

Fibromuskulárna dysplázia

Doc. MUDr. Eva Szabóová, PhD.

Klinika angiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

Fibromuskulárna dysplázia je idiopatické, segmentálne ochorenie svalovej vrstvy artériovej steny vedúce k stenóze malých a stredných tepien. Diagnóza sa opiera o typický angiografický nález, podľa ktorého rozoznávame fokálny a multifokálny typ. Fenotyp zahŕňa okrem stenózy aj disekciu, aneurizmu a tortuozitu tepien. Vyskytuje sa hlavne u žien, najčastejšie postihuje renálne a cerebrovaskulárne artérie, ale fibromuskulárna dysplázia bola popisovaná na takmer všetkých artériách, aj koronárnych. Často je viacievne postihnutie. V článku sú analyzované hlavné symptómy, diagnostika, klasifikácia, diferenciálna diagnóza a aktuálny pohľad na manažment rôznych typov tohto ochorenia podľa aktuálneho konsenzu SVM/ESH o fibromuskulárnej dysplázii z roku 2019.

Kľúčové slová: fibromuskulárna dysplázia, fokálna, multifokálna stenóza

Fibromuscular dysplasia

Fibromuscular dysplasia is an idiopathic, segmental disease of the muscular layer of the arterial wall leading to stenosis of the small and medium arteries. The diagnosis is based on a typical angiographic finding, according to which we distinguish between focal and multifocal type. The phenotype includes not only stenosis but also dissection, aneurysm and tortuosity of the arteries. It occurs mainly in women, most often affecting the renal and cerebrovascular arteries, but fibromuscular dysplasia has been described in almost all arteries, including coronary arteries. It is often a multi-vascular disability. The article analyzes the main symptoms, diagnosis, classification, differential diagnosis and current view on the management of various types of this disease according to the current SVM/ESH consensus on fibromuscular dysplasia from 2019.

Key words: fibromuscular dysplasia, focal, multifocal stenosis

Vask. med., 2020,12(2):112-119

Úvod

Napriek tomu, že fibromuskulárna dysplázia (FMD) bola popísaná prvýkrát v roku 1938, o jej etiológii vieme stále pomerne málo a pri diferenciálnej diagnostike sa na toto ochorenie často nemyslí. Klasifikácia, ktorá vznikla v 60. – 70. rokoch, sa opierala o angiografický a histopatologický nález. Prvý americký aj európsky dokument o FMD sa datuje do roku 2014 (1, 2). Vedecký výskum, získané údaje z medzinárodných klinických štúdií a registrov si v krátkom čase vynútili revíziu týchto dokumentov so vznikom 1. medzinárodného konsenzu o FMD, ktorý prináša komplexný nový pohľad na etiológiu, klasifikáciu, diagnostiku a manažment rôznych typov FMD u dospelých jedincov (3).

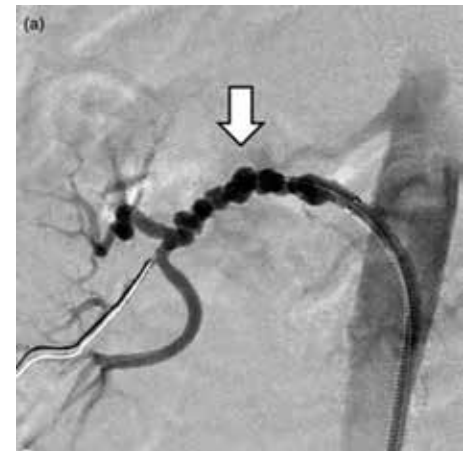
Definícia, klasifikácia, terminológia

FMD je idiopatické, segmentálne, neaterosklerotické ochorenie artérií postihujúce „svalovinu“ artérií stredného a malého kalibru vedúce k ich stenóze. Ochorenie je primárne stenotizujúce, lézie môžu byť hemodynamicky významné alebo nesignifikantné, resp. symptomatické či asymptomatické (3).

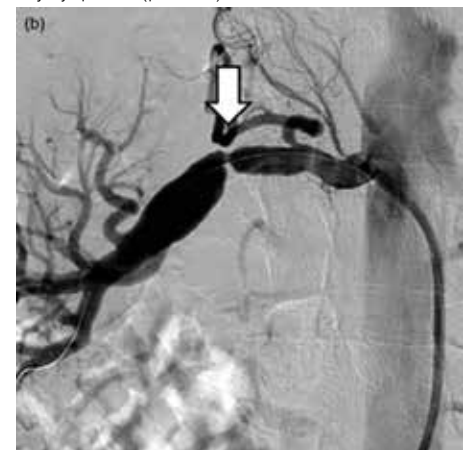
Nová klasifikácia a terminológia

Histopatologické delenie FMD sa pre prax neosvedčilo, preto klasifikácia FMD sa opiera v súčasnosti o angiografický nález, podľa čoho rozlišujeme fokálny a multifokálny typ FMD (obrázok 1, 2) (3). Kým fokálna stenóza môže postihovať ktorýkoľvek úsek tepny, pre multifokálny typ (striedanie sa stenotických lézií s poststenotickými dilatáciami v podobe „šnúry perál“) je typická lokalizácia v strednej, resp. distálnej časti tepny (3). FMD sa najčastejšie vyskytuje na renálnych a karotických artériách, ale „FMD lézie“ boli dokumentované takmer na všetkých artériách tela (4, 5). Okrem typických stenotických lézií sú pomerne časté aj tortuozity, disekcie a aneurizmy v rôznych artériových rievčiskách, vrátane koronárneho (6). „Tortuozita a. carotis interna v tvare S“ bola identifikovaná u 32 % pacientov s renálnou, karotickou, resp. vertebrálnou FMD (7). Recidivujúce spontánne disekcie koronárnych artérií (SCAD) boli častejšie u pacientov s vyšším indexom tortuozity koronárnych artérií (8). I keď tortuozity, disekcie a aneurizmy sú často asociované s FMD, na potvrdenie FMD sa vyžaduje arteriogra-

Obrázok 1. Multifokálny typ renálnej fibromuskulárnej dysplázie (podľa 3)



Obrázok 2. Fokálny typ renálnej fibromuskulárnej dysplázie (podľa 3)



fický nález aspoň jednej fokálnej alebo multifokálnej stenotickej lézie. Pri potvrdenej FMD aspoň v jednom artériovom riečisku súčasná prítomnosť disekcie/aneurizmy/tortuozity v ďalšom riečisku je považovaná za viacnásobné postihnutie FMD (3).

