

# Fibromuskularna displazija i renovaskularna hipertenzija

---

**Panežić, Doris**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:907600>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Doris Panežić**

**Fibromuskularna displazija i renovaskularna  
hipertenzija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Živke Dike i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

25.-75. P.	25.-75. percentila
C	medijan
CA	kateterska angiografija
CTA	kompjutorizirana tomografska angiografija
DAT	dijastolički arterijski tlak
DSA	digitalna subtrakcijska angiografija
eGFR	procijenjena brzina glomerularne filtracije
FMD	fibromuskularna displazija
IQR	interkvartilni raspon
KMAT	kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
MRA	magnetna rezonantna angiografija
PTA	perkutana transluminalna angioplastika
SAH	subarahnoidalna hemoragija
SAT	sistolički arterijski tlak
SD	standardna devijacija
TIA	tranzitorna ishemijska ataka

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. HIPOTEZA .....	5
3. CILJEVI RADA .....	5
4. ISPITANICI I METODE .....	6
5. REZULTATI .....	8
6. RASPRAVA .....	16
7. ZAKLJUČCI .....	19
8. ZAHVALE .....	20
9. POPIS LITERATURE .....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	25

## SAŽETAK

### Fibromuskularna displazija i renovaskularna hipertenzija

Doris Panežić

Fibromuskularna displazija (FMD) je idiopatska, neupalna i neaterosklerotska vaskularna bolest koja može rezultirati stenozom, okluzijom, aneurizmom ili disekcijom, a najčešće zahvaća bubrežne arterije. Cilj ovog rada bio je prikazati karakteristike pacijenata s dijagnozom FMD-a, koji su uključeni u hrvatsku kohortu europskog FMD registra. Također, htjeli smo ispitati postoje li razlike naše kohorte u odnosu na postojeće registre. U ovo istraživanje uključeno je 22 ispitanika koji su svi pacijenti KBC-a Zagreb, a dijagnoza FMD-a postavljena im je patohistološki i/ili angiografski. Svi ispitanici su bili bijele rase, 59,1% su bile žene, a 54,5% ispitanika pušači. Najčešća klinička manifestacija bila je arterijska hipertenzija s medijanom dobi od 36,5 godina kod postavljanja dijagnoze. Medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze FMD-a bio je 41,5 godina što upućuje na prosječni pomak od 5 godina u postavljanju dijagnoze FMD-a od pojave prvih znakova i simptoma bolesti. Teže i ranije kliničke manifestacije, uključujući neurološke, zamijećene su u muškaraca. Svi ispitanici imali su bolest bubrežnih arterija, a u 31,8% bile su zahvaćene i cerebralne arterije. Unilateralna bolest bubrežnih arterija dijagnosticirana je u 77,3% ispitanika, od čega je u 70,6% bila desnostrana. U 63,6% ispitanika tip lezije bio je fokalni i nije bilo značajne razlike u spolu, unilateralnoj zahvaćenosti bubrežne arterije te tipu intervencije ( $P > 0,05$ ). Medijan eGFR-a svih ispitanika iznosio je 91,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Više vrijednosti eGFR-a zabilježene su u skupini fokalnog tipa bolesti. Najčešća intervencija bila je PTA s balon kateterom. Medijan broja antihipertenziva unatoč intervenciji bio je 3. Možemo zaključiti kako je više žena nego muškaraca imalo FMD, ali teže manifestacije i više intervencija je zabilježeno kod muškaraca. Pri tumačenju rezultata ovog istraživanja treba uzeti u obzir činjenicu da je naš centar referentni centar za hipertenziju te u njemu postoji velika koncentracija pacijenata oboljelih od FMD-a sa zahvaćenom bubrežnom arterijom i posljedičnom renovaskularnom hipertenzijom. Daljnje analize su potrebne za bolje razumijevanje ove bolesti.

Ključne riječi: fibromuskularna displazija, renovaskularna hipertenzija, brzina glomerularne filtracije

## SUMMARY

### Fibromuscular dysplasia and renovascular hypertension

Doris Panežić

Fibromuscular dysplasia is an idiopathic, noninflammatory and nonatherosclerotic vascular disease that can result in stenosis, occlusion, aneurysm or dissection and most commonly affects renal arteries. Our goal was to report characteristics of patients diagnosed with fibromuscular dysplasia who were included in the Croatian registry, a cohort for the European FMD registry. Also, we wanted to see if there are any differences between our cohort and the already existing registries. The registry included 22 patients from University Hospital Centre Zagreb in whom the diagnose of FMD was made by histopathology and/or angiography. All patients were Caucasian, 59.1% of them being women and 54.5% of them being smokers. The median age at diagnosis of hypertension, which was also the most common clinical manifestation, was 36.5 years. The median of age at diagnosis of FMD was 41.5 years, indicating that the average delay from the time of first symptom or sign to diagnosis of FMD was 5 years. Worse and earlier clinical manifestations including neurological ones, were observed in men. All patients had renal artery disease and in 31.8% of cases cerebral arteries were affected. Unilateral disease of the renal arteries was diagnosed in 77.3% of cases and in 70.6% of patients it was right-sided. 63.6% of the patients had a focal type of the disease and there was no significant difference in sex, unilateral involvement of the renal artery and type of intervention (P-value >0.05). The median eGFR was 91.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Additionally, higher values of eGFR were noticed in the focal type of disease. The most common intervention was PTA with the balloon catheter (28.6%). The median of antihypertensive drugs used was 3 despite intervention and only two patients weren't on antihypertensive therapy. In conclusion, more women than men had FMD, but more severe clinical manifestations and more interventions were registered in men. When interpreting this study, potential bias should be considered because our center is a hypertension referral center and there is a big concentration of the patients with FMD, with renal artery involvement and consequent renovascular hypertension. Further analysis is needed for a better understanding of FMD.

