

FIBROMUSKULARNA DISPLAZIJA

Živka Dika¹, Ivana Abramović², Sandra Karanović¹, Bojan Jelaković¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinički bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i dijalizu

Uvod. Fibromuskularna displazija (FMD) je rijetka neaterosklerotska i neupalna vaskularna bolest koja može dovesti do stenoze, okluzije, aneurizme ili disekcije arterije (1,2,3). Uzrok FMD-a i njena prevalencija u općoj populaciji nisu poznati (4). Najčešće se javlja u mladih žena, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. FMD je opisana u gotovo svim arterijama, ali najčešće zahvaća bubrežne i ekstrakranijalne karotidne, rjeđe vertebralne arterije (u oko 65% slučajeva) (5). Najčešći histološki podtip je fibroplazija medije (80-90%) što angiografski odgovara slikovnom prikazu „biserne ogrlice“. Rjeđi podtipovi su intimalna fibroplazija (<10%) i „adventicijalna fibroplazija“ (<5%) (2). Kliničke manifestacije FMD-a određene su prije svega krvnom žilom koja je zahvaćena. Ako je zahvaćena bubrežna arterija, najčešća manifestacija je renovaskularna hipertenzija, dok zahvaćanje karotidne ili vertebralne arterija može dovesti do glavobolje, pulsirajućeg tinitusa, prolaznog ishemijskog napada (TIA) ili moždanog udara. Prosječno vrijeme od prvog simptoma ili znaka do dijagnoze FMD-a je od 4 do 9 godina (5, 6). Razlog tome je to što je FMD rijetka bolest te se na nju ne pomišlja u diferencijalnoj dijagnozi, a osim toga mnogi znakovi i simptomi FMD-a su nespecifični, što navodi kliničara na krivi dijagnostički put. Nepravovremeno dijagnosticiranje FMD-a može dovesti do loših ishoda kao što je slabo kontrolirana hipertenzija, TIA, moždani udar, disekcija ili ruptura aneurizme, a time do smanjenja kvalitete života, ali i smrtnog ishoda.

Epidemiologija. Prevalencija FMD u općoj populaciji nije poznata. U jednom od najvećih istraživanja s više od 1000 bolesnika s FMD-om, 58% ih je imalo zahvaćenu bubrežnu arteriju, 32% karotidnu/vertebralnu arteriju, a 10% druge arterije kao što su ilijačna ili intrakranijalne arterije (3,7). U drugih autora zahvaćanje bubrežnih arterija je iznosilo čak 75% svih FMD slučajeva (8).

Jedan izvor podataka o prevalenciji FMD bubrežnih arterija čine renalni angiogrami potencijalnih bubrežnih donora. Plouin i suradnici objedinili su rezultate 4 angiografskih studija koje su ukupno uključivale 3181 asimptomatskog potencijalnog donora bubrega i utvrdili da je 139 ispitanika (4.4%) imalo angiografski dokaz FMD-a (3). Osim toga, u hipertoničara s aterosklerotičnom stenozom bubrežne arterije rezultati CORAL studije su pokazali da je 5,7% bolesnika prosječne dobi od 71,8 godina imalo slučajan angiografski nalaz FMD, što opet ukazuje na to da je FMD češća nego što se ranije mislilo, osobito u

staroj životnoj dobi (9). Jedna velika studija Heffelfingera i suradnika na 819 uzastopnih obdukcija otkrila je FMD u samo 1% slučajeva (10). Do danas nije poznato je li angiogram osjetljiviji način detekcije bubrežnog FMD-a od obdukcije, niti je poznato koliko su pažljivo pregledane bubrežne arterije u provedenim istraživanjima. Stoga, prevalencija FMD bubrežne arterije u općoj populaciji nije poznata, niti je poznato postoje li etničke ili rasne razlike. Ono što je poznato jest razlika u učestalost po spolu i dobi. FMD bubrežnih arterija češća je u žena nego u muškaraca, prema nekim podacima u omjeru od 9:1 i javlja se u rasponu dobi od 5. do 83. godine života, najčešće od 15.-50. godine života (5).

Podaci o prevalenciji FMD-a karotidnih, vertebralnih i intrakranijalnih arterija su oskudni. To može biti zbog toga što FMD karotidne ili vertebralne arterija nije česta kao FMD bubrežne arterije, zbog nespecifične kliničke slike cerebrovaskularnog FMD-a (tj. glavobolje, vrtoglavice) ili zbog asimptomatske prezentacije odnosno slučajnog nalaza (1, 5, 11). FMD obično zahvaća srednji i distalni dio unutarnjih karotidnih i vertebralnih arterija, a rjeđe intrakranijalne arterije (1, 5, 11). Prevalencija FMD-a karotidnih i vertebralnih arterija procijenjena na temelju rezultata studija koje su ispitivale uzastopne angiograme, kreće se od 0,3% do 3,2% (11). Podaci o prevalenciji cerebrovaskularnog FMD-a temeljeni na obdukciji su značajno rjeđi od onih dobivenih istraživanjima u kojima su analizirani angiogrami. U jednom takvom istraživanju samo 4 od ukupno 20 244 uzastopne obdukcije su imala cervikalni (vertebralni) ili intrakranijalni FMD (12). Spontane disekcije cervikalne arterije čest su uzrok moždanog udara u mladih te su u 15% do 20% slučajeva povezane s FMD-om cervikalne arterije (13).