Etiopatogenéza

Rozvoj FMD je podmienený genetickými a environmentálnymi faktormi, etiopatogenéza však nie je dodnes jednoznačne vysvetlená. Ochorenie sa vyskytuje sporadicky aj familiárne.

Genetické faktory

Familiárny výskyt s predpokladanou autozomálne dominantnou dedičnosťou sa odhaduje u 1,9 – 7,3 % pacientov s FMD (5, 9). Celogenómové asociačné štúdie odhalili viaceré lokusy predisponujúce k FMD/SCAD. Napríklad jednoduchý nukleotidový polymorfizmus (rs9349379-A) na lokuse 6p24 génu PHACTR1 (Phosphatase and Actin Regulator-1) zvyšuje riziko FMD 1,4-násobne. Uvedený gén kóduje proteín regulujúci formovanie intracelulárnych mikrofilamentov v cytoskelete dermálnych fibroblastov, ale i expresiu endotelínu-1 v aorte (10). PHACTR1 FMD rs9349379-A alela je asociovaná tiež s cervikálnou disekciou, hypertenziou a migrenóznou cefaleou (11). Exómové sekvenovanie naznačilo asociáciu medzi multifokálnou FMD a niekoľkými génmi vrátane OBSCN, DYNC2H1 a RNF213, ale tieto zistenia musia byť ešte overené na väčších súboroch pacientov (12). I keď genetické analýzy sú nádejné, zatiaľ nie sú známe špecifické genetické testy aplikovateľné pre FMD. V prebiehajúcej klinicko-genetickej multicentrickej belgickej štúdii BEL-FMD sa celoexómové sekvenovanie DNA plánuje len u pacientov s familiárnou FMD, so skorým nástupom, resp. s ťažkým klinickým obrazom ochorenia (12).

Rizikové faktory životného prostredia

Fajčenie zvyšuje rozvoj FMD 2- až 4-násobne. I keď FMD sa môže vyskytovať aj u nefajčiarov, zdá sa, že fajčenie je asociované s agresívnejším priebehom ochorenia (13). Keďže FMD je oveľa častejšia u žien, ako možná príčina rozvoja FMD

sa uvádza aj vplyv ženských pohlavných hormónov, evidentná kauzalita sa však zatiaľ nedokázala. Okrem estrogénov môže zohrávať úlohu aj progesterón, keďže sa našla zvýšená expresia progesterónových receptorov v jadrách hladkých svalových buniek cievnej steny renálnej artérie postihnutej FMD (14). Nie je možné vylúčiť ani mechanické faktory, opakované mikrotraumatizácie, napínanie renálnej artérie, napr. pri nefroptóze. Mechanické príčiny sú zodpovedné zrejme za vznik FMD preferenčne v istých arteriálnych segmentoch, napr. častejšie v pravej než ľavej renálnej artérii, v strednom-distálnom priebehu a. carotis interna (ACI), tiež v a. iliaca externa (AIE) (15). U niektorých pacientov s multifokálnou FMD sa potvrdila zvýšená plazmatická hladina transformujúceho rastového faktora (TGF) β 1 a β 2 a vo viscerálnych artériách akumulácia lysofosfatidylcholínu (prozápalového a proapoptického lipidového mediátora), predisponujúceho k vzniku aneuriziem (16).

Epidemiológia

Presné údaje o prevalencii FMD nie sú známe. Vieme, že ochorenie prevažne postihuje bielu rasu (81,8 %) a ženy (80 – 90 %), muži s týmto ochorením majú závažnejší priebeh (4). V snahe získať čím viac údajov o výskyte, demografických a klinických charakteristikách, o rodinnej anamnéze, type, lokalizácii, komplikáciách, diagnostike a vaskulárnej intervencii tohto ochorenia vznikli medzinárodné registre FMD. Ako prvý vznikol americký register (r. 2009), v ktorom v súčasnosti evidujú vyše 2 000 pacientov v 13 klinických centrách z USA. V Európe sa prví pacienti s FMD začali zaraďovať do francúzskeho registra ARCADIA (r. 2010), ktorý tvoril základ na zjednotený európsky register so vznikom v roku 2015 v Belgicku. Európsky register v súčasnosti eviduje vyše 700 pacientov z 30 centier a 17 krajín, je prístupný aj pre mimoeurópske krajiny (zaradení sú pacienti napr. z Japonska, Číny, Argentíny, Tunisu). K európskemu registru sa pričlenila aj poľská ACRADIA-POL (3). Slovensko prispieva do registra prostredníctvom Kliniky angiológie UPIŠ LF a VÚSCH, a. s., v Košiciach. Niektoré vybrané klinické parametre FMD z európskej databázy ukazuje tabuľka 1 (3).

Tabuľka 1. Vybrané parametre asociované s FMD v EÚ registri (podľa 3)

Parameter	Počet / %
Počet pacientov v registri (10/2018)	675
Ženy (%)	83,3
Vek v čase diagnózy (r)	45,8 ± 15,8
Artérová hypertenzia (%)	73,7
Vek v čase diagnózy artériovej hypertenzie (r)	36,5 ± 14,8
STK/DTK pri zaradení (mmHg)	138/84
Počet antihypertenzív pri zaradení	2,4
CMP/TIA/subarachnoidálna hemorágia (%)	46/21/21
Rodinná anamnéza FMD + (%)	3
Fajčenie (%)	21
BMI (v kg/m ² ; priemer ±SD)	24,6 ± 4,9
Kreatinín (mg/dl) /GF (ml/min/1,73 m ²)(priemer ±SD)	0,9/ 91,2 ± 37,5
Multifokálna/fokálna FMD (%)	72/28
Viaccievna FMD (%)	31,2
2/3/4/5 – cieвне postihnutie (%)	21/8/2/0,2
Potvrdené postihnutie (%)	
Renálne/mezenteriálne/DK/HK	92/21/25/3
Cerebrovaskulárne/	59/48/18/6
Extrakraniálne/AV/Iné	5/23
Aorta/Koronárne artérie	
Aneurizma (%)	20
Disekcia (%)	21
Súčasná ateroskleróza (%)	21
Intervenčná liečba (%)	56

Vysvetlivky: FMD – fibromuskulárna dysplázia; EÚ – Európska únia; STK/DTK – systolický/diastolický tlak krvi; CMP – cievná mozgová príhoda; TIA – tranzitórny ischemický atak; BMI – body mass index; DK/HK – dolné/horné končatiny; AV – a. vertebralis

