan gesteld worden met een duplexechografie (enkel in geval van chronische ischemie), een angio-CT-scan of een angio-MRI, en met een klassieke arteriografie via katheter (onmiddellijk in geval van een acute ischemie) (15).

De verschillende therapeutische opties zijn een optimale medische follow-up, revascularisatie met angioplastiek-stenting, embolisatie met *coils* of *clipping* van eventuele aneurysmata en reconstructieve vaatchirurgie.

Bij patiënten met viscerale FMD is het aangewezen FMD in andere vaatbedden, vooral renaal en cervico-cerebraal, op te sporen.

'SCAD' en fibromusculaire dysplasie

FMD kan nauw correleren met een spontane dissectie van een kransslagader (SCAD, *spontaneous coronary artery dissection*). Aan een SCAD moet gedacht worden in geval van een acuut coronair accident bij een jonge vrouw of vrouw van middelbare leeftijd zonder belangrijke cardiovasculaire risicofactoren.

Volgens een referentiestudie vertoont 86% van de patiënten met een spontane dissectie van een kransslagader FMD van minstens 1 ander territorium (16). In 58% van de gevallen zijn de nierslagaders aangetast en in 47% gevallen de hoofd- en halslagaders. De prevalentie van FMD van de *arteriae iliacae* in deze studie bedroeg 49%.

Het kan moeilijk zijn een SCAD te diagnosticeren. Soms moet daarvoor een IVUS (*intravascular ultrasound*) of een optische coherentietomografie uitgevoerd worden (17). Een SCAD wordt over het algemeen conservatief behandeld, aangezien het letsel in meer dan 50% van de gevallen spontaan geneest en vanwege de vaak ontgoochelende resultaten van een angioplastiek-stenting of een overbrugging (16).

Een familiale ziekte?

Een Frans cohortonderzoek heeft de prevalentie van familiale FMD onderzocht bij patiënten die een ogenschijnlijk sporadische vorm van de ziekte hadden (18). In het totaal werden 104 patiënten van verschillende families onderzocht. Een casus die op het eerste gezicht sporadische FMD leek, werd geherkwalificeerd als familiale FMD indien bij onderzoek van de andere familieleden

FMD werd gedetecteerd bij minstens één broer of zus. De prevalentie van familiale gevallen bedroeg ongeveer 11%. De onderzoekers preciseren dat die prevalentie waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijkheid is aangezien slechts bij enkele broers en zussen een arteriografie werd uitgevoerd. In het Amerikaanse register heeft 7,3% van de patiënten met FMD een familielid dat eveneens FMD heeft (6).

Bij onderzoek naar het potentieel familiale karakter van FMD bestaat het risico dat familieleden bij wie de FMD niet duidelijk is, ten onrechte als gezond worden geklasseerd. Dat probleem zou gedeeltelijk kunnen worden omzeild door opsporing van subklinische letsels met hogeresolutie-echografie (19, 20).

Een Franse groep heeft onlangs de eerste genetische locus geïdentificeerd die geassocieerd is met de ziekte (21).

De patiënten verenigen zich

Er wordt nog onvoldoende aandacht besteed aan FMD. Dat maakt dat het soms lang duurt voor de diagnose wordt gesteld, en dat de patiënten lange tijd radeloos en ongerust zijn. In de Verenigde Staten werd daarom de eerste patiëntenvereniging opgericht, de FMDSA of *Fibromuscular Dysplasia Society of America* (22). Een belangrijke realisatie van die vereniging is dat ze in samenwerking met de wetenschappelijke wereld een register heeft opgericht (8) dat vandaag wordt beschouwd als een referentie. Onze Nederlandse bureaus hebben dit voorbeeld gevolgd en op hun beurt een patiëntenvereniging gesticht (23). Onlangs werd ook een Belgische vereniging opgericht en die is al zeer actief (zie kader). Het uiteindelijke doel is de totstandbrenging van een Europese patiëntenvereniging die de patiënten hulp en informatie kan bieden

en een schakel vormt tussen artsen, vorsers en politici.

Een Europese consensus

Europese experts hebben in 2014 een consensus tekst opgesteld en gepubliceerd (7). Sindsdien werd nog meer informatie vergaard en daarom hebben diezelfde experts de tekst nu bijgewerkt (Tabel 1) (1). Screening op renale FMD werd aanvankelijk enkel aangeraden bij vrouwelijke hypertensiepatiënten die jonger waren dan 30 jaar, maar wordt nu aanbevolen bij vrouwen met hypertensie die jonger zijn dan 50, de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld (6).