Etiologija i patogeneza. Uzrok FMD-a je nepoznat. U FMD registru SAD 91% registriranih osoba su žene (5). S obzirom na spolnu i dobnu distribuciju FMD-a kao mogući uzrok je ispitivana uloga spolnih hormona, ali je do danas premalo kliničkih dokaza za ulogu istih. Sang i suradnici nisu našli poveznost FMD-a s brojem trudnoća ili uporabom oralnih kontraceptiva ili drugih hormona (14). Ispitivajući etiološke čimbenike za renovaskulanu FMD Sang i suradnici su zabilježili pozitivnu poveznost između pušenja cigareta i rizika za FMD (14). Nadalje, Savard i suradnici su pokazali da je udio trenutnih pušača veći kod bolesnika s FMD-om u usporedbi s kontrolnom skupinom koja se podudara s FMD skupinom po dobi, spolu, sistoličkom arterijskom tlakom, broju antihipertenziva (30% u odnosu na 18%, $P < 0,001$, omjer vjerojatnosti $OR = 2,5$, 95% CI 1,6-3,9) (15).

Novija istraživanja koja se temelje na dijagnosticiranju renalne FMD-a analizom angiograma procjenjuju da obiteljski slučajevi predstavljaju 7% do 11% svih pacijenata s FMD-om. (16, 17). Prema podacima američkog FMD registra samo 7,3% bolesnika je imalo potvrđenu dijagnozu FMD-a među članovima obitelji. U istom registru, pozitivna obiteljska anamneza aneurizmi zabilježena je u 23,5% bolesnika (5). Ovi podaci ukazuju da fenotipska ekspresija

FMD bolesti varira intrafamilijarno, a to upućuje na zajedničku abnormalnost krvožilne stijenke s promjenjivom penetracijom gena u specifičnim vaskularnim sustavima (npr. bubrežnim, cerebrovaskularnim) (17). U obiteljskim slučajevima FMD-a zapaženi su različiti obrasci bolesti uključujući veću učestalost bilateralnih i multivaskularnih promjena što može upućivati da je ovaj oblik bolesti češće fenotipski teži (17). Potrebna su veća obiteljska istraživanja koja će pružiti precizniju procjenu nasljednosti za FMD.

S obzirom na opisane slučajeve FMD-a među članovima obitelji također je ispitivana i uloga gena u nastanku FMD-a. U jednom manjem istraživanju ispitivao se polimorfizam renin angiotenzinskog sustava u multifokalnoj FMD (MF-FMD), a rezultati istraživanja su pokazali da su MF-FMD bolesnici imali značajno veću učestalost ACE I alela od kontrolnih ispitanika (0,62 vs 0,47, $P = 0,026$). Budući da je ACE I alel povezan s nižim razinama ACE i vjerojatno nižom razinom tkivnog angiotenzina II (Ang II) koji modulira rast stanica glatkih mišića krvnih žila, autori su zaključili da bi I alel mogao predisponirati neispravnom preoblikovanju/remodeliranju medije arterije, a time i razvoju MF-FMD-a (18). Iako su opisani pojedini slučajevi deficijencije antitripsina α -1 i FMD-a, velika studija slučajeva nije potvrdila takvu poveznost (19). Dodatne su studije ispitivale zajedničke varijante u ACTA2, genu za α -aktin glatkih mišićnih stanica, i elastin genu te nije nađena povezanost s FMD-om (20). Poloskey i suradnici su pokazali da je prevalencija genetske mutacije povezana s poremećajima vezivnog tkiva, uključujući gen COL31A, transformirajući faktor rasta (TGF) - β 1 i β 2 i ACTA2 gen, zanemariva u skupini FMD-a. Međutim, isti su autori u seriji svojih FMD slučajeva opisala dva slučaja s različitim novim točkastim mutacijama u genu TGF- β receptora tipa 1 čije mutacije su povezane s nasljednom aneurizmom. Oba slučaja s tim tipom TGF- β receptor mutacije su imale multifokalnu bolest (medijalnu fibroplaziju), karotidnu ili vertebralnu disekciju arterija, rastuću aortalnu dilataciju i pozitivnu obiteljsku anamnezu iznenadne smrti (21). Ovi podaci upućuju da interakcije između gena i okoliša mogu utjecati na predispoziciju za FMD i da ih je teško otkriti u malim studijskim uzorcima zbog njegovog varijabilnog fenotipa.

Klasifikacija FMD. Građa stijenke arterija u FMD strukturno je promijenjena patološkim odlaganjem kolagena i prekidanjem elastične membrane. Ovisno o sloju arterije koji je najjače promijenjen razlikujemo tri glavna histološka tipa: 1 - Intimalni FMD (oko 10% slučajeva renalne FMD) koji karakteriziraju nepravilno raspoređene mezenhimalne stanice unutar rahlog matriksa subendotelijalnog vezivnog tkiva i fragmentirane lamine unutarnje elastične membrane; 2 - Medijalni FMD (80-90% renalne FMD) koji se sastoji od homogenih naslaga/depozita elastičnog tkiva koje dovode do višestrukih stenoza i aneurizmskih segmenta, s očuvanom, a ponekad i fragmentiranom unutarnjom elastičnom laminom; 3 - Adventicijalni ili periadventicijalni FMD (< 5% renalnih FMD) čije obilježje uključuje hipertrofiju

vezivnog tkiva na spoju medije i adventicije (1). Ovi histološki tipovi se često preklapaju što znači da bolest zahvaća više od jednog sloja iste arterije (22). Iako su ovi različiti histološki tipovi prvobitno opisani u bolesnika s bubrežnim FMD-om, slične lezije uočene su u bolesnika s cervikalnim ili intrakranijskim FMDom (11). Osnovna obilježja histoloških tipova FMD prikazana su u **Tablici 1**.