Lokalizácia FMD

Renovaskulárna FMD

Keďže renálna FMD môže prebiehať asymptomaticky a diagnostikuje sa nezriedka náhodne, presné údaje o jej prevalencii v bežnej populácii nie sú známe, odhaduje sa na 3 – 4 % (17) a incidencia podľa štúdie CORAL na 5,8 % (18). Renálne artérie sú postihnuté FMD najčastejšie, dokumentované sú u 75 % všetkých pacientov s FMD (5). Charakteristický klinický obraz renálnej FMD ukazuje tabuľka 2 (3). V bežnej klinickej praxi na možnú renálnu FMD upozorňuje nasledovný klinický scenár: žena stredného veku s pozitívnou rodinnou anamnézou FMD sa diferencuje pre možnú sekundárnu artériovú hypertenziu. Väčšinou sa v takýchto prípadoch potvrdí multifokálna FMD (5). Pre fokálnu FMD v porovnaní s multifokálnym typom je typický vznik hypertenzie závažnejšie-

Tabuľka 2. Klinická charakteristika renálnej FMD (podľa 3)

Artériová hypertenzia u žien vo veku do 30 rokov
Artériová hypertenzia 3. stupňa, akcelerovaná, malígna
Artériová hypertenzia rezistentná
Jednostranná malá oblička bez urologickej príčiny
Abdominálny šelest bez ATS ochorenia a RF ATS
Susp. disekcia renálnej tepny/infarkt obličky
Prítomnosť FMD aj v ďalšom artériovom riečisku
<i>Vysvetlivky: FMD – fibromuskulárna dysplázia; ATS – aterosklerotické; RF – rizikové faktory</i>

ho stupňa v mladšom veku (< 30 rokov) a s takmer rovnakým zastúpením aj mužského pohlavia (19).

Diagnostický postup: Podľa aktuálneho konsenzu je zobrazovacou diagnostickou metódou voľby CT angiografia (CTA) renálnych artérií, v prípade jej kontraindikácie, alternatívou je „contrast enhanced“ – MR angiografia (CE-MRA) (3). Výhodou CTA je lepšie priestorové rozlíšenie a lepšia vizualizácia malých kalcifikácií (diferenciácia aterosklerotických -ATS lézií). Ultrasonografia (USG) ako vstupný diagnostický test by sa mala používať len v centrách s dostatočnými skúsenosťami s touto metódou pri hodnotení FMD. USG kritériá na potvrdenie FMD zatiaľ nie sú jednoznačne stanovené. I keď digitálna subtrakčná angiografia (AG) je zlatým štandardom, jej indikácia sa môže zvažovať až v druhej línii, pri potvrdení FMD pomocou CTA/CE-MRA, resp. pri negatívnom CTA/CE-MRA náleze u pacientov s vysokým klinickým podozrením na toto ochorenie. AG je indikovaná len za predpokladu hemodynamicky závažnej lézie s nutnosťou endovaskulárnej intervencie. Vizualná kvantifikácia stenózy pomocou CTA/CE-MRA/AG v prípade multifokálnej FMD neposkytuje relevantnú informáciu o hemodynamickej závažnosti takejto lézie (niektoré stenózy hodnotené podľa štandardných CTA/MRA/AG kritérií ako závažné signifikantne nelimitujú prietok obličkami a sekréciu renínu). Preto na potvrdenie hemodynamicky závažnej stenózy (hlavne u multifokálnej FMD) sa počas selektívnej renoangiografie vyžaduje predintervenčné určenie pokojového transstenotického tlakového gradientu. Ten je vyjadrený pomerom medzi stredným tlakom distálneho segmentu renálnej artérie (Pd)

a aorty (Pa): (Pd/Pa). Hemodynamicky závažná stenóza je definovaná veľkosťou gradientu, dosahujúcou ≥ 10 % hodnoty stredného tlaku v aorte (resp. Pd/Pa < 0,9), a je indikáciou na endovaskulárnu liečbu (20). Stanovenie transstenotického tlakového gradientu sa vyžaduje aj po PTA, a to v prípade fokálnej aj multifokálnej lézie s cieľom hodnotenia úspešnosti intervencie. Pri kvantifikácii stenózy môžu byť nápomocné aj intravaskulárny ultrazvuk (IVUS), resp. optická koherentná tomografia (OCT) (3, 20). Renoangiografia i endovaskulárna intervencia pri FMD sa vykonávajú podľa štandardizovaného protokolu (3).

Cerebrovaskulárna FMD

Podľa najnovších klinických údajov výskyt cerebrovaskulárnej FMD je približne rovnaký ako renálnej FMD. Možnou manifestáciou cerebrovaskulárnej FMD je okrem fokálnej a dominujúcej multifokálnej stenózy aj disekcia (CeAD) či aneuryzma krčných tepien (karotickej, vertebrálnej) (5, 21, 22). Prevalencia FMD u jedincov s CeAD je 15 – 20 % (23). Vo francúzskom ARCADIA registri 12 % jedincov so symptomatickou cerebrovaskulárnou FMD má potvrdenú CeAD (5). Prognóza pacientov s cerebrovaskulárnou FMD je priaznivá, ochorenie má prevažne benígny priebeh, ojediniele však môže prekvapiť akútymi neurologickými komplikáciami. Príznaky sú často nešpecifické, 50 % jedincov popisuje migrenózu cefaleu, inokedy priebeh je celkom asymptomatický alebo, naopak, dramatický (5, 21). Typické symptómy cerebrovaskulárnej FMD vrátane disekcie cervikálnych artérií ukazuje tabuľka 3 (3), v ich prítomnosti by sa mala diferencovať FMD (5, 21).

Diagnostický postup: Zatiaľ nie je jednotný konsenzus, ktorá zobrazovacia metóda by mala byť prioritná. Karotická AG ostáva zlatým štandardom, v niektorých centrách však je nahradená ako iniciálna zobrazovacia metóda vyšetrením CTA/CE-MRA. AG by mala byť rezervovaná pre ťažké prípady, resp. pre tie, ktoré si vyžadujú endovaskulárne riešenie (1, 2, 3). Vo vaskulárnych centrách s bohatými skúsenosťami s USG diagnostikou môže byť duplexná USG metódou voľby. USG vyšetrenie má svoje limitácie: chý-

Tabuľka 3. Klinická charakteristika cerebrálnej FMD (podľa 3)

Hlavné príznaky
Silná /chronická migrenóza bolesť hlavy hlavne v prítomnosti iných sugestívnych znakov
Pulzatilný tinnitus
Šelest na krku (uhol mandibuly)
iCMP, TIA, amaurosis fugax
Suspektná disekcia cervikálnej artérie (unilaterálna bolesť hlavy/krku alebo fokálny neurologický nález: parciálny Hornerov syndróm - ipsilaterálna ptóza, mióza)
Pravdepodobné príznaky
Bolesť hlavy (nie migrenóza, nie chronická migréna)
Tinnitus (nie pulzatilný)
Závraty
<i>Vysvetlivky: FMD – fibromuskulárna dysplázia; iCMP – ischemická cievná mozgová príhoda; TIA – tranzitórny ischemický atak</i>

banie validovaných kritérií pre diagnózu cerebrovaskulárnej FMD; nedostatočná vizualizácia distálneho priebehu ACI/a. vertebralis a intrakraniálnych artérií. Medzi nešpecifické prejavy cervikálnej FMD v duplexnom USG patria: a) lokalizácia (nie proximálna – často v úrovni stavca C1-2), b) morfológia (ružencová podoba, tortuozita) a c) charakter lézie (nie ATS) ako i d) dôkaz stenózy (akcelerácia rýchlosti, turbulencia) (1, 2, 22). Duplexná sonografia má nezastupiteľné miesto vo follow-up pacientov.