Keywords: fibromuscular dysplasia, renovascular hypertension, glomerular filtration rate

## 1. UVOD

Fibromuskularna displazija (FMD) je idiopatska, segmentalna, neupalna i neaterosklerotska vaskularna bolest karakterizirana poremećenom proliferacijom stanica i građom stijenke žile što može rezultirati stenozom, aneurizmom, disekcijom, okluzijom ili turtuozičnom malih i srednje velikih arterija (1-3). Najčešće zahvaća bubrežne arterije te unutarnje karotidne arterije, a opisani su slučajevi u gotovo svim arterijama. Često su istovremeno zahvaćene dvije ili više arterija, odnosno arterijskih sustava, a bolest može progredirati tako da zahvaća nove žile ili da na mjestu postojeće lezije dođe do suženja ili stvaranja aneurizmi, disekcija pa i arteriovenskih fistula (3-5). Sam naziv fibromuskularna displazija uvede 1958. godine McCormack i suradnici nakon opservacije triju pacijenata s arterijskom hipertenzijom i stenozom bubrežne arterije (6). Uzrok i prevalencija bolesti u općoj populaciji su nepoznati. Do danas, prema dostupnoj literaturi, prevalencija FMD-a bubrežne arterije u općoj populaciji nije poznata, niti je poznato postoje li etničke ili rasne razlike. Ono što je poznato jest razlika u učestalosti prema spolu i dobi. FMD bubrežnih arterija češći je u žena nego u muškaraca, prema nekim podacima u omjeru od 9:1, i pojavljuje se u rasponu dobi od 5. do 83. godine života, najčešće od 15. do 50. godine života (2). U približno 15% bolesnika s bubrežnom FMD dokaže se i cerebrovaskularna FMD (3, 7). Podaci o prevalenciji FMD-a ostalih arterija su oskudni.

Različiti genski, mehanički i okolišni čimbenici povezuju se s nastankom FMD-a. FMD se pojavljuje sporadično, a opisani su obiteljski slučajevi FMD-a s autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja (8, 9). U obiteljskim slučajevima FMD-a zapaženi su različiti obrasci bolesti, uključujući veću učestalost bilateralnih i multivaskularnih promjena, što može upućivati na to da je taj oblik bolesti češće fenotipski teži (10). Međutim, u svim registrima s publiciranim podacima samo mali broj bolesnika (1,9–7,3%) ima potvrđenu dijagnozu FMD-a među članovima obitelji (2, 4). S obzirom na spolnu i dobnu distribuciju FMD-a, kao mogući uzrok ispitivana je uloga spolnih hormona, ali je do danas premalo kliničkih dokaza za ulogu istih (5, 11, 12).

Pušenje cigareta povezuje se s ranijom dijagnozom bubrežne FMD multifokalnog tipa, većom učestalosti aneurizmi, komplikacija i potrebe za endovaskularnim liječenjem (1-3).

Klinička slika FMD-a je varijabilna i ovisi o brojnim čimbenicima od kojih su najvažniji lokalizacija te tip i težina vaskularne lezije (stenozna različitog stupnja, arterijska disekcija, arterijska aneurizma). Najčešća manifestacija FMD-a bubrežne arterije je renovaskularna hipertenzija čiji su početak i težina varijabilni. Bubrežna insuficijencija se smatra rijetkom



manifestacijom u odraslih osoba. Disekcija bubrežne arterije i infarkt bubrega mogu dovesti do kronične bubrežne bolesti, ali rijetko u slučaju FMD-a ona napreduje do terminalnog zatajenja bubrega (7,13).

Najučestaliji simptom cerebrovaskularnog FMD-a je učestala glavobolja koja je često, ali ne i uvijek migrenoznog tipa. Ostali češći simptomi uključuju tinitus, bolove u vratu i vrtoglavice. Ozbiljne komplikacije uključuju TIA-u, moždani udar, SAH i disekciju cervikalne arterije. Mezenterična ishemija je rijetka manifestacija bolesti, uglavnom opisana u pedijatrijskoj populaciji (7). FMD arterija ekstremiteta najčešće uključuje vanjske ilijačne arterije te je često asimptomatska, a rijetko se očituje klaudikacijama i ishemijom uda. Lezije ispod ingvinalnog ligamenta su rijetke. Lezije arterija gornjih udova su također većinom asimptomatske, a najčešće su zahvaćene brahijalne arterije (14, 15).

FMD koronarnih arterija može se manifestirati akutnim koronarnim sindromom, uglavnom u bolesnika kod kojih bolest zahvaća i druge krvne žile. Postoje zabilježeni slučajevi patohistološkog nalaza koji odgovara FMD-u u osoba koje su umrle od iznenadne srčane smrti (16, 17) i povezuju se sa spontanom disekcijom koronarne arterije (3).

FMD se može klasificirati histološki i angiografski. Histološki, prema Harrisonu i McCormacku razlikujemo medijalnu, intimalnu i adventicijalnu FMD. Najčešći, medijalni tip, karakteriziraju depoziti elastičnog tkiva. Intimalni tip obilježen je mezenhimalnim stanicama koje su nepravilno raspoređene unutar matriksa subendotelnog veziva i fragmentiranim laminama unutarne elastične membrane. Adventicijalni, kao najrjeđi tip, ističe se hipertrofijom veziva na spoju medije i adventicije (6). Ovi histološki tipovi često se preklapaju, što znači da bolest zahvaća više od jednoga sloja iste arterije (18), a istovremeno zahvaćanje više slojeva žile može biti jedan od razloga zašto na istoj arteriji nalazimo različite vaskularne lezije, npr. fokalnu ili multifokalnu leziju s aneurizmom.

Kasnije nastala angiografska klasifikacija dijeli FMD na multifokalni i fokalni tip. Multifokalni tip ima izgled „biserne ogrlice“ zbog naizmjeničnih stenoza i dilatacija arterije, dok fokalni tip karakterizira stenoza bilo kojeg odsječka arterije, obično u srednjem ili distalnom dijelu arterije (3). Angiografska klasifikacija prikazana je na **slici 1**.



Multifokalni (MF) tip lezije

Fokalni (F) tip lezije

**Slika 1.** Angiografska klasifikacija fibromuskularne displazije. Slikovni prikaz bubreženih arterija digitalnom supstrakcijskom angiografijom s ljubaznošću dr.sc. Dražena Perkova, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Zagreb

Glavnu strategiju dijagnostike FMD-a predstavljaju slikovne metode. To su neinvazivne metode poput dupleks ultrasonografije, računalne tomografske angiografije (CTA) i magnetske rezonancije s angiografijom (MRA), ali zlatni standard predstavlja invazivna kateterska angiografija (CA). Danas postoji konsenzus da je CTA prva metoda kod postavljene sumnje na FMD, a MRA dolazi u obzir ukoliko postoji kontraindikacija za CTA (3). CA je indicirana ukoliko postoji opravdana korist za bolesnika, odnosno za mogućnost liječenja. Ova metoda nam omogućuje istodobno mjerenje intraarterijskoga tlaka koje je važno pri procjeni hemodinamski značajne stenoze i procjene uspješnosti perkutane intervencije. Napredak u slikovnim metodama, medikamentnoj i endovaskularnoj terapiji, učinio je liječenje bolesnika s FMD-om manje invazivnim, sigurnijim i učinkovitijim. Liječenje FMD-a ovisi o prirodi i lokalizaciji vaskularne lezije, postojanju i izraženosti simptoma, te eventualnoj prisutnosti aneurizmi i komorbiditeta. Ono može uključivati medikamentnu terapiju i nadzor, endovaskularno liječenje stenoza, disekcija ili aneurizmi te operativno liječenje. U pacijenata kod kojih je došlo do ishemije koristi se antitrombotska terapija, iako njena djelotvornost nikada nije dokazana u simptomatskih pacijenata s FMD-om. Također, iako je vrlo djelotvorna u smanjenju kardiovaskularnog rizika u pacijenata s aterosklerozom, takvi dokazi zbog nedostatka randomiziranih prospektivnih studija ne postoje za pacijente s FMD-om. Većina stručnjaka, u odsutnosti kontraindikacija, preporučuje acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 75 do