Kasnije su Kincaid i suradnici (23) predložili angiografsku klasifikaciju temeljenu na patološko-angiografskim korelacijama prema kojoj razlikujemo tri angiografska tipa FMD bubrežne arterije: 1 – multifokalni - MF („izgled krunice ili biserne ogrlice“), unifokalni – UF (solitarna stenoza duljine <1 cm) i tubularni (stenoza duljine najmanje 1 cm). Dvije posljednje kategorije razlikuju se samo po duljini oboljelog segmenta, pa se grupiraju pod generičkim nazivom unifokalne (**Slika 1**). Multifokalni tip čini više od 80% svih renalnih FMD-a koji histološki odgovara tipu medijalne FMD, u 70-90% slučajeva podtipu medijalne fibroplazije (5). Uglavnom se javlja u žena između 30 i 50 godina. Oštećenja obično uključuju srednje ili distalne trećine glavne bubrežne arterija, a često se proširuju u proksimalni dio segmentalnih grana. Lezije su bilateralne u 60% slučajeva (3). Iako je izgled „biserne ogrlice“ gotovo patognomoničan za multifokalni FMD, navedene promjene su opisane kod intoksikacije simpatomimeticima i derivatima ergotamina, i u kongenitalnoj aortnoj hipoplaziji (24, 25).

Unifokalni FMD se može naći na ostijumu, deblu ili bifurkaciji bubrežnih arterija. Kako je promjena angiografski nespecifična, dijagnoza se postavlja u mladih osoba (obično <40 godina) bez ateroskleroze ili drugih rijetkih bolesti. Diferencijalna dijagnoza unifokalnog FMD-a uključuje kompresiju proksimalnog dijela bubrežne arterije medijanim arkuatnim ligamentom, Takayasu arteritisom i drugim rijetkim bolestima (neurofibromatozom tipa 1, vaskularnim Ehlers-Danlosov sindrom, Alagilleov sindrom, Williamsov sindrom itd.) (3).

Kako se stenoza renalne arterije/a uzrokovana FMD-om sada obično liječi perkutanom transluminalnom angioplastikom (PTA), a ne operacijom, histološka potvrda je rijetko dostupna, te angiografska klasifikacija postupno zamjenjuje histološku klasifikaciju (**Tablica 2**).

Tablica 1. Osnovna obilježja histoloških tipova fibromuskularne displazije

Oblik	Učestalost u skupini svih RVH (%)	Učestalost u skupini FMD (%)	Dob	Histološka promjena	Lokacija	Radiološki nalaz	Klinički tijek
Intima – displazija	1-2	<10	< 20	- koncentrični depoziti kolagena u intimi - promjene u lamini elastici	srednji dio glavne renalne arterije	žarišno ili segmentalno suženje	Progresija u većine
Medija -medijalna fibroplazija -perimedijalna fibroplazija -medijalna hiperplazija	10	85-100	15-50	- depoziti kolagena - mišićna hiperplazija bez fibroze	distalni dio glavne renalne arterije i ogranci	„biserna ogrlica“	Progresija u 33%
Adventicija	<1	<1	15-30	-gusti depoziti kolagena koji potiskuju vezivno tkivo	srednji i distalni dio glavne renalne arterije	žarišno ili segmentalno suženje	Progresija u većine

Tablica 2. Klasifikacija FMD-a.

Histološka	Angiografska	
Harrison and McCormack (1971)*	Francusko-belgijski consensus (2012) -Persu	American Heart Association (2014)
Medijalna Medijalna fibroplazija (60%–70%) Perimedijalna fibroplazija (15%–25%) Medijalna hiperplazija (5%–15%)	Multifokalna	Multifokalna
Intimalna fibroplazija (1%–2%)	Unifokalna (<1 cm)	Fokalna**
Adventicijalna (<1%)	Tubularna (≥1 cm)	

**Mayo Clin Proc.* 1971;46:161–167. ; ** Može postojati više područja fokalne bolesti (npr. bubrežna arterija i karotidna arterija u istog bolesniku). Fokalna i multifokalna bolest može se pojaviti u istog bolesnika.

Slika 1. Angiografska klasifikacija fibromuskularne displazije bubrežne arterije (FMD). S lijeva na desno, multifokalna FMD (izgled „biserne ogrlice“), unifokalni FMD i tubularni FMD (IZVOR: Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez- Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:1–8.).



Klinička slika. Kliničke manifestacije FMD-a variraju i ovise o nizu čimbenika. Najvažniji među njima su distribucija zahvaćenih krvnih žila, tip i težina vaskularne lezija (tj. stenoza različitog stupnja, arterijska disekcija, arterijska aneurizma). U kliničkom tijeku FMD može progredirati na način da zahvaća nove krvne žile ili da na mjestu postojeće lezije dođe do suženja ili stvaranja aneurizmi pa i arteriovenskih fistula. Nakon 50 godina života bolest obično više nema progresivan tijek (3, 26). Najčešće kliničke slike FMD su prikazane u **Tablici 3.**

Renalne manifestacije FMD-a.

Najčešća manifestacija FMD-a bubrežne arterije je renovaskularna hipertenzija (RVH) čija težina kliničke slike i sam početak/pojava variraju. U općoj populaciji prevalencija FMD-RVH procjenjuje se na otprilike 4/1000. Većina bolesnika su žene u dobi od 15 do 50 godina (3). Iako na FMD treba posumnjati kod bolesnika s ranom pojavom hipertenzije (< 35 godina) ili refraktornom hipertenzijom, treba spomenuti da je prema američkom FMD registru prosječna dob pojave hipertenzije bila 43,1 godina, što je rezultiralo značajnim preklapanjem s populacijom bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (5).