Intrakraniálna (IC) aneuryzma môže byť prvou manifestáciou cerebrovaskulárnej FMD. U pacientov s potvrdenou FMD v inej lokalizácii je výskyt IC aneuryzmy signifikantne častejší ako v bežnej populácii (1, 2). V porovnaní s inými IC aneuryzmami, IC aneuryzma u FMD má vyššie riziko ruptúry: má väčší rozmer, nachádza sa dominantne v rizikovej zadnej cirkulácii a u väčšiny pacientov je mnohopočetná (24). Z týchto dôvodov každý pacient s FMD akejkoľvek inej lokalizácie by mal absolvovať aspoň 1-krát skrining na prítomnosť IC aneuryzmy pomocou CTA/MRA mozgu (3).

Ako atypická cerebrovaskulárna FMD (intimálna FMD) sa zvyčajne označuje endoluminálna membrána (diafragma) v oblasti karotického bulbu (menej často v oblasti a vertebralis): táto zriedkavá endoluminálna patológia (evidentná ako lineárny defekt na CTA), s vysokým rizikom embolickej ischemickej cievnnej mozgovej príhody (iCMP) postihuje zväčša černošskú/afrokaribskú populáciu.

Vzhľadom na to, že „karotická diafragma“ sa v niektorých histologických, anatomických a klinických črtách líši od klasickej FMD, viacerí autori ju nezaraďujú medzi FMD (3, 25).

FMD v inej lokalizácii

FMD sa môže vyskytnúť okrem typickej renálnej a cerebrovaskulárnej lokalizácie aj v iných arteriálnych riečiškách: viscerálnych, artériách dolných a horných končatín. Pri postihnutí uvedených oblastí väčšinou ide o viacievnu FMD (21).

Viscerálna FMD: postihuje truncus coeliacus, hepaticálnu, lienálnu artériu, hornú a dolnú mezenterickú tepnu. Vyskytuje sa približne u 17,5 % pacientov s FMD, pričom v AG náleze sú popisované hlavne disekcie a aneurizmy (5, 26). V klinickom obraze dominuje postprandiálna bolesť v abdominálnej alebo lumbálnej oblasti, prejavy mezenterickej ischémie, inokedy príznaky náhlej brušnej príhody a šokový stav. Viscerálna FMD však môže byť aj náhodným nálezom, resp. sa môže prezentovať len šelestom nad abdominálnou krajinou (3, 21).

FMD dolných končatín (DK): v oblasti DK sa FMD prezentuje typicky ako multifokálna FMD. Vyskytuje sa často bilaterálne na ilických artériách, ale FMD bola popisovaná prakticky na všetkých proximálnych arteriálnych segmentoch DK (5). Výskyt FMD v oblasti ilických artérií je udávaný okolo 14,7 % (5). Klinický obraz korešponduje so závažnosťou ischémie: môžu sa objavovať klaudikácie, kožné zmeny, ulcerácie až nekrózy akrálnych častí, ba aj atypické symptómy. Sú referencie aj o asymptomatickom priebehu s objektivizovaným šelestom nad femorálnou artériou (3, 5).

FMD horných končatín (HK): Vyskytuje sa u 15,9 % pacientov s FMD, často na oboch HK. Typicky je postihnutá brachiálna artéria, ale ani ostatné artérie HK nie sú výnimkou. Angiograficky nachádzame bežne multifokálny typ, ale aj na končatinových artériách môžu byť disekcie a aneurizmy (21). Symptómy môžu byť rôznorodé: od asymptomatického priebehu cez klaudikácie v ramene až po prejavy závažnej ischémie rúk/prstov (pokojová bolesť, diskolorácia, gangréna, „blue toe syndrome“), pozoro-

Tabuľka 4. Diferenciálna diagnóza FMD (podľa 3)

Multifokálna FMD	Fokálna FMD	Hereditárne ochorenia spojivového tkaniva spojené s aneurizmou a disekciou
Systémová artériová mediolýza	ateroskleróza	Loeys-Dietzov syndróm
Arteriálne spazmy	vaskulitída veľkých tepien (M. Takayasu, veľkobunková arteriitída)	Ehlers-Danlosov syndróm, typ IV (vaskulárny)
„Standing waves“	kompresívne syndrómy (napr. Dunbarov syndróm)	spontánna arteriálna disekcia
Artefakty	Williamsov, Alagilleov syndróm, neurofibromatóza typ I	
Vysvetlivky: FMD – fibromuskulárna dysplázia; TIA – tranzitórny ischemický atak		

rovali sa však aj parestézie či Raynaudov fenomén. Objektívne je zistiteľný šelest nad brachiálnou artériou, resp. tlakový rozdiel medzi končatinami (27).

Diagnostický postup: Keďže pre oblasť viscerálnych a končatinových artérií nie je preferovaná diagnostická modalita, duplexná USG sa stáva iniciálne racionálnou metódou voľby, hlavne v centrách s bohatými skúsenosťami s jej využitím. USG má dostatočnú senzitivitu v oblasti končatinových artérií, menej v oblasti panvových či viscerálnych artérií, kde sú senzitívnejšie CTA/MRA/AG. Aj tu však ostáva duplexná USG metódou 1. línie: detekciu stenózy/poststenotickej dilatácie môže identifikovať fokálnu/multifokálnu FMD. Stenóza tepny má typické znaky v dopplerovskej sonografii: intrastenotickú akceleráciu rýchlosti, rozšírenie spektrálnej krivky, poststenotickú turbulenciu, zmeny pulzatility proximálne a distálne (krivka tardus et parvus). Pomocné môžu byť „color power angio“ či „grayscale imaging“. Ak pri negatívnom, resp. nekonkluzívnom USG náleze pretrváva silné klinické podozrenie na FMD, odporúčané sú CTA, resp. CE-MRA. Zlatým štandardom v diagnostike FMD aj v týchto lokalizáciách je AG, i keď sa málokedy indikuje len z diagnostických dôvodov (21).