325 mg na dan za sve pacijente s cerebrovaskularnim FMD-om. Za ostale lokalizacije bolesti nema jasnih preporuka, ali je razumno u svrhu prevencije koristiti istu dozu kao i kod cerebrovaskularnog FMD-a. U prisutnosti tromba renalne arterije potrebna je sistemna antikoagulantna terapija, dok u slučaju disekcije bez tromboze postoji nekoliko mogućnosti – acetilsalicilna kiselina, kombinacija acetilsalicilne kiseline i klopidogrela te antikoagulantna terapija heparinom, a potom varfarinom. Uobičajeno se u trajanju od 3 do 6 mjeseci primjenjuje antikoagulantna terapija na koju se nadovezuje antitrombotska terapija (3). Liječenje hipertenzije u bolesnika s FMD-om kao i kod ostalih oblika hipertenzije zahtjeva promjenu životnih navika. To uključuje prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase i unosa kuhinjske soli te povećanje tjelesne aktivnosti (1,13). U medikamentnom liječenju hipertenzije pacijenata s FMD-om mogu se primjeniti sve skupine antihipertenziva. Sigurnima su se pokazali ACE-inhibitori te blokatori angiotenzinskih receptora uz preporuku praćenja bubrežne funkcije osobito nakon uvođenja terapije bez prethodne endovaskularne intervencije ili kod novonastale nekontrolirane hipertenzije u pacijenta na terapiji blokatorima renin angiotenzinskog sustava (3, 19-21). PTA je postala metoda izbora za liječenje bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom, bilo uzrokovano aterosklerozom ili FMD-om. Ista je minimalno invazivna, niže cijene nego kirurški zahvat, ima nižu smrtnost i značajno smanjuje vrijeme oporavka. Za razliku od aterosklerotske bolesti bubrežne arterije, primarno postavljanje stenta nije preporučeno kod FMD-a, jer patohistološke promjene stijenke arterije kod FMD-a nakon PTA nisu podložne ponovnoj značajnoj stenozu, odnosno „recoilingu“ (22). Postavljanje stenta indicirano je za liječenje lezija kod kojih nakon PTA zaostane hemodinamski značajna stenozu i kod disekcija koje limitiraju protok. Kirurški ili endovaskularni zahvati kod promjena u sklopu cerebrovaskularnog FMD-a rezervirani su samo za simptomatske bolesnike s izuzetkom ekstra i intrakranijskih aneurizmi (3).

Kako postoje brojne nepoznanice vezane uz FMD, na inicijativu skupine liječnika iz Belgije pokrenuto je multinacionalno, opazajno kliničko istraživanje u koje je uključen i Europski centar izvrsnosti za hipertenziju KBC-a Zagreb, a dio rezultata hrvatske kohorte prikazani su u ovom radu.

## **2. HIPOTEZA**

Nema razlike u eGFR-u između fokalnog i multifokalnog tipa fibromuskularne displazije.

## **3. CILJEVI RADA**

Opći ciljevi rada su istražiti manifestacije bolesti, razlike FMD podtipova te zahvaćenost pojedinih arterija u bolesnika s fibromuskularnom displazijom u Hrvatskoj.

Specifični ciljevi su ispitati razlike FMD podtipova između hrvatske kohorte, europskog registra i registra SAD-a.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ispitanici**

U ovom retrospektivnom opažajnom istraživanju uključeno je 22 ispitanika kojima je dijagnoza FMD-a postavljena angiografski, odnosno u jednom slučaju patohistološki. Svi ispitanici čine hrvatsku kohortu u europskom FMD registaru, a pacijenti su Centra za hipertenziju KBC-a Zagreb. Podaci o pacijentima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije u arhivi Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju te iz Bolničkog informatičkog sustava (BIS) KBC-a Zagreb u razdoblju od studenog 2017. do studenog 2019. godine. U istraživanje nisu uključeni ispitanici mlađi od 18 godina, oni s terminalnom fazom maligne bolesti, demencijom i nepotpisanom suglasnosti. Istraživanje je odobreno od etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### **4.2. Metode**

Ordinacijsko mjerenje arterijskoga tlaka provodilo se prema važećim europskim hipertenziološkim i kardiološkim smjernicama te preporukama Hrvatskog društva za hipertenziju (21, 23) pomoću oscilometrijskog uređaja Omron M6. Iz krvi je određen serumski kreatinin, a procjenjena GFR (eGFR) izračunata je pomoću CKD-EPI jednadžbe koristeći vrijednosti serumskoga kreatinina izražena za prosječnu, jedinstvenu površinu tijela od 1,73m<sup>2</sup> (24, 25). Serumski kreatinin izmjeren je na Olympus 2700 analizatoru Jaffé kinetičkom nekompensiranom metodom s kontinuiranim mjerenjima (Beckman-Coulter, Kalifornija, SAD). Kalibracija je izvršena pomoću kalibratora iste tvrtke koji se mogu pratiti po IDMS metodi i standardnom referentnom materijalu (SRM) 909B, razina 2, Nacionalni institut za standarde i tehnologiju (NIST, SAD) za serum i NIST referentnom materijalu SRM 914a (čistoća kreatinina tvari 99,7 ± 0,3%) za uzorke urina. Laboratorijske analize učinjene su u centralnom laboratoriju u KBC Zagreb.