Osim hipertenzije, epigastrični ili lumbalni vaskularni šumovi na fizikalnom pregledu potencijalni su znakovi FMD bubrežne arterije. Lumbalna bol može biti manifestacija disekcije bubrežne arterije ili aneurizme, ali može se pojaviti i u bolesnika s FMD bubrežnih arterija bez bilo koje od ovih komplikacija. Prema podacima američkog FMD registra

vaskularni šum u trbuhu na fizikalnom pregledu je prisutan u 17,5% bolesnika u epigastriju i u 6,1% lumbalnoj regiji (5).

Renalna insuficijencija je neuobičajena manifestacija FMD u odraslih. Disekcija bubrežne arterije i infarkt bubrega mogu dovesti do kronične bubrežne bolesti, ali napredovanje do terminalnog bubrežnog zatajenja zbog FMD-a je vrlo rijetko (5).

Glavobolje su vrlo česte, čak i kod bolesnika s izoliranom bubrežnom FMDom i dobro kontroliranom hipertenzijom (5).

Ekstrarenalne manifestacije FMD-a.

Cerebrovaskularna FMD (vertebralne i karotidne arterije). Najčešća klinička manifestacija cerebrovaskularne FMD je glavobolja, i to u više od polovice slučajeva, dok se u četvrtine prezentira tinitusom i to češće pulsirajućim; šumom nad karotidnom arterijom, bolom u vratu ili vrtoglavicom. Sinkopa je rijetka manifestacija FMD-a. Ozbiljne komplikacije cerebrovaskularnog FMD-a uključuju TIA, moždani udar, subarahnoidno krvarenje i disekciju cervikalne arterije. Učestalost neuroloških događaja prema podacima američkog registra je: 13,4% za hemisferičnu TIA-u, 5,2% amaurosis fugax, 12,1% disekciju cervikalne arterije i 9,8% za moždani udar. Navedeni neurološki događaji su posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama: teške stenoze s posljedičnom moždanom hipoperfuzijom, embolizacije, tromboze, disekcije arterije ili rupture aneurizme (5).

Uobičajena manifestacija disekcije cervikalne arterije su teška glavobolja i bol u vratu. Mogu se pojaviti abnormalnosti kranijalnog živca, stvarajući Hornerov sindrom (tj. unilateralnu ptozu i miozu). Ako postoji embolizacija ili okluzija arterije, može doći do TIA-e ili moždanog udara. Više cervikalnih disekcija može se pojaviti istovremeno ili u kratkom vremenskom razdoblju (27, 28).

Mezenterička FMD. FMD koji uključuje celijačnu i mezenteričnu arteriju može biti slučajni nalaz, ili se manifestirati mezenteričnom ishemijom. Mesenterični FMD koji se javlja kao akutna ili kronična mesenterična ishemija najčešće je zabilježena u pedijatrijskoj populaciji i povezana je s fokalnom bolesti (histološki intimalnim tipom). Mesenterijska ishemija je rijetka manifestacija FMD-a i zabilježena je u samo 1,8% bolesnika (5,29). Klinički se očituje bolovima u trbuhu često postprandijalnim, gubitkom na tjelesnoj masi.

FMD arterija ekstremiteta/udova. FMD arterija ekstremiteta najčešće uključuje vanjske ilijačne arterije, a zabilježene su i na zajedničkoj i unutarnjoj ilijačnoj arteriji (ilijačne arterije oko 60% svih FMD-a arterija ekstremiteta). Lezije ispod ingvinalnog ligamenta su rijetke. Pacijenti s FMD-om vanjske ilijačne arterije često su asimptomatski, ali mogu imati klaudikacije ili rijetko akutnu ishemiju noge. Akutna ishemija noge se obično javlja u slučaju arterijske disekcije. Također može se čuti vaskularni šum u trbuhu u području od pupka do ingvinalne regije (30).

FMD arterija koja zahvaća gornje ekstremitete najčešće uključuje brahijalne arterije, iako je zabilježena i u drugim žilama. Najčešća manifestacija FMD-a brahijalne arterije je slučajni nalaz. U nekim slučajevima može se prezentirati razlikom u arterijskom tlaku na rukama. Kludikacije ili šum nad lakatnom jamom su rijetke manifestacije. Akuta ishemija ruke ili digitalna ishemija uzrokovana brahijalnim FMD-om su najčešće posljedica tromboembolijskog događaja (31).

FMD koronarnih arterija. FMD koronarne arterije može se prezentirati akutnim koronarnim sindrom i to obično u bolesnika u kojih su bolešću zahvaćene i druge krvne žile. U slučaju infarkta najčešće je riječ o disekciji srednjeg i distalnog segmenta LAD (lijeve prednje silazne arterije). Dijagnoza koronarnog FMD-a često se može previdjeti jer se rijetko slikovno prikazuje nalazom „biserne ogrlice“. Češći je nalaz distalnog sužavanja koronarne arterije s naglim prijelazom iz normalne koronarne arterije na abnormalno područje fokalne lezije bez znakova ateroskleroze, disekcije ili izrazite turtuotičnosti (32).

Tablica 3. Najčešće kliničke slike fibromuskularne displazije
Renovaskularna hipertenzija
Infarkt bubrega
Hematurija
Lumbalna bol
Retroperitonealni hematom ili krvarenje
Cerebrovaskularni incident
Akutni koronarni sindrom s disekcijom koronarnih krvnih žila
Slučajni nalaz

Diferencijalna dijagnoza.

Valovite strukturne promjene arterije uzokovane kontrastom pri kateterizaciji žile.

Ove promjene predstavljaju spazme arterija inducirane kontrastom pri kateterizaciji arterije i mogu se zamjeniti s multifokalnom FMD (histološki medijalnim tipom). Za razliku od FMD ove su valovite promjene pravilne bez značajnih stenoza i brzo nestaju infuzijom vazodilatatora ili vađenjem katetera (33).