FMD ako systémové ochorenie

Evidencie z FMD registrov svedčia o vysokej prevalencii viacievnej FMD: vo francúzskom/európskom/americkom registri je to udávané nasledovne: > 60 % / > 30 % / > 50 % (1, 3, 5). Pravdepodobnosť výskytu cerebrovaskulárnej FMD je takmer dvojnásobná u pacientov s bilaterálnou renálnou FMD. Takmer 4-násobné je riziko výskytu renálnej FMD u pacientov s cerebrovasku-

lárnou FMD a hypertenziou (5). Viacerí autori si myslia, že FMD má systémový charakter. Je predpoklad, že ak sa dokáže FMD v jednom arteriálnom riečišku, nájdeme ju aj v inom. Z týchto dôvodov by sa malo upúšťať od diagnostického postupu „step by step“, podľa ktorého v minulosti pátranie po FMD v ďalších arteriálnych riečiškách bolo indikované len v prítomnosti klinických symptómov. Podľa aktuálnych odporúčaní každý pacient s FMD, bez ohľadu na iniciálne miesto postihnutia, by mal podstúpiť aspoň raz celotelové (od hlavy po panvu) vyšetrenie všetkých tepien, preferenčne pomocou CTA/CE-MRA, s cieľom identifikácie FMD v inej lokalizácii, resp. skríningu aneurizmiem a disekcií. V súčasnosti sa zobrazovanie koronárnych artérií (SCAD) pre možnú asociáciu s FMD neodporúča pri absencii príznakov (6, 21, 28).

Diferenciálna diagnóza

Je obširna, je potrebné odlišiť iné ochorenia postihujúce arteriálny systém s nálezom fokálnych/multifokálnych lézií, resp. aneurizmy, disekcie či tortuozity ako i artefakty zachytené počas zobrazovacích vyšetrení (tabuľka 4) (3).

Manažment FMD

Farmakologická liečba FMD

Nie sú známe prospektívne, placebo kontrolované klinické štúdie, ktoré by hodnotili efektívnosť medikamentózneho terapie, resp. porovnávali jednotlivé farmakologické liečebné postupy navzájom či konzervatívnu liečbu s intervenčnými metódami u pacientov s FMD.

Antitrombotická liečba: Podľa všeobecného konsenzu, ak nie sú kontraindikácie, antitrombotiká sú odporúčané (najčastejšie kyselina acetylsalicylová-

-ASA 75 – 100 mg/die) u symptomatických aj asymptomatických pacientov s FMD s cieľom prevencie trombotických a tromboembolických komplikácií. Pri indikácii je potrebné postupovať striktne individuálne a zvažovať riziko/benefit (21, 27). Antitrombotickú liečbu podporujú tieto stavy: predchádzajúca tromboembolická príhoda, disekcia, revaskularizácia, starší vek, súčasné ATS ochorenie a cerebrovaskulárna FMD. Antitrombotická liečba môže byť riziková u pacientov s anamnézou hemoragických komplikácií ako i prítomnosť veľkej IC aneurizmy pri FMD (21, 27).

Liečba artériovej hypertenzie (AH): Pre častý výskyt AH (primárnej, častejšie sekundárnej-renovaskulárnej) u pacientov s FMD, antihypertenzíva sú u nich často preskribované. Keďže nie sú špecifické odporúčania, manažment hypertenzie u pacientov s FMD sa riadi aktuálnymi odporúčaniami ESC a ACC z roku 2018 (29, 30). Snahou je dosiahnuť cieľové hodnoty krvného tlaku: < 140/90 mmHg. Kontrola hypertenzie je obzvlášť dôležitá u pacientov s potvrdenou aneurizmou akejkoľvek, hlavne však intracerebrálnej lokalizácie a tiež u pacientov s kardiovaskulárnymi (KV) rizikovými komorbiditami. I keď v prípade renovaskulárnej hypertenzie je možné podávať všetky skupiny antihypertenzív, preferované sú inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) a blokátory receptora AT1 pre angiotenzín II (ARB). U pacientov so SCAD sa dáva prednosť betablokátorom (BB). BB, kalciové blokátory (CaB) a ARB sú efektívne aj v profylaxii migrenóznych bolestí hlavy (3, 21, 31).

Statíny sú indikované pri FMD len v prípade prítomnej hyperlipidémie či ATS ochorenia (32).

Symptomatická liečba – manažment bolesti hlavy, tinnitu: takmer 3/4 pacientov s FMD popisuje silné a časté bolesti hlavy, ktoré významne zhoršujú kvalitu ich života, preto ich zmiernenie je plne indikované. Okrem migrény, ktorá môže byť prítomná aj pri FMD bez cerebrovaskulárneho postihnutia, však cefalea môže byť sprievodným príznakom akcelerovanej hypertenzie či CeAD (5, 21, 33). Liečba migrény patrí do rúk neurológov a zahrňuje úpravu životného štýlu, vyhýbanie sa rizikovým faktorom, prevenciu

a liečbu migrenóznych záchvatov. Nie sú špecifické odporúčania pre FMD, ale je nutné mať na zreteli, že vazokonstriktívna bežne používaná v liečbe migrény sú kontraindikované u pacientov s anamnézou CeAD a SCAD (33). U tretiny pacientov s cerebrovaskulárnou FMD je prítomný pulzatilný tinnitus, na liečbu ktorého, na rozdiel od nepulzatilného typu, nie sú jednoznačné odporúčania. Pacienti by mali byť edukovaní, niektorí dobre reagujú na terapiu zvukom či kognitívnu behaviorálnu terapiu, u niektorých sú indikované sedatíva. Liečbu by mal riadiť otorinolaryngológ či audiológ (34).

Životný štýl

Fajčenie: Od pacientov s FMD sa vyžaduje abstinencia od fajčenia. Je dokázané, že fajčiari s FMD majú častejší výskyt aneuriziem a sprievodných komplikácií v porovnaní s nefajčiarmi (13).

Exogénne ženské pohlavné hormóny: I keď sú isté obavy z exogénnej hormonálnej terapie, zatiaľ nie sú dostatočné dôkazy o škodlivosti či bezpečnosti týchto hormónov v asociácii s FMD, preto v súčasnosti ich užívanie u pacientov s FMD nie je kontraindikované (3).