### **4.3. Statistička analiza**

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci

opisani su središnjom vrijednosti (medijanom) i granicama interkvartilnog raspona. Podaci su analizirani statističkim postupcima s pomoću programa MedCalc Statistical Software version 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; <http://www.medcalc.org>; 2014).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike ukupnog uzorka

U ovom retrospektivnom istraživanju uključeno je 22 punoljetnih osoba bijele rase. Od ukupnog uzorka 59,1% su bile žene. Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze hipertenzije kao glavne manifestacije FMD-a bio je 36,5 godina, dok kod postavljanja dijagnoze FMD-a 41,5 godina. Od ukupnog uzorka 54,5% ispitanika bili su pušači, 9,1% bivši pušači, dok 36,4% ispitanika nikada nije pušilo. Najčešća klinička manifestacija bila je arterijska hipertenzija koja je detektirana u svih ispitanika. Teže i ranije kliničke manifestacije, uključujući neurološke, zamijećene su u muškaraca. Pet ispitanika imalo je anamnestički podatak o glavoboljama (22,7%), pretežno migrenoznog tipa, a kod jedne ispitanice bila je prisutna vrtoglavica. Dvoje ispitanika (9%) preboljelo je CVI, dok je kod dvoje muških ispitanika dijagnosticirana epilepsija, međutim bez prisutne cerebralne ili cervikalne lezije tipa FMD-a. Kod jedne ispitanice došlo je do razvoja renalne insuficijencije, a u jednog ispitanika učinjena je nefrektomija zbog disekcije arterije i posljedične afunkcije desnog bubrega bez razvoja renalne insuficijencije. Angiografski postavljena dijagnoza bolesti bila je u najvećem broju ispitanika CTA-om (81,8%). Češći tip lezije u ovom istraživanju bio je fokalni (63,6%). Najčešći angiografski nalaz bio je stenoza (54,5%), a potom su slijedili redom nalaz tzv. krunice (22,7%), disekcije i krunice (9,1%) te krunice i aneurizme (4,5%). Izolirana aneurizma ili disekcija nisu detektirane. U ovom istraživanju svi ispitanici imali su zahvaćenu bubrežnu arteriju. U 72,7% slučajeva detektirane su istovremene lezije bubrežne i neke druge arterije, pri čemu je najčešće bila zahvaćena cerebralna arterija (31,8%). Bubrežna arterija je češće bila zahvaćena jednostrano (77,3%), i to dominantno na desnoj strani (70,6%). Medijan izmjerene sistoličkog tlaka iznosio je 130 mmHg, a dijastoličkog 80 mmHg. Medijan procijenjene brzine glomerularne filtracije iznosio je 91,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Kod 14 ispitanika (63,6%) učinjena je endovaskularna intervencija. Najčešće je to bila PTA s balonom (28,6%), u 9,5% slučajeva postavljen je i stent, a u 4,8% stent i zavojnica. Kirurškoj intervenciji pristupilo se u troje ispitanika (13,6%), od čega je kod jednog (4,8%) je učinjena i radiološka intervencija (**Tablica 1.**). Medijan broja korištenih antihipertenziva u cijelom uzorku iznosio je 3. Najveći broj ispitanika uzimao je 2 antihipertenziva, dok dvije osobe nisu uzimale antihipertenzivnu terapiju nakon endovaskularne intervencije. U tablici 1. prikazane su demografske i kliničke karakteristike svih ispitanika.

**Tablica 1.** Demografske i kliničke karakteristike svih ispitanika

Dob kod dijagnoze FMD-a (godine)*		41,5 (15-66)
Dob kod dijagnoze hipertenzije (godine)*		36,5 (15-60)
Spol	Muški (N/(%))	9 (40,9)
	Ženski (N/(%))	13 (59,1)
Pušenje	Puši (N/(%))	12 (54,5)
	Ne puši (N/(%))	8 (36,4)
	Bivši pušač (N/(%))	2 (9,1)
Arterijska hipertenzija (N/(%))		22 (100)
Sistolički tlak (mmHg)**		130 (123-140)
Dijastolički tlak (mmHg)**		80 (73-85)
Broj antihipertenziva kod uključivanja u istraživanje**		3 (2-5)
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )**		91,5 (76-108)
Potvrдна dijagnostička metoda za FMD	CTA (N/(%))	18 (81,8)
	MRA (N/(%))	3 (13,6)
	DSA (N/(%))	1 (4,5)
FMD tip lezije	Multifokalni (N/(%))	8 (36,4)
	Fokalni (N/(%))	14 (63,6)
Angiografski tip lezije	Stenoza (N/(%))	12 (54,5)
	Aneurizma (N/(%))	0
	Stenoza i aneurizma (N/(%))	2 (9,1)
	Krunica (N/(%))	5 (22,7)
	Disekcija (N/(%))	0
	Disekcija i krunica (N/(%))	2 (9,1)
	Krunica i aneurizma (N/(%))	4 (18,2)
Zahvaćenost žila	Bubrežna (N/(%))	6 (27,3)
	Bubrežna i cerebralna (N/(%))	7 (31,8)
	Bubrežna i cervikalna (N/(%))	4 (18,2)
	Bubrežna i koronarna (N/(%))	1 (4,5)
	Bubrežna i ostale (N/(%))	4 (18,2)
Zahvaćenost bubrežnih arterija	Jednostrano (N/(%))	17 (77,3)
	Obostrano (N/(%))	5 (22,7)



Unilateralna zahvaćenost bubrežnih arterija	Desno (N/(%))	12 (70,6)
	Lijevo (N/(%))	5 (29,4)
Intervencija	Bez intervencije (N/(%))	8 (38,1)
	PTA balonom (N/(%))	6 (28,6)
	Stent (N/(%))	2 (9,5)
	Zavojnica (N/(%))	0
	Stent i zavojnica (N/(%))	1 (4,8)
	Kirurški (N/(%))	2 (9,5)
	Kirurški i radiološki (N/(%))	1 (4,8)
	Neuspješna PTA (N/(%))	1 (4,8)

\*C (minimalno – maksimalno); \*\*C (25.-75. P.); „krunica“ – angiografski prikaz naizmjeničnih stenoza i dilatacija (aneurizmi)