Ateroskleroza. U prošlosti su bolesnici s FMD-om bili mlađi i nisu imali uobičajene kardiovaskularne čimbenike rizika u usporedbi s bolesnicima s aterosklerozom. Međutim, danas je poznato da se FMD nalazi u svim dobnim skupinama, a pacijenti mogu imati i FMD i aterosklerozu. Ove se dvije bolesti razlikuju osim histološki, i po tome što se ateroskleroza obično pojavljuje na ostijumu ili proksimalnom dijelu arterije, a FMD u srednjem ili distalnom dijelu arterije ne zahvaćajući aortu (34).

Vaskulitisi. Vaskulitisi su za razliku od FMD-a upalne bolesti arterija. U vaskulitisima koji zahvaćaju velike arterije, kao što su Takayasu arteritis i arteritis divovskih stanica, abnormalnosti stijenke arterije vidljive su angiografski, i to najčešće kao tubularne ili fokalne stenoze sa zadebljanjem žilnog zida, rijetko aneurizmama. U FMD-u reaktanti akutne upale (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein) obično su normalni, osim kod infarkta bubrega ili crijeva. Budući da FMD može zahvaćati više vaskularnih područja/žila i uzrokovati malignu hipertenziju, oštećenje bubrega, TIA-u, moždani udar i abnormalnosti poput stenoze, aneurizme ili disekcije, može se zamijeniti s vaskulitisom što zahtjeva dodatnu obradu za potvrdu konačne dijagnoze (35).

Segmentalna arterijska medijoliza. Segmentalna arterijska medijoliza je neupalna, neaterosklerotična arterijska bolest karakterizirana spontanom disekcijom, okluzijom ili formiranjem aneurizme najčešće visceralnih abdominalnih arterija. Iako je histologija jasno različita od FMD-a, angiografska prezentacija može biti nerazlučiva. Stoga je potrebna patohistološka analiza za konačnu dijagnozu bolesti (36).

Ostale rijetke bolesti.

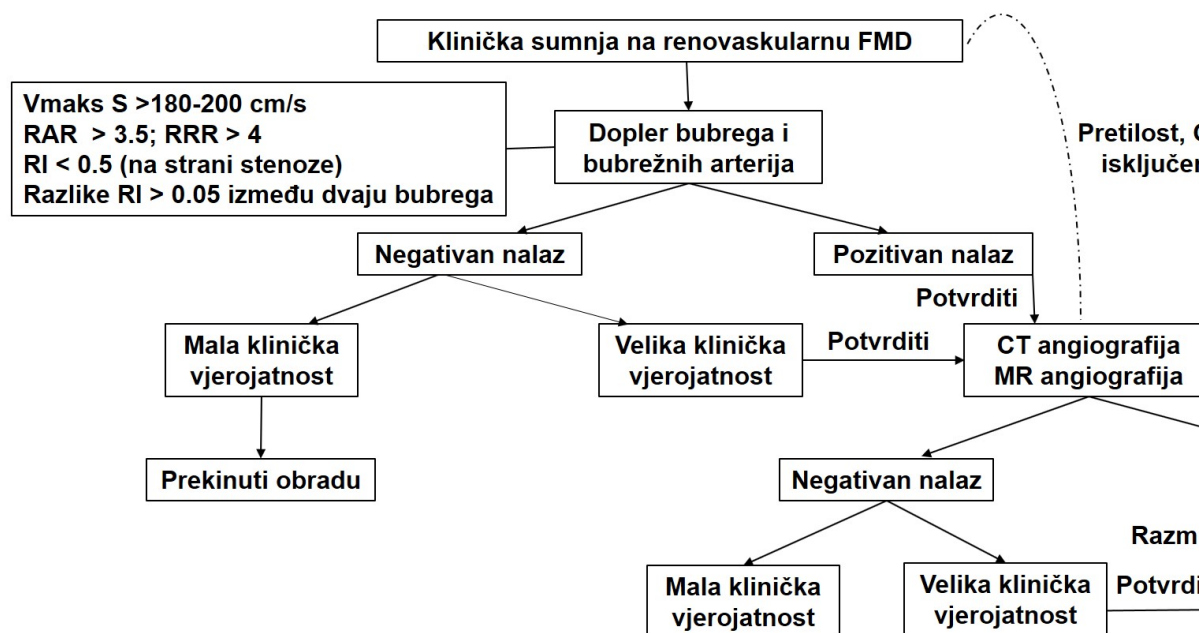
Promjene FMD tipa opisane su angiografski u drugim bolestima poput vaskularne varijante Ehlers-Danlosovog sindroma, neurofibromatoze tipa 1, Williamsovog sindroma, sindroma reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (2, 37).

Dijagnoza

Dijagnoza FMD-a se danas prvenstveno temelji na slikovnim metodama. Neinvazivne slikovne metode uključuju dupleks ultrasonografiju (color dopler), računalnu tomografsku angiografiju (CTA) i magnetsku rezonancijsku angiografiju (MRA), ali zlatni standard ostaje invazivna kateter angiografija koja omogućuje i istodobno mjerenje intraarterijskog tlaka klinički važnog pri procjeni hemodinamski značajne stenozе i procjene uspješnosti perkutane intervencije.