Limitácie fyzickej aktivity: Pacienti s anamnézou CeAD by mali byť informovaní o možných rizikách niektorých fyzických aktivít: napr. chiropractickej manipulácii s krčnou chrbticou a jazde na horskej dráhe by sa títo jedinci mali vyhýbať, opatrní by mali byť pri rehabilitačných procedúrach využívajúcich extenziu a trakciu krčnej chrbtice, pri niektorých športových aktivitách, ako sú silový tréning, vzpieranie, bojové umenia atď. (35).

Intervenčná liečba

Intervenčná liečba renálnej FMD (fokálnej, multifokálnej)

Štandardný postup pri renoangiografii, ako i odporúčania pre revaskularizáciu renálnych tepien prináša aktuálny konsenzus o FMD (3, 20). Metódou voľby pri hemodynamicky významných léziách (Pd/Pa < 0,9; vid' vyššie) je angioplastika (PTA) samotná. Stent-PTA (bail-out) by sa mala rezervovať len pre prípady periprocedurálnych komplikácií (napr. závažná disekcia, ruptúra, pseudoaneurizma), resp. pre liečbu aneurizmy či

primárnej disekcie renálnej artérie (3). Chirurgické riešenie je odporúčané v prípade neúspešnej PTA, resp. komplexných FMD lézií (bifurkačná/vetvová FMD, neúspešná PTA). RePTA by mala byť zvažovaná rezervovane, bez ohrozenia, event. následnej chirurgickej intervencie, a to v prípade primárneho neúspechu PTA a rekurentnej stenózy (2, 36).

Intervenčná liečba cerebrovaskulárnej FMD (fokálnej, multifokálnej)

Karotická AG sa vykonáva rovnakým spôsobom ako u pacientov bez FMD. Vzhľadom na distálnejšiu lokalizáciu, charakter (nie ATS) a morfológiu lézií (multifokálny, tortuozita, disekcia, aneurizma) ich hemodynamická závažnosť sa nedá presne stanoviť, a hádam s výnimkou zriedkavej fokálnej FMD nie je možné sa riadiť kvantifikáciou stenóz aplikovanou pri ATS léziách v tejto lokalizácii (NASCET, ECST). Z týchto dôvodov si pacienti s cerebrovaskulárnou FMD vyžadujú odlišnú liečebnú stratégiu (aj intervenčnú) v porovnaní s pacientmi s ATS postihnutím. Aktuálny konsenzus neupravuje štandardný postup pri realizácii AG u pacientov s FMD ani nestanovuje špecifické AG kritériá hemodynamickej významnosti (hlavne pri multifokálnom type) ako v prípade renálnej FMD. Nie sú špecifické odporúčania na indikáciu endovaskulárnej liečby podľa stupňa a symptomatickosti stenóz (1, 2, 3, 7). Je však súhlasne s odporúčaniami ASA/ACCF/AHA z roku 2011 (3, 37) zdôrazňovaná endovaskulárna liečba v zriedkavých prípadoch retinálnej, resp. hemisferickej cerebrálnej ischemickej symptomatológie asociovanej s ipsilaterálnou závažnou FMD léziou vzniknutej napriek vyťaženej medikamentózne terapii (1, 2, 3, 37). Metódou voľby je PTA (37), ak PTA je neúspešná (> 30 % reziduálna stenóza, disekcia) je indikovaná implantácia stentu (22). Asymptomatickí pacienti bez ohľadu na stupeň stenózy nie sú indikovaní na intervenčné riešenie (37).

Manažment arteriálnej disekcie a aneurizmy u pacientov s FMD

Manažment disekcií a aneuriziem renálnych/viscerálnych/cervikálnych

tepien je personalizovaný a riadi sa podobnými princípmi ako u pacientov bez FMD. Väčšina pacientov sa lieči konzervatívne s pravidelnými kontrolami klinického stavu. Zjednodušené pravidlá manažmentu uvedených stavov uvádza tabuľka 5 (3).

Disekcia renálnej a viscerálnej artérie

Americké a francúzske registre dokumentujú > 40 % prevalenciu všetkých disekcií a/alebo aneuryziem asociovaných s FMD (5, 38). Výskyt disekcií/aneuryziem viscerálnych artérií pri FMD nie je známy (3). U 3,1 % pacientov sa FMD prezentuje disekciou renálnej artérie (21). Komplikáciou disekcií je trombóza tepny, vznik pseudoaneuryzmu alebo vzácne aj krvácanie. Klinický obraz disekcie renálnej/viscerálnej tepny môže byť asymptomatický alebo sa prejavuje distálnou tromboembolickou príhodou v zásobovanej oblasti (ischémia až infarkt obličky, sleziny atď.). Hlavne u mužov sa FMD môže manifestovať infarktom obličky, ktorého častou príčinou je práve disekcia renálnej tepny (4, 21). Nie je jednotný konsenzus v súvislosti s antitrombotickou/antikoagulačnou liečbou pri disekcií. V iníciaálnom štádiu je preferovaná niektorými autormi mono, resp. duálna antitrombotická (AT) liečba s následnou monoterapiou dlhodobo podľa klinického priebehu. V prípade distálnej tromboembolizácie je indikovaná antikoagulačná (AK) liečba 3 – 6 mesiacov, s pokračovaním AT monoterapiou dlhodobo (39, 40). Stenting distálnych vetiev, resp. okludovanej „infarktovej“ tepny nie je optimálnym riešením (3).

Aneuryzma renálnej a viscerálnej artérie

Kritériá na definíciu aneuryzmu u pacientov s multifokálnou FMD nie sú presne stanovené. Aneuryzmy aj v tejto lokalizácii môžu byť asymptomatické, väčšie znamenajú riziko distálnej embolizácie/ruptúry. Väčšina pacientov s malou aneuryzmou si vyžaduje len pravidelné sledovanie a vyťaženie medikamentóznou terapiou. Nie je konsenzus, pri akých rozmeroch aneuryzmy je indikované u týchto pacientov invazívne riešenie. Špecifický prístup sa vyžaduje

Tabuľka 5. Manažment disekcie aneuryzmy renálnej, viscerálnej a cerebrovaskulárnej FMD