## 5.2. Karakteristike ispitanika s multifokalnim tipom lezije

Multifokalni tip lezije detektiran je u 8 ispitanika (36,4%), od čega su 75% bile žene. U ovoj skupini 62,5% ispitanika su bili pušači, 12,5% bivši pušači, a 25% nikada nije pušilo. Medijan dobi kod dijagnoze hipertenzije bio je 45,5 godina, a kod dijagnoze FMD-a 51 godina. Dijagnoza je u 75% slučajeva postavljena CTA-om, dok su samo za dvoje ispitanika korišteni MRA te DSA. Svi ispitanici imali su zahvaćenu bubrežnu arteriju. U 87,5% ispitanika radilo se o jednostranoj leziji i to dominantno desnoj (71,4%). Troje ispitanika imalo je samo bubrežnu leziju bez zahvaćanja drugih arterija (37,5%), dok je kod jednog ispitanika (12,5%) detektirana i cervikalna lezija, a u troje cerebralna zahvaćenost arterija (37,5%). Najčešći angiografski nalaz u ovoj skupini bio je nalaz tzv. krunice (62,5%). Kod dvoje ispitanika detektirana je i disekcija s kunicom (12,5%), a samo u jednog krunica s aneurizmom (12,5%). Medijan sistoličkog tlaka iznosio je 132 mmHg, a dijastoličkog 79 mmHg. Medijan procijenjene glomerularne filtracije iznosio je 77 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. U 50% ispitanika učinjena je intervencija i to s jednakom učestalošću od 12,5%, a intervencije su bile PTA s balonom, PTA sa stentom, PTA sa stentom i zavojnicom, te kirurška intervencija. Medijan broja korištenih antihipertenziva u ovoj skupini iznosio je 2. Samo jedan ispitanik nije bio na antihipertenzivnoj terapiji, dok su 2 imala čak 5 antihipertenzivnih lijekova u terapiji. U **tablici 2.** prikazane su karakteristike ispitanika s multifokalnim tipom lezije.

**Tablica 2.** Demografske i kliničke karakteristike ispitanika s multifokalnim tipom lezije

Dob kod dijagnoze FMD-a (godine)*		51 (28-66)
Dob kod dijagnoze hipertenzije (godine)*		45,5 (25-60)
Spol	Muški (N/(%))	2 (25)
	Ženski (N/(%))	6 (75)
Pušenje	Puši (N/(%))	5 (62,5)
	Ne puši (N/(%))	2 (25)
	Bivši pušač (N/(%))	1 (12,5)
Arterijska hipertenzija (N/(%))		8 (100)
Sistolički tlak (mmHg)**		132 (127-153,5)
Dijastolički tlak (mmHg)**		79 (73,5-87)
Broj antihipertenziva kod uključivanja u istraživanje**		2 (0-5)
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )**		79 (65,5-106)
Potvrдна dijagnostička metoda za FMD	CTA (N/(%))	6 (75)
	MRA (N/(%))	1 (12,5)
	DSA (N/(%))	1 (12,5)
Angiografski tip lezije	Stenoza (N/(%))	0
	Aneurizma (N/(%))	0
	Stenoza i aneurizma (N/(%))	0
	Krunica (N/(%))	5 (62,5)
	Disekcija (N/(%))	0
	Disekcija i krunica (N/(%))	2 (25)
	Krunica i aneurizma (N/(%))	1 (12,5)
Zahvaćenost žila	Bubrežna (N/(%))	3 (37,5)
	Bubrežna i cerebralna (N/(%))	3 (37,5)
	Bubrežna i cervikalna (N/(%))	1 (12,5)
	Bubrežna i koronarna (N/(%))	0
	Bubrežna i ostale (N/(%))	1 (12,5)

Zahvaćenost bubrežnih arterija	Jednostrano (N/(%))	7 (87,5)
	Obostrano (N/(%))	1 (12,5)
Unilateralna zahvaćenost bubrežnih arterija	Desno (N/(%))	5 (71,4)
	Lijevo (N/(%))	2 (28,6)
Intervencija	Bez intervencije (N/(%))	4 (50)
	PTA balonom (N/(%))	1 (12,5)
	Stent (N/(%))	1 (12,5)
	Zavojnica (N/(%))	0
	Stent i zavojnica (N/(%))	1 (12,5)
	Kirurški (N/(%))	1 (12,5)
	Kirurški i radiološki (N/(%))	0
	Neuspješna PTA (N/(%))	0

\*C (minimalno – maksimalno); \*\*C (25.-75. P.); „krunica“ – angiografski prikaz naizmjeničnih stenoza i dilatacija (aneurizmi)

### 5.3. Karakteristike ispitanika s fokalnim tipom lezije

Fokalni tip FMD-a detektiran je u 14 pacijenata (63,6%), podjednako u žena i muškaraca. U ovom tipu bolesti, medijan dobi kod dijagnoze hipertenzije iznosi 26,5 godina, a kod postavljanja dijagnoze FMD-a 39 godina. Polovica oboljelih je pušila, dok je jedan ispitanik bivši pušač (7,1%). U 87,5% slučajeva dijagnoza je postavljena CTA-om, a kod dvoje ispitanika (14,3%) pomoću MRA. Svi ispitanici imali su zahvaćenu bubrežnu arteriju. Najčešći nalaz bila je izolirana stenoza (87,5%), dok su u dvoje ispitanika (14,3%) pronađeni i stenoza i aneurizma. Njih četvero imalo je zahvaćenu i cerebralnu arteriju (28,6%). Jedan ispitanik (7,1%) imao je zahvaćenu koronarnu arteriju, dok ih je troje imalo uz bubrežnu zahvaćenu i cervikalnu arteriju (21,4%). Bubrežna arterija obostrano je bila zahvaćena u četiri ispitanika (28,6%), a jednostrano u deset (71,4%) i to češće desno (70%). Medijan sistoličkog tlaka iznosio je 130 mmHg, a dijastoličkog 80 mmHg. Medijan procijenjene brzine glomerularne filtracije u ovom tipu bolesti iznosio je 107 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Intervencija je učinjena kod devet ispitanika, a najčešće se radila PTA s balonom (38,5%). Kod jednog ispitanika postavljen je stent. Kirurška intervencija bila je potrebna kod jednog, dok je u drugog ispitanika uz kiruršku intervenciju prethodno učinjena i radiološka endovaskularna intervencija. Medijan broja antihipertenziva u ovoj skupini

iznosio je 3. Najviše bolesnika (28,6%) je koristilo 2 antihipertenziva, jedan pacijent nije bio na antihipertenzivnoj terapiji, a najveći broj korištenih antihipertenziva u pojedinom slučaju je iznosio 6 i takva terapija ordinirana je jednom ispitaniku. U **tablici 3.** prikazane su demografske i kliničke karakteristike ispitanika s fokalnim tipom lezije.