Početni osnovni dijagnostički postupnik kod renalne FMD je istovjetan onom kod aterosklerotske RVH. Kod bolesnika s FMD dopler bubrežnih arterija manje je pouzdan probirni test nego kod bolesnika s aterosklerotskom RVH, jednako kao što je manja i osjetljivost MR angiografije za prikaz promjena u srednjem i distalnom dijelu renalne arterije i njenih segmentalnih grana. CT angiografija je visoko osjetljiva za verificiranje promjena kod bolesnika s FMD i preporučena je kao probirni i potvrdni test, dok je digitalna supstrakcija angiografija „zlatni standard“ za određivanje vrste i stupnja promjena i potvrdni test kod nejasnih slučajeva (2). Dijagnoza značajne stenozе bubrežne arterije (RAS) se smatra angiografski potvrđena stenozа arterije za $\geq 60\%$ promjera žile što bi odgovaralo do 80% smanjenju površine lumena žile. To se odnosi na unifokalni FMD i aterosklerotski RAS. Nasuprot tome, u multifokalnom FMD-u procjena suženja luminalnog promjera je neprecizna zbog čestog izostanka zdravog referentnog segmenta, potom duljine lezije i teškoće u vizualizaciji i kvantificiranju stenozа (5). **Slika 2.** prikazuje postupnik za dijagnozu FMD-a.

Slika 2. Postupnik za dijagnosticiranje FMD-RAS.



Vmaks S – vršna sistolička brzina protoka u bubrežnoj arteriji; RAR – omjer vršne sistoličke brzine u bubrežnoj arteriji i aorti; RRR – omjer vršnih sistoličkih brzina protoka u dviju bubrežnih arterija; RI – indeks otpora.

Liječenje FMD.

Napredak u slikovnim metodama, medikamentoznoj i endovaskularnoj terapiji učinio je liječenje bolesnika s FMD-om manje invazivnim, sigurnijim i učinkovitijim. Liječenje bolesnika s FMD-om može uključivati medikamentoznu terapiju i praćenje; endovaskularnu terapiju za stenozu (angioplastika bez stenta, rijetko sa stentom), disekciju (stentom) ili aneurizme (zavojnica, stentom/ima); ili kirurško liječenje. Konačna terapijska odluka ovisi o prirodi i lokalizaciji vaskularnih lezija (stenozu/disekciju/aneurizma), prisutnosti i težini simptoma, prethodnim vaskularnim događajima vezanim za FMD, prisutnosti i veličini aneurizme, i komorbiditetima. Većina odluka o liječenju bolesnika s FMD temelji se na podacima dobivenim iz pojedinačnih slučajeva ili manjih retrospektivnih serija slučajeva.

Liječenje renovaskularne hipertenzije.

Promjena načina života i lijekovi.

Temelj liječenja arterijske hipertenzije kod bolesnika s FMD ne razlikuje se od ostalih oblika hipertenzije. Kod bolesnika s FMDom na prvom mjestu treba preporučiti prestanak pušenja cigareta, a zatim sve ostale promjene loših životnih navika – smanjiti unos kuhinjske soli i tjelesnu masu, a povećati tjelesnu aktivnost. Sve skupine antihipertenziva mogu se koristiti u liječenju AH uz sva ograničenja koja postoje i inače. Lijekovi izbora su ACE inhibitori i blokatori AT1 receptora (sartani) (2, 37).

Revaskularizacija.

Cilj revaskularizacije bolesnika s FMD-om je pospješiti regulaciju arterijskog tlaka i postići adekvatnu kontrolu arterijske hipertenzije, te pospješiti opskrbu bubrega krvlju. Metoda izbora revaskularizacije je perkutana transluminalna angioplastika bubrežne arterije (PTRA) balonom kojom se postiže neposredni uspjeh u 90% slučajeva. U mladih osoba vrlo često je nakon zahvata potreban manji broj antihipertenziva, a moguće je potpuno izlječenje arterijske hipertenzije.

Indikacije za revaskularizaciju su sljedeće: 1) rezistentna hipertenzija (neuspjeh u postizanju ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka unatoč medikamentoznoj terapiji trima antihipertenzivima od kojih je jedan diuretik, a lijekovi su u maksimalnoj dozi koju bolesnik podnosi; 2) hipertenzija kratkog trajanja s ciljem izlječenja hipertenzije; 3) disekcija bubrežne arterije; rijetko je potrebna intervencija, u slučaju indikacije stentiranje je terapija izbora; 4) aneurizme renalne arterije; obično zahtjeva revaskularizaciju endovaskularno stentom i zavojnicama, rjeđe kirurški; 5) bolest grane bubrežne arterije i hipertenzija; neke lezije je moguće liječiti PTA-om, a u slučaju da nije, u obzir dolazi i kirurška revaskularizacija. Nakon PTA bubrežnih arterija nužno je bolesnike redovito pratiti zbog rizika od restenoze do koje može doći ili zbog neadekvatne intervencije ili zbog fibroze. Za razliku od aterosklerotične bolesti, primarno stentiranje bubrežne arterije se ne preporuča za bilo koji podtip FMD-a, iako ne-medijalni FMD (tj. intimalni) može imati veću stopu restenoze s PTA (38). Relaps u FMD-u se ponovno liječi balon angioplastikom. Postavljanje stenta treba izbjegavati jer postoji rizik nepotpune ekspanzije zbog smanjene rastezljivosti arterije. PTRA sa stentom treba raditi u slučaju neuspjeha balon PTA ili razvoja disekcije koja ograničava protok. Relapsi su česti u lezija koje zahtjevaju stentiranje, te bi u tih pacijenta trebalo razmotriti i kirurško liječenje.

U slučaju aneurizme segmentalne grane arterije obično se radi embolizacija zavojnicom/ima, ali nema podataka o dugotrajnoj učinkovitosti ove tehnike. Kirurška revaskularizacija je metoda izbora za aneurizme bubrežne arterije veće od 1,5 cm u promjeru, a za ostale PTRA sa zavojnicama i stentom.