Typ postihnutia	Liečba
Renálna/viscerálna disekcia	1. Konzervatívna: AT – SAT/DAT/OAK 3-6M+BMT; dlhodobo ďalej SAT+BMT + follow-up 2. Intervenčná (progresia disekcie/orgánová malperfúzia/sekundárna aneuryzma): stenting, coiling s/bez stentu al. OP (clipping)
Renálna/viscerálna aneuryzma	1. Aneuryzmy malé: AT + BMT dlhodobo + follow-up 2. Aneuryzmy > 2 cm: všeobecne OP, u FMD nie sú dáta 3. Aneuryzmy < 2 cm: u Ž s plánovanou GRAV zväžiť OP pre riziko ruptúry v GRAV
Cerebrovaskulárna disekcia	1. CeAD: AT + BMT dlhodobo+follow-up 2. iCMP/TIA pri CeAD bez indikácie na TL/MET: AT/OAK 3 – 6 M, dlhodobo ďalej AT + BMT+ follow-up 3. iCMP pri CeAD: IV TL alebo MET (! nie sú dáta) 4. iCMP pri CeAD+závažná stenóza/oklúzia: pred MET sa vyžaduje CAS 5. CeAD+perzistujúca cerebrovaskulárna ischémia napriek BMT: CAS
Intrakraniálna aneuryzma (IC)	1. Konzervatívna: AT + BMT dlhodobo + follow-up 2. Intervenčná: coiling s/bez stentu al. OP (clipping)

Vysvetlivky: AT – antitrombotiká; SAT – antitrombotiká v monoterapii; DAT – duálna antitrombotická terapia; OAK – orálne antikoagulanty; BMT – „best medical treatment“; OP – operácia; Ž – ženy; GRAV – gravidita; FMD – fibromuskulárna dysplázia; CeAD – cervikálna arteriálna disekcia; iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda; TIA – tranzitórny ischemický atak; IV TL – intravenózna trombolýza; MET – mechanická tromboektómia, CAS – karotický stenting; IC – intrakraniálna

u žien vo fertillnom veku, plánujúcich graviditu, ako i pri rizikách intervenčnej liečby (oklúzia tepny, riziko poškodenia parenchýmu) (3, 41).

Disekcia cervikálnej artérie

Pri absencii klinických štúdií sa postupuje podobne ako u pacientov bez FMD (3, 40, 42). Drvivá väčšina pacientov pri CeAD si nevyžaduje trombolýtickú/intervenčnú liečbu, u nich je indikovaná v prevencii rekurentnej cerebrálnej ischémie dlhodobá AT liečba. ASA/AHA odporúčania z roku 2018 odporúčajú liečbu AT alebo orálnymi antikoagulantami (OAK) prvých 3 – 6 mesiacov následne dlhodobo AT liečbu u pacientov s CeAD asociovanou s ischemickou cievnu mozgovou príhodou (iCMP)/tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) (40, 42). Tento postup môže byť aplikovaný aj pri FMD asociovanej s CeAD (3). Limitované dáta sú o bezpečnosti a účinnosti nových OAK u CeAD (43). Karotický stenting je obmedzený na stavy s perzistujúcou cerebrovaskulárnou ischémiou napriek optimálnej medikamentóznej liečbe (44).

Intrakraniálna aneuryzma

U pacientov s FMD je odporúčaný skrining pre prítomnosť IC aneuryzmy napriek tomu, že ich manažment je zatiaľ kontroverzný. Vo všeobecnej populácii je ročné riziko ruptúry IC aneuryzmy < 1 %, nie sú však dáta pri FMD. Manažment IC aneuryzmy pri FMD sa zhoduje s postup-

mi používanými vo všeobecnej populácii. Najdôležitejšie je správne a včas sa rozhodnúť pre profylaktickú intervenciu, ktorá sama osebe je riziková. Je nutné brať do úvahy rôzne faktory: očakávanú dĺžku života pacienta, riziká ruptúry a riziká preventívnych opatrení, psychickú traumatizáciu pacienta. Existujú rôzne skórovacie systémy (napr. UIATS, PHASES) na hodnotenie rizika ruptúry IC aneuryzmy. Tie posudzujú riziká súvisiace s aneuryzmou (počet, veľkosť, tvar, lokalizácia), resp. s pacientom (AH, fajčenie, alkoholizmus, anamnéza ruptúry, geografická oblasť). Vysoké riziko ruptúry majú IC aneuryzmy lokalizované v zadnej cirkulácii a väčšie ako 5 mm (3, 23, 45). Aneuryzmy bez rizika ruptúry sú konzervatívne liečené, pacienti sú sledovaní v pravidelných intervaloch, kontrola rizikových faktorov (hlavne fajčenia, AH) musí byť veľmi dôsledná. AT liečba nie je kontraindikovaná, štúdie z posledných rokov pripisujú skôr protektívny význam ASA (46, 47). Rizikové aneuryzmy sú indikované na intervenčné riešenie. Optimálna voľba chirurgická či endovaskulárna závisí od anatomických faktorov, preferencií pacienta a hlavne od posúdenia multidisciplinárneho tímu (3, 45, 46, 47).

Spontánna koronárna disekcia a koronárna FMD

SCAD je zriedkavá príčina akútneho myokardu infarktu (AMI), patrí teda

do kompetencie kardiológov. Postihuje predilekčne ženy, 10 % všetkých SCAD pripadá na obdobie gravidity, resp. puerperium. Až u štvrtiny žien vo veku do 50 rokov je príčinou AMI SCAD, z nich polovica vzniká v popôrodnom období (48, 49). SCAD nie je až tak zriedkavou príčinou AMI v popôrodnom období. Nie je dokázaný familiárny výskyt a príčina ochorenia nie je známa. Diagnóza sa opiera o nález koronarografie (kde okrem disekcie je častý nález tortuozity koronárnych artérií), resp. OCT (8). Vzhľadom na signifikantne horší efekt endovaskulárnej a chirurgickej intervencie na SCAD, v porovnaní s efektom na ATS postihnutie, sa dnes skôr preferuje konzervatívna liečba AMI pri SCAD, a to všade, kde je to možné (TIMI 3, neprítomnosť pretrvávajúcej ischémie). Disekcia sa zahojí v priebehu 3 – 6 mesiacov, ale sú popisované časté recidívy (48). Zatiaľ sú evidencie o optimálnej farmakoterapii limitované: zdôrazňuje sa dôsledná kontrola AH, z liekov sú preferované BB a ASA dlhodobu. Súčasný pohľad na manažment SCAD prináša dokument ESC z roku 2018 (50). Z angiologického hľadiska je dôležité, že prvá zmienka o výskyte akútneho koronárneho syndrómu v dôsledku SCAD u pacienta s renálnou FMD bola publikovaná len v roku 2005 (51). Pacienti so SCAD majú určité zvláštnosti: častý je u nich výskyt FMD (45 – 62,7 %); tí s vyšším indexom koronárnej tortuozity majú častejšie FMD; koexistencia SCAD a extrakoronárnej FMD je asociovaná s viaccievnou FMD, pričom extrakoronárna FMD je dominantne multifokálneho typu, s občasným výskytom iného arteriálneho fenotypu (disekcia, aneurizma, tortuozita) (8, 52). Na základe týchto pozorovaní sa odporúča u všetkých pacientov so SCAD aspoň jednorazovo celotelové (od hlavy po panvu) vyšetrenie všetkých tepien preferenčne pomocou CTA/CE-MRA s cieľom identifikácie FMD v inej lokalizácii (3). SCAD nie je časté u pacientov s FMD (2,7 %) (6), preto systematické vyhľadávanie koronárnej FMD u pacientov s FMD v prípade absencie anginy pectoris nie je v súčasnosti odporúčané (3). Je jednoznačná asociácia medzi SCAD a FMD. Mladší vek, ženské pohlavie, podobný arteriálny fenotyp pri SCAD môže svedčiť pre manifestáciu