Een angio-CT-scan of een angio-MRI als een CT-scan gecontra-indiceerd is, krijgt almaar vaker de voorkeur boven duplexechografie bij screening op renale FMD. Een CT-scan heeft immers een hoger resolutievermogen, wat vooral belangrijk is voor distale letsels, en kan letsels detecteren die geen hemodynamische weerslag hebben maar die een algemeen vaatonderzoek wettigen. Een angio-CT-scan is uiteraard te verkiezen in situaties waarin echografie onvoldoende doeltreffend is, zoals bij zwaarlijvige patiënten. Zoals al vermeld, is een angio-CT-scan ook het beste onderzoek om letsels van de *arteria carotis* en de *arteria vertebralis* te detecteren. Die letsels bevinden zich vaak in intracraniale segmenten, die met duplexechografie moeilijk in beeld kunnen gebracht worden. Met een angio-CT scan kunnen ook eventuele hersenaneurysmata opgespoord worden.

Renale FMD is vaak geassocieerd met cervico-cerebrale FMD. De diagnose van FMD van de hoofd- en halsslagaders bij een patiënt met hypertensie, verrechtvaardigt nader onderzoek van de nierslagaders. Omgekeerd, bij renale FMD is het aangewezen

de supra-aortische slagaders na te kijken en eventuele hersenaneurysmata op te sporen. En aangezien beide ziektebeelden vaak samen voorkomen, zou bij een spontane dissectie van een kransslagader (*SCAD of spontaneous coronary artery dissection*) moeten gezocht worden naar FMD van de nierslagaders, de hoofd- en halsslagaders en eventueel ook van de *arteriae iliacae*. In geval van suggestieve symptomen is het aangewezen ook andere, minder vaak aangetaste vaatterritoria (slagaders van het spijsverteringsstelsel...) te onderzoeken.

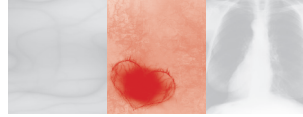
Wat de behandeling betreft, is een angioplastiek van de nierslagaders waarschijnlijk geen wondermiddel en al zeker niet bij oudere patiënten met essentiële hypertensie

bij wie toevallig ook letsels van FMD worden ontdekt. Toch kan een angioplastiek hypertensie in heel wat gevallen genezen. Daarom moet de ingreep worden voorgesteld bij jonge patiënten en bij patiënten met ernstige of moeilijk te behandelen hypertensie. In tegenstelling tot het beleid bij atherosclerose van de nierslagaders, wordt doorgaans geen stenting aanbevolen. Het nut daarvan is immers niet bewezen. Bovendien kan de stent breken, waarschijnlijk door de sterke beweeglijkheid van de slagader (24). Bij recidiefstenose ondanks twee consecutieve angioplastiekprocedures is waarschijnlijk chirurgie geïndiceerd om arteriële traumata te voorkomen. Die kunnen immers ontsteking en fibrose in de hand werken, wat latere interventies kan bemoeilijken.

Tabel 1:

Geüpdatete Europese consensus over de klinische aanpak bij fibromusculaire dysplasie (FMD).

- Opsporen van FMD van de nieren is wenselijk bij vrouwen van 20 tot 50 jaar met hypertensie, en bij mannen en vrouwen van alle leeftijden met ernstige of therapieresistente hypertensie.
- Opsporen van FMD van de hoofd- en halsslagaders is geïndiceerd bij pulsatiel oorzuizen, een dissectie van een cervico-cerebrale slagader, een intracraniaal aneurysma, een subarachnoïdale bloeding en een ischemisch accident in het netvlies of de hersenen.
- Een angio-CT-scan (of arteriografie door magnetische kernspinresonantie als een CT-scan gecontra-indiceerd is) is het beste onderzoek om FMD van de hoofd- en halsslagaders op te sporen en wordt ook almaar vaker als eerste onderzoek uitgevoerd bij het opsporen van renale FMD.
- Bij patiënten met hypertensie en FMD van de hoofd- en halsslagaders moet gezocht worden naar renale FMD en vice versa.
- Bij een spontane dissectie van een kransslagader (bewezen of sterk vermoeden) moet gezocht worden naar FMD van de nierslagaders, de hoofd- en halsslagaders en de *aa. iliacae*.
- De beste revascularisatietechniek bij een nierarteriestenose als gevolg van FMD bij een patiënt met hypertensie is een angioplastiek zonder stenting.
- Als er geen aneurysmata zijn, wordt FMD van de hoofd- en halsslagaders doorgaans conservatief behandeld.
- Een jaarlijkse follow-up van onbepaalde duur wordt aanbevolen bij alle FMD-patiënten.