Nakon PTA se preporuča antitrombotična terapija s acetilsalicilnom kiselinom (75-325 mg) ukoliko nema kontraindikacije za primjenu iste (2, 37). U **Tablici 4.** prikazane su sumarno indikacije za liječenje renovaskularne stenoze ovisno o kliničkom stanju i rizičnim čimbenicima u pacijenta.

Tablica 4. Indikacije za medikamentoznu terapiju ili revaskularizaciju kod renovaskularne stenoze ovisno o kliničkom stanju i rizičnim čimbenicima u pacijenta

Indikacije za medikamentoznu terapiju ili revaskularizaciju kod renovaskularne stenoze ovisno o kliničkom stanju i rizičnim čimbenicima u pacijenta	
Medikamentozna terapija i praćenje	Revaskularizacija ± medikamentozna terapija
Kontrolirani AT sa stabilnom bubrežnom funkcijom	Progresivno smanjenje eGFR tijekom liječenja HT
Uznapredovala dob ili ograničeno trajanje života	Neuspjeh liječenja optimalnom antihipertenzivnom medikamentoznom terapijom
Komorbidity koji čine revaskularizaciju rizičnom	Brzo smanjenje GFR liječenjem ACE inhibitorima ili sartanima
Visoki rizik (atero)embolijskih komplikacija	Recidivirajuća kongestivna zatajenja srca (plućni edemi) s očuvanom funkcijom lijeve klijetke
Bubrežna parenhimska bolest (intersticijski nefritis, dijabetička nefropatija, itd..)	

Praćenje bolesnika s FMD-RVH.

U bolesnika s FMD-RVH na medikamentoznoj terapiji preporuča se mjesečno praćenje arterijskog tlaka do postizanja ciljnih vrijednosti ($\leq 140/90$ mm Hg), iako do danas nema istraživanja koja su ih ispitivala; a potom u 3 mjesečnim razdobljima uz godišnje kontrole bubrežne funkcije (eGFR) i ultrazvuka ± doplera bubrega i bubrežnih arterija. U slučaju neadekvatne kontrole tlaka ili pogoršanja bubrežne funkcije kontrola i dodatna obrada su potrebne ranije.

U bolesnika s FMD-RVH nakon revaskularizacije preporuča se kontrola za mjesec dana radi procjene kliničkog stanja i modifikacije (reduciranja ili eventualnog ukidanja) antihipertenzivne medikamentozne terapije. Tada je potrebno učiniti i kontrolu bubrežne funkcije (eGFR), a unutar 6 mjeseci od PTR-a i kontrolni dopler bubrežnih arterija u slučaju proksimalnih, a CTA/MRA distalnih lezija bubrežnih arterija, budući da se najveći broj restenoza javlja u prvih 6 mjeseci od revaskularizacije (39).

Registar FMD-a.

S obzirom na brojne nepoznanice, kako je već istaknuto, vezane uz prevalenciju FMD, zahvaćenost pojedinih krvnih žila, uzroke, nasljednu komponentu, moguće genetske mutacije, široki spektar manifestacija uslijed zahvaćanja različitih arterija, nastala je ideja za formiranja registra bolesnika s FMD-om. Na inicijativu belgijske skupine liječnika predvođenih profesorom A. Persu-om, pokrenuto je multicentrično, multinacionalno, prospektivno, opazajno kliničko istraživanje Europskog društva za hipertenziju. Riječ je o multicentričnoj kohorti bolesnika s FMD-om i/ili spontanom disekcijom koronarnih arterija (SCAD). Uključeno je više centara diljem Europe, uključujući Europski centar izvrsnosti za hipertenziju KBC-a Zagreb. Dva su osnovna cilja studije: a) analiza kohorte - proučiti manifestacije bolesti, prevalenciju različitih podtipova (uni/multi-fokalna), zahvaćenost pojedinih arterija, incidenciju i čimbenike važne za progresiju bolesti i komplikacije; b) identificirati genetske varijante

uključene u patogenezu FMD/SCAD; te c) formiranje registra bolesnika s fibromuskularnom displazijom. Dodatne analize uzet će u obzir okolišne čimbenike (prije svega ulogu pušenja i izloženost estrogenima). Cilj ovog registra je dobiti sliku o kliničkim manifestacijama i kompleksnosti bolesti te oformiti strategije za adekvatno dijagnosticiranje i liječenje, odnosno kontrolu bolesnika.

Zaključak: Fibromuskularna displazija je rijetka neaterosklerotska i neupalna vaskularna bolest koja može dovesti do stenoze, okluzije, aneurizme ili disekcije arterije. Klinički se može prezentirati na razne načine od kojih je najčešći naglo nastala ponekad vrlo teška renovaskularna hipertenzija (RVH). No, opisani su slučajevi i disekcije koronarnih i karotidnih arterija ili subarahnoidalnoga krvarenja kao prva manifestacija bolesti. FMD-RAS nije povezana s većom učestalošću ishemijskoga bubrežnog oštećenja, ali dugotrajna neregulirana arterijska hipertenzija može dovoditi do takvih promjena. Liječenje bolesnika s FMD-om ovisi o prirodi i lokalizaciji vaskularnih lezija, prisutnosti i težini simptoma, prethodnim vaskularnim događajima vezanim za FMD, prisutnosti i veličini aneurizme, i komorbiditetima. U slučaju FMD-RAS metoda izbora je revaskularizacija perkutanom transluminalnom angioplastikom bubrežne arterije (PTRA) balonom. Nakon PTRA nužno je redovito pratiti bolesnike zbog rizika od restenoze.