**Tablica 3.** Demografske i kliničke karakteristike ispitanika s fokalnim tipom lezije

Dob kod dijagnoze FMD-a (godine)*		39 (15-64)
Dob kod dijagnoze hipertenzije (godine)*		26,5 (15-50)
Spol	Muški (N/(%))	7 (50)
	Ženski (N/(%))	7 (50)
Pušenje	Puši (N/(%))	7 (50)
	Ne puši (N/(%))	6 (42,9)
	Bivši pušač (N/(%))	1 (7,1)
Arterijska hipertenzija (N/(%))		14 (100)
Sistolički tlak (mmHg)**		130 (118-139)
Dijastolički tlak (mmHg)**		80 (71-85)
Broj antihipertenziva kod uključivanja u istraživanje**		3 (0-6)
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )**		113 (89-133)
Potvrдна dijagnostička metoda za FMD	CTA (N/(%))	12 (85,7)
	MRA (N/(%))	2 (14,3)
	DSA (N/(%))	0
Angiografski tip lezije	Stenoza (N/(%))	12 (85,7)
	Aneurizma (N/(%))	0
	Stenoza i aneurizma (N/(%))	2 (14,3)
	Krunica (N/(%))	0
	Disekcija (N/(%))	0
	Disekcija i krunica (N/(%))	0
	Krunica i aneurizma (N/(%))	0
Zahvaćenost žila	Bubrežna (N/(%))	3 (21,4)
	Bubrežna i cerebralna (N/(%))	4 (28,6)
	Bubrežna i cervikalna (N/(%))	3 (21,4)
	Bubrežna i koronarna (N/(%))	1 (7,1)

	Bubrežna i ostale (N/(%))	3 (21,4)
Zahvaćenost bubrežnih arterija	Jednostrano (N/(%))	10 (71,4)
	Obostrano (N/(%))	4 (28,6)
Unilateralna zahvaćenost bubrežnih arterija	Desno (N/(%))	7 (70)
	Lijevo (N/(%))	3 (30)
Intervencija	Bez intervencije (N/(%))	5 (38,5)
	PTA balonom (N/(%))	5 (38,5)
	Stent (N/(%))	1 (7,7)
	Zavojnica (N/(%))	0
	Stent i zavojnica (N/(%))	0
	Kirurški (N/(%))	1 (7,7)
	Kirurški i radiološki (N/(%))	1 (7,7)
	Neuspješna PTA (N/(%))	1 (7,7)

\*C (minimalno – maksimalno); \*\*C (25.-75. P.); „krunica“ – angiografski prikaz naizmjeničnih stenoza i dilatacija (aneurizmi)

#### 5.4. Usporedba demografskih i kliničkih podataka hrvatske kohorte s podacima američkog i europskog internacionalnog registra

Usporedbom podataka vidljivo je da postoje razlike u hrvatskoj kohorti u odnosu na američki i europski registar. Dob kod postavljanja dijagnoze FMD-a značajno je bila niža u naših ispitanika. Ipak, potrebno je napomenuti da su svi naši ispitanici imali dijagnozu arterijske hipertenzije, dok to nije slučaj u američkom i europskom registru. Dob kod postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije u hrvatskoj kohorti prosječno je bila za 2,2 godine niža u odnosu na europski registar, a 10,5 godina u odnosu na američki registar. Također, vremenski odmak u postavljanju dijagnoze FMD-a od pojave odnosno dijagnoze arterijske hipertenzije najveći je bio u europskom registru i iznosio je 12 godina, dok u američkom on je iznosio 8,5 godina što je bilo značajno više u odnosu na hrvatsku kohortu. Iako su žene činile većinu ispitanika u hrvatskoj kohorti, one su ipak bile manje zastupljene u odnosu na dva spomenuta registra. Nadalje, multifokalni tip bolesti je bio češći tip lezije u američkom i europskom registru, dok je u hrvatskoj kohorti to bio fokalni tip (63,6%). Izmjereni arterijski tlakovi kod uključanja u registar su u našoj kohorti bili nešto viši u odnosu na one iz američkog registra,

dok su bili slični onima iz europskoga. Procijenjena brzina glomerularne filtracije i broj korištenih antihipertenziva najveći su bili u hrvatskoj kohorti. U oba registra, za razliku od našeg istraživanja, nisu ispitivane razlike u brzini glomerularne filtracije prema FMD tipu vaskularne lezije. U **tablici 4.** prikazani su demografski i klinički podaci ispitanika američkog, europskog internacionalnog registra te hrvatske kohorte.

**Tablica 4.** Usporedba podataka američkog, europskog internacionalnog FMD registra s hrvatskom kohortom

Karakteristike populacije	Američki registar <sup>°</sup>	Europski/Internacionalni registar <sup>°</sup>	Hrvatska kohorta
Dob dijagnoze FMD-a (godine)*	53,3 +/- 12,8; 5–89	45,8 +/- 15,8; 4–84	40,95+/-13,75; 15-66
Dob kod dijagnoze hipertenzije (godine)*	44,8 +/-14	36,5 +/- 14,8	34,27+/-13,22
Žene (%)	94,7	83,3	59,1
Multifokalni FMD (%)	1433 (76)	438 (71,9)	8 (36,4)
Hipertenzija (%)	67,3	73,7	100
SAT kod uključanja u registar (mm Hg)*	131,5 +/- 19,7	138,3 +/- 23	137,86+/-27,75
DAT kod uključanja u registar (mm Hg)*	74,7 +/- 12	83,7 +/- 14,3	83,95+/-19,55
Broj antihipertenziva kod uključanja u registar**	1,9 +/- 1; 2, 1–3	2,4 +/- 1,3; 2, 1–3	3+/-1,69; 3, 2-5
eGFR CKD EPI ml/min /1,73 m <sup>2</sup> *	83,6 +/- 20,3	91,2 +/- 37,5	99+/-28,45

\* srednja vrijednost +/- SD, minimalna i maksimalna vrijednost

\*\* srednja vrijednost +/- SD, medijan s interkvartilnim rasponom (IQR)