CARDIOLOGIE

FMD-Be



Association belge de patients atteints
de dysplasie-fibromusculaire artérielle
FMD Groep België

FMD.be is een patiëntenvereniging die in 2016 op poten werd gezet op initiatief van enkele patiënten.

Wat willen ze? Goedgekeurde, geüpdatete wetenschappelijke informatie in een geschikte vorm ter beschikking stellen van patiënten en hun familie, en een netwerk uitbouwen voor ondersteuning en onderlinge bijstand met betrekking tot de diagnose en de gevolgen daarvan. De patiënten werden bij hun initiatief gesteund door een wetenschappelijk comité, vertegenwoordigd door de professoren Alexandre Persu (Université Catholique de Louvain, UCL) en Patricia Van der Niepen (Vrije Universiteit Brussel, VUB).

De patiëntenvereniging is aanwezig op Facebook, waar elke patiënt contacten in zijn taal (Nederlands, Frans of Engels) kan vinden..

e-mail: fmd.be.patients@gmail.com

Website: www.fmd-be.be

Facebookgroep: [FMD.Be.Patients](https://www.facebook.com/FMD.Be.Patients)

Het therapeutische beleid bij FMD van de hoofd- en halsslagaders is minder duidelijk en moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald. Als er geen ernstige stenose of aneurysmata zijn, wordt over het algemeen een conservatieve behandeling aangeraden.

European FMD initiative

Er wordt intensief onderzoek gedaan naar FMD, wat heeft geleid tot de oprichting van

het *European FMD initiative* (1), dat meerdere doelstellingen heeft: de screening en de behandeling van FMD in Europa standaardiseren, een netwerk van experts bouwen, de oprichting van patiëntenverenigingen bevorderen, een Europees register aanleggen, de studies uitvoeren die nodig zijn om de erfelijkheids- en omgevingsfactoren te achterhalen die een rol spelen bij de pathogenese van de ziekte, en een discussie-

samenwerkingsplatform aanbieden om de verschillende onderzoeksprojecten te coördineren. Dit initiatief zal zonder enige twijfel een antwoord geven op hangende vragen en zal het klinische beleid en de behandeling van de patiënten verbeteren.

We danken prof. Alexandre Persu (dienst Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Brussel) en prof. Patricia Van der Niepen (dienst Nefrologie en Hypertensie, UZ Brussel, VUB) voor hun bijdrage aan dit artikel.

Referenties

1. Persu A, et al. Hypertension 2016;68:832-9.
2. McKenzie, et al. J Vasc Interv Radiol 2013;24:1477-80.
3. Hendricks, et al. Vasc Med 2014;19:363-7.
4. Varennes L, et al. Insights Imaging 2015;6:295-307.
5. Savard S, et al. Circulation 2012;126:3062-9.
6. Olin, et al. Circulation 2012;125:3182-90.
7. Persu A, et al. J Hypertens 2014;32:1367-78.
8. Olin, et al. Circulation 2014;129:1048-78.
9. Slovut, et al. N Engl J Med 2004;350:1862-71.
10. Touzé E, et al. Int J Stroke 2010;5:296-305.
11. De Groot M, et al. Vasa 2017;1-8
12. Bolen MA, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2016. [Epub ahead of print]
13. Guill CK ,et al. Arch Intern Med. 2004 May 24;164(10):1148-53.
14. Kadian-Dodov D, et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68:176-85.
15. Hagspiel KD, et al., Tech Vasc Interv Radiol. 2015;18:2-13.
16. Saw J, et al. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:645-55.
17. Saw J, et al. Catheter Cardiovasc Interv 2013;82:E879-E883.
18. Pannier-Moreau I, et al. Journal of Hypertension 1997;15:1797-801.
19. Boutouyrie P, et al. J Hypertens 2003;21:2287-95.
20. Perdu J, et al. J Hum Hypertens 2007;21:393-400.
21. Kiando SR, et al. PLoS Genet. 2016;12:e1006367.
22. www.fmdsa.org
23. www.fmdgroep.nl
24. Raju MG, et al. Circ Cardiovasc Interv 2013;6:e30-e31.