LITERATURA:

1. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg*. 2011;53:826–836.
2. Persu A, Touze E, Mousseaux E, Barral X, Joffre F, Plouin PF. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:338–347.
3. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:28.
4. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862–1871.
5. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125:3182–3190.
6. Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin PF. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation*. 2012;126:3062–3069.
7. Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain, II: current concept of the disease. *Stroke*. 1982;13:53–58.
8. Cragg AH, Smith TP, Thompson BH, Maroney TP, Stanson AW, Shaw GT, et al. Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: long-term clinical follow-up. *Radiology*. 1989;172:145–147.
9. Hendricks N, Baheti A, Angle JF, Sabri SS, Saad WE, Cutlip D, et al. Prevalence of FMD seen in patients enrolled into the coral trial versus a single institution population of renal donor candidates [abstract]. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:S17.
10. Heffelfinger MK, Holley K, Havrison E. Arterial fibromuscular dysplasia studied at autopsy [abstract]. *Am J Clin Pathol*. 1970;54:274.
11. Touze E, Oppenheim C, Trystram D, Nokam G, Pasquini M, Alamowitch S, et al. Fibromuscular dysplasia of cervical and intracranial arteries. *Int J Stroke*. 2010;5:296–305.
12. Schievink WI, Bjornsson J. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery: a clinicopathological study. *Clin Neuropathol*. 1996;15:2–6.
13. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8:668–678.
14. Sang CN, Whelton PK, Hamper UM, Connolly M, Kadir S, White RI, et al. Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia: a case-control study. *Hypertension*. 1989;14:472–479.
15. Savard S, Azarine A, Jeunemaitre X, Azizi M, Plouin PF, Steichen O. Association of smoking with phenotype at diagnosis and vascular interventions in patients with renal artery fibromuscular dysplasia. *Hypertension*. 2013;61:1227–1232.

16. Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, Stern N, Laloux B, Bozec E, et al. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens*. 2007;21:393–400.
17. Pannier-Moreau I, Grimbert P, Fiquet-Kempf B, Vuagnat A, Jeunemaitre X, Corvol P, et al. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 1997;15(pt 2):1797–1801.
18. Bofinger A, Hawley C, Fisher P, Daunt N, Stowasser M, Gordon R. Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens*. 2001;15:185–190.
19. Perdu J, Gimenez-Roqueplo AP, Boutouyrie P, Beaujour S, Laloux B, Nau V, et al. Alpha1-antitrypsin gene polymorphisms are not associated with renal arterial fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2006;24:705–710.
20. Marks SD, Gullett AM, Brennan E, Tullus K, Jaureguiberry G, Klootwijk E, et al. Renal FMD may not confer a familial hypertensive risk nor is it caused by ACTA2 mutations. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1857–1861.
21. Poloskey SL, Kim E, Sanghani R, Al-Quthami AH, Arscott P, Moran R, et al. Low yield of genetic testing for known vascular connective tissue disorders in patients with fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2012;17:371–378.
22. Alimi Y, Mercier C, Pelissier JF, Piquet P, Tournigand P. Fibromuscular disease of the renal artery: a new histopathologic classification. *Ann Vasc Surg* 1992;6:220–4
23. Kincaid OW, Davis GD, Hallermann FJ, Hunt JC. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: arteriographic features, classification, and observation on natural history of the disease. *Am J Roentgenol* 1968;104:271–82.
24. Stanley JC, Zelenock GB, Messina LM, Wakefield TW. Pediatric renovascular hypertension: a thirty-year experience of operative treatment. *J Vasc Surg* 1995;21:212–26.
25. Dejardin A, Goffette P, Moulin P, Verhelst R, Cornu G, De Plaen JF et al. Severe hypoplasia of the abdominal aorta and its branches in a patient and his daughter. *J Intern Med* 2004;255:130–6.
26. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862–1871.
27. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med*. 1994;330:393–397.
28. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res*. 2009;123:810–821.
29. Hansen HJ, Jorgensen SJ, Engell HC. Acute mesenteric infarction caused by small vessel disease. *Acta Chir Scand Suppl*. 1976;472:109–111.
30. Thevenet A, Latil JL, Albat B. Fibromuscular disease of the external iliac artery. *Ann Vasc Surg*. 1992;6:199–204.

31. Lin WW, McGee GS, Patterson BK, Yao JS, Pearce WH. Fibromuscular dysplasia of the brachial artery: a case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 1992;16:66–70.
32. Camuglia A, Manins V, Taylor A, Hengel C. Case report and review: epicardial coronary artery fibromuscular dysplasia. *Heart Lung Circ.* 2009;18:151–154.
33. Sharma AM, Gornik HL. Standing arterial waves is not fibromuscular dysplasia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:e9–e11.
34. Pascual A, Bush HS, Copley JB. Renal fibromuscular dysplasia in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:e63–e66.
35. Janzen J, Vuong PN, Rothenberger-Janzen K. Takayasu's arteritis and fibromuscular dysplasia as causes of acquired atypical coarctation of the aorta: retrospective analysis of seven cases. *Heart Vessels.* 1999;14:277–282.
36. Slavin RE. Segmental arterial mediolysis: course, sequelae, prognosis, and pathologic-radiologic correlation. *Cardiovasc Pathol.* 2009;18:352–360.
37. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1048-1078.
38. Barrier P, Julien A, Guillaume C, Philippe O, Herve R, Francis J. Technical and clinical results after percutaneous angioplasty in nonmedial fibromuscular dysplasia: outcome after endovascular management of unifocal renal artery stenoses in 30 patients. *Cardiovasc InterventRadiol.* 2010;33:270–277.
39. Plouin PF, Darne B, Chatellier G, Pannier I, Battaglia C, Raynaud A et al. Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. *Hypertension* 1993;21:89–96.