<sup>°</sup> Podaci iz reference broj 3

## 6. RASPRAVA

FMD je bolest s brojnim nepoznicama, osobito kada se radi o uzroku i prevalenciji u općoj populaciji. U jednom istraživanju s velikim uzorkom koji je uključivao 1197 bolesnika s FMD-om, njih 58% imalo je zahvaćenu bubrežnu arteriju, 32% karotidnu/vertebralnu arteriju, a 10% druge arterije (26). Drugim istraživanjima dobiveni su podaci o zahvaćenosti bubrežnih arterija od čak 75% u odnosu na sve slučajeve FMD-a (27). Plouin i suradnici objedinili su rezultate četiriju angiografskih istraživanja koja su ukupno uključivala 3181 asimptomatskog potencijalnog donora bubrega i utvrdili da je 139 ispitanika (4,4%) imalo angiografski dokaz FMD-a. Isto tako, rezultati CORAL istraživanja u hipertoničara s aterosklerotičnom stenozom bubrežne arterije pokazali su da je 5,7% bolesnika prosječne dobi od 71,8 godina imalo slučajan angiografski nalaz FMD-a, što upućuje na to da je FMD češći nego što se prije mislilo, osobito u starijoj životnoj dobi (28). Podaci o prevalenciji renovaskularnoga FMD-a temeljeni na obdukciji znatno su rjeđi od onih dobivenih istraživanjima u kojima su analizirani angiogrami. Primjerice, istraživanje Heffelfingera i suradnika otkrilo je FMD u samo 1% slučajeva na 819 uzastopnih obdukcija (29). Prema podacima Plouin i suradnika prevalencija klinički manifestne bubrežne FMD procjenjuje se na otprilike 4/1000 (13). Do danas prema dostupnoj literaturi prevalencija FMD-a bubrežne arterije u općoj populaciji nije poznata, niti je poznato postoje li etničke ili rasne razlike. Ipak, poznata je razlika u učestalosti prema spolu i dobi. FMD bubrežnih arterija češći je u žena nego u muškaraca, najčešće od 15. do 50. godine života (2). U približno 15% bolesnika s bubrežnom FMD dokaže se i cerebrovaskularna FMD (3, 7). Podaci o prevalenciji FMD-a karotidnih, vertebralnih i intrakranijalnih arterija su oskudni te je prevalencija cerebrovaskularnog FMD-a u općoj populaciji također je nepoznata.

Različiti genski i okolišni čimbenici povezuju se s nastankom FMD-a. Iako se FMD pojavljuje sporadično, opisani su obiteljski slučajevi FMD-a s različitim obrascima bolesti, uključujući veću učestalost obostranih i multivaskularnih promjena (8, 10, 30). Prema podacima američkoga registra pozitivna obiteljska anamneza cerebralnih aneurizmi zabilježena je u 23,5% bolesnika (2) što ukazuje da fenotipska ekspresija FMD-a varira intrafamilijarno, a to upućuje na zajedničku abnormalnost arterijske stijenke s promjenjivom penetracijom gena u specifičnim vaskularnim sustavima (10). Međutim, u svim registrima s publiciranim podacima samo mali broj bolesnika (1,9–7,3%) ima potvrđenu dijagnozu FMD-a među članovima obitelji (2, 4). Stoga su potrebna veća obiteljska istraživanja koja će pružiti precizniju procjenu nasljednosti za FMD. Pušenje cigareta povezuje se s ranijom dijagnozom bubrežnog FMD-a

multifokalnog tipa, većom učestalosti aneurizmi, komplikacija i potrebe za endovaskularnim liječenjem (1-3).

Podaci o ovoj bolesti prvenstveno se temelje na podacima američkog i europskog internacionalnog registra u kojemu i naš Centar za hipertenziju KBC-a Zagreb aktivno sudjeluje od studenog 2017. godine. U američkom i europskom registru uključni su samo pacijenti s angiografski potvrđenom dijagnozom FMD-a, dok u hrvatskoj kohorti i oni koji imaju patohistološki potvrđenu dijagnozu bolesti (pacijenti s autotransplantiranim bubregom prije 30 i više godina kada je metoda liječenja stenozе bila kirurška). U ovom istraživanju iz hrvatske kohorte za europski FMD registar uključeno je ukupno 22 ispitanika od kojih je 14 (63.6%) imalo fokalni tip bolesti, dok je u oba registra češći bio multifokalni tip lezije (**Tablica 4**). Multifokalni tip u našem istraživanju su češće imale žene (75%), dok je kod fokalnog tipa zastupljenost bila podjednaka u oba spola. Iz spomenutih registara ne postoje podaci o spolnoj distribuciji prema tipu FMD lezije (3). Iako je u našem istraživanju u žena češće bila dijagnosticirana FMD, one su ipak bile manje zastupljene u odnosu na oba registra (**Tablica 4**). U našem istraživanju ispitanici s fokalnim tipom lezije su bili mlađi kod postavljanja dijagnoze hipertenzije i FMD-a u usporedbi s ispitanicima oba registra (**Tablica 4**). Prosječni vremenski pomak u postavljanju dijagnoze FMD-a od dijagnoze hipertenzije iznosio je 5,5 godina za multifokalni tip, te 12,5 godina za fokalni tip lezije.. U oba registra nema podaka o navedenom. Ipak, potrebno je spomenuti da su svi naši ispitanici imali postavljenu dijagnozu arterijske hipertenzije, dok to nije bio slučaj u američkom i europskom registru (dijagnozu hipertenzije 73,7% u europskom, 67,3% u američkom registru). Osim toga, ispitanici s fokalnom FMD lezijom bubrežne arterije češće se i ranije prezentiraju arterijskom hipertenzijom nego oni s multifokalnim tipom (2, 7, 31). Dob kod postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije u hrvatskoj kohorti prosječno je 2,2 godine manja u odnosu na europski, a 10,5 godina manja u odnosu na američki registar. Također, vremeni odmak u dijagnozi FMD-a za dijagnozom arterijske hipertenzije najveći je u europskom registru i iznosi 12 godina, a slijedi ga američki registar s 8,5 godina što je značajno više u odnosu na hrvatsku kohortu (**Tablica 4**). Najviše pušača s FMD-om registrirano je u hrvatskoj kohorti (54,5%), dok je značajno manje zabilježeno je u europskom (21%) i u američkom registru (10,6%) (3). U našem istraživanju više pušača bilo je u skupini multifokalnog tipa, dok ne postoje podaci o navedenom u spomenutim registrima. Nadalje, u našem istraživanju dijagnoza FMD-a najčešće je postavljena CTA-om. U obje FMD skupine češća je bila jednostrana zahvaćenost bubrežne arterije, i to češće desne. Isto je zabilježeno u spomenutim registrima (3).



U našem istraživanju nije nađena značajna razlika u izmjerenim sistoličkim i dijastoličkim tlakovima između ispitivanih skupina. Arterijski tlakovi u našoj kohorti su bili viši u odnosu na američki registar, ali slični onima europskog registra (**Tablica 4.**). Procijenjena brzina glomerularne filtracije i broj korištenih antihipertenziva najveći su bili u hrvatskoj kohorti (**Tablica 4.**), dok razlike između FMD skupina u našem istraživanju nisu nađene u eGFR-u s obzirom na obostranu ili jednostranu zahvaćenost bubrežnih arterija ( $P=0,613$ ), a ne postoje podaci o istome u spomenutim registrima. U našem istraživanju u ispitanika s fokalnim tipom lezije eGFR je bio viši nego li u multifokalnom tipu, dok o navedenome ne postoji podatak u oba registra. U našem istraživanju intervenciji se češće pristupalo u skupini fokalnog tipa bolesti (71,4%). Najčešće se radila PTA s balonom, dok je kirurški pristup bio potreban u samo jednog ispitanika u skupini multifokalnog tipa bolesti, odnosno dvoje u skupini fokalnog tipa bolesti, dok točni podaci o istom ne postoje objavljeni za oba registra, iako je u svima navodi da je najčešća intervencija bila PTA s balonom (3, 7). Opisane razlike su vjerojatno dijelom uvjetovane time što je naš centar referentni centar za hipertenziju te u njemu postoji velika koncentracija pacijenata oboljelih od FMD-a sa zahvaćenom bubrežnom arterijom i posljedičnom arterijskom hipertenzijom.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da postoji značajna razlika u eGFR-u između skupina multifokalnog i fokalnog tipa bolesti čime se postavljena nul hipoteza odbacuje. Također, postoje dodatne razlike između tipova FMD-a. Više ispitanika imalo je fokalni tip bolesti te je u toj skupini broj korištenih antihipertenziva bio veći. Multifokalni tip češće su imale žene i veći je broj pušača bio u toj skupini. Nadalje, u fokalnom tipu bolesti ranije se postavljala dijagnoza arterijske hipertenzije te je bilo kraće vrijeme od pojave prvih simptoma (arterijske hipertenzije) do dijagnoze FMD-a.
2. Usporedba podataka hrvatske kohorte s američkim i europskim registrom ukazuje da je u našoj kohorti zastupljeniji fokalni tip bolesti što nije uobičajeno. Također, u hrvatskoj kohorti su bile manje zastupljene žene u odnosu na navedene registre, iako je bolest u svim registrima češće bila registrirana u žena. Osim toga, u našem istraživanju ispitanici su bili značajno mlađi pri dijagnozi arterijske hipertenzije i FMD-a, s kraćim vremenskim odmakom od dijagnoze hipertenzije do dijagnoze FMD-a u usporedbi sa spomenutim registrima. Osim toga, broj korištenih antihipertenziva u našoj kohorti bio je veći, kao i procijenjena glomerularna filtracija u usporedbi s američkim i europskim registrom.
3. Izrada nacionalnih registara, aktivno sudjelovanje u internacionalnim registrima te daljnja istraživanja potrebna su radi razjašnjenja brojnih nepoznanica, unaprjeđenja dosadašnje dijagnostike i liječenja ove bolesti.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Živki Diki na iskazanom povjerenju, velikoj pomoći, suradnji i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima Srećku i Gordani te sestri Loreni na pomoći i podršci kroz sve ove godine studiranja.

Hvala Dušanu s kojim je sve bilo puno lakše i ljepše.

U Zagrebu, 2020.

Doris Panežić

## 9. POPIS LITERATURE

1. Persu A, Touzé E, Mousseaux E, Barral X, Joffre F, Plouin PF. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(3):338-47.
2. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH i sur. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125(25):3182-90.
3. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M i sur. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019;37:229–252
4. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, Ormezzano O, Azarine A, Silhol F i sur. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA registry (assessment of renal and cervical artery dysplasia). *Hypertension*. 2017;70:652–658.
5. Kim ESH, Olin JW, Froehlich JB, Gu X, Bacharach JM, Gray BH i sur. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States Registry for fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2026–2028.
6. Harrison EG Jr, McCormack LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1971;46:161–167.
7. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH i sur. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048-1078.
8. Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, Stern N, Laloux B, Bozec E i sur. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens*. 2007;21:393–400.
9. Mettinger KL, Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke*. 1982;13:46–52.

10. Pannier-Moreau I, Grimbert P, Fiquet-Kempf B, Vuagnat A, Jeunemaitre X, Corvol P i sur. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 1997;15:1797-801.
11. Sang CN, Whelton PK, Hamper UM, Connolly M, Kadir S, White RI i sur. Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia. A case-control study. *Hypertension* 1989;14:472-479.
12. Luscher TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:931-952.
13. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A i sur. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:28.
14. Thevenet A, Latil JL, Albat B. Fibromuscular disease of the external iliac artery. *Ann Vasc Surg.* 1992;6(3):199-204.
15. Lin WW, McGee GS, Patterson BK i sur. Fibromuscular dysplasia of the brachial artery: a case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 1992;16(1):66-70.
16. Pate GE, Lowe R, Buller CE. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:138-145.
17. Camuglia A, Manins V, Taylor A, Hengel C. Case report and review: epicardial coronary artery fibromuscular dysplasia. *Heart Lung Circ.* 2009;18:151-154.
18. Alimi Y, Mercier C, Péllissier JF, Piquet P, Tournigand P. Fibromuscular Disease of the Renal Artery: A New Histopathologic Classification. *Ann Vasc Surg.* 1992;6(3):220-4.
19. Tanemoto M, Takase K, Yamada T, Satoh A, Abe T, Ito S. Dilation of renal artery stenosis after administration of losartan. *Hypertens Res.* 2007;30:999-1002.
20. Mazza A, Cuppini S, Zamboni S, Schiavon L, Zattoni L, Viale A i sur. Does treatment with olmesartan improve arterial stenoses due to fibromuscular dysplasia? *Hypertens Res.* 2009;32:927-929.

21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
22. 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 Intervent Radiol.* 2010;33:270–277.
23. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A i sur. Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije Hrvatskog društva za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga liječničkog zbora i Radne skupine za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva. *Cardiol Croat.* 2017;12(11-12):413-451.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–612.
25. 3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
26. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A i sur. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;7:2:28, Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain. II. Current concept of the disease. *Stroke.* 1982;13(1):53-58
27. Cragg AH, Smith TP, Thompson BH, Maroney TP, Stanson AW, Shaw GT i sur. Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: long-term clinical follow-up. *Radiology.* 1989;172(1):145-7.
28. Hendricks NJ, Matsumoto AH, Angle JF, Baheti A, Sabri SS, Park AW i sur. Is fibromuscular dysplasia underdiagnosed? A comparison of the prevalence of FMD seen in CORAL trial participants versus a single institution population of renal donor candidates. *Vasc Med.* 2014;19(5):363-7.

29. Heffelfinger MK, Holley K, Havrison E. Arterial fibromuscular dysplasia studied at autopsy. *Am J Clin Pathol.* 1970;54:274.
30. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):668-78.
31. Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M i sur. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32:1367–1378.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18.12.1995. godine u Sisku. Osnovnu školu i opću gimnaziju završila sam u Petrinji. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Demonstrator sam na katedri za Internu medicinu u sklopu predmeta „Klinička propedeutika“ u KBC-u Sestre milosrdnice. Govorim engleski i njemački, te trenutno učim danski jezik.