FMD v koronárnom riečisku. Zatiaľ však jednoznačne patologicko-anatomické dôkazy chýbajú. Keďže SCAD môže byť aj z iných príčin ako FMD, bez potvrdenia FMD v extrakoronárnej lokalizácii treba predpokladať inú príčinu SCAD než FMD.

Follow-up pacientov s FMD

Renálna FMD po PTA

Jeden mesiac po PTA sa podáva duálna AT liečba, následne dlhodobu ASA 100 mg/die. Po PTA a v priebehu ďalšieho sledovania sa prehodnocuje antihypertenzná liečba, ktorá sa v bezprostrednom období po PTA niekedy prerušuje, resp. redukuje. 36 % pacientov po renálnej PTA má normálne hodnoty krvného tlaku (TK). Pravdepodobnosť normalizácie TK majú mladší pacienti, s kratším trvaním AH a s fokálnym typom FMD. 18 % pacientov si vyžaduje re-PTA (53). Po PTA by pacienti mali byť sledovaní USG vyšetrením, a to: jeden mesiac po PTA, v priebehu 2 rokov polročne 1-krát a v ďalšom 1-krát ročne (3).

Renálna FMD na konzervatívnej liečbe

Na sledovanie pacientov nie je špecifický algoritmus, postupuje sa individuálne. Aspoň 1-krát do roka by pacienti mali absolvovať klinické vyšetrenie, ktorého súčasťou má byť aj hodnotenie farmakoterapie, kontrola rizikových faktorov, najmä TK, vyšetrenie renálnych funkcií, minerálov a moču. Nie sú štandardné odporúčania na voľbu modality a frekvencie zobrazovacích vyšetrení, ktoré by sa mali realizovať podľa postihnutia, závažnosti a aktuálneho manažmentu FMD (3).

Sledovanie pacientov s ostatnými typmi FMD

Riadi sa vyššie uvedeným postupom v spolupráci so zainteresovanými odborníkmi. Špecifická oblasť je FMD u gravidných žien. Renálna FMD ich ohrozuje častejším výskytom preeklampsie, cerebrovaskulárna FMD zase peripartálnymi komplikáciami. Celé obdobie gravidity aj šestonedelie sú rizikové; pacientky musia byť edukované o hroziacich komplikáciách asociovaných s FMD, vyžadujú si častejšie kontroly

zdravotného stavu vrátane merania TK u svojich pôrodníkov, ako i u odborníka pre FMD. Pôrod by sa mal dôkladne plánovať, preferuje sa pôrod cisárskym rezom, resp. facilitácia 2. fázy prirodzeného pôrodu (3, 54).

Skríning FMD

Zatiaľ nie je odporúčané genetické testovanie asymptomatických príbuzných pacientov s FMD. U prvostupňových príbuzných je odporúčané fyzikálne vyšetrenie. Ak na základe klinických príznakov je u nich podozrenie na FMD, sú indikované zobrazovacie vyšetrovacie metódy artériového riečiska s predpokladaným postihnutím (2, 3).

Záver

FMD je ochorenie s neznámou etiopatogenezou. Klinický obraz môže byť asymptomatický, inokedy dramatický. Najčastejšia lokalizácia je renálna a cervikálna. Diagnostickou metódou voľby je CTA. Liečba je väčšinou konzervatívna, ak je odporúčaná endovaskulárna, primárne sa indikuje PTA. Pre možné viaccievne postihnutie je nutné vyšetriť okrem iniciálnej lokalizácie aj iné artériové riečiská. Centrálné registre FMD v súčasnosti predstavujú obrovskú klinickú databázu, ktoré slúžia na rozvoj vedeckého výskumu v tejto oblasti.

Literatúra

- Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048-1078.
- Persu A, Giavarini A, Touze E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2014;32:1367-1378.
- Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. on behalf of the Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the ESH and the SVM.: First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension*. 2019; 37:229-252.
- Kim ESH, Olin JW, Froehlich JB, et al. 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.
- Plouin PF, Bague JP, Thony F, et al. 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.
- Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:176-185.
- Sethi SS, Lau JF, Godbold J, et al. The Scurv: a novel morphological finding in the internal carotid artery in patients with fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2014;19:356-362.

8. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:656-662.
9. Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, et al. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens.* 2007;21:393-400.
10. Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, et al. PHACTR1 is a genetic susceptibility locus for fibromuscular dysplasia supporting its complex genetic pattern of inheritance. *PLoS Genet.* 2016;12:e1006367.
11. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet.* 2015;47:78-83.
12. Kiando SR, Plouin PF, Barlassina MC, et al. Exome sequencing in seven families and gene-based association studies support genetic heterogeneity and suggest possible candidates for fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2015;33:1802-10.
13. O'Connor S, Gornik HL, Froehlich JB, et al. Smoking and adverse outcomes in fibromuscular dysplasia: U.S. Registry report. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1750-1751.
14. Silhol F, Sarlon-Bartoli G, Daniel L, et al. Intracellular expression of progesterone receptors in smooth muscle cells of renovascular fibromuscular dysplasia: a pilot study. *Ann Vasc Surg* 2015;29:830-835.
15. Kaufman JJ, Maxwell MH. Upright aortography in the study of nephroptosis, stenotic lesions of the renal artery, and hypertension. *Surgery.* 1963;53:736-742.
16. Shimabukuro M. A new plausible link between lysophosphatidylcholine, TGF- β , and fibromuscular dysplasia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:665-667.
17. Shivapour DM, Erwin P, Kim E. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: a review of the literature. *Vasc Med.* 2016;21:376-381.
18. Hendricks NJ, Matsumoto AH, Angle JF, et al. 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;19:363-367.
19. Savard S, Steichen O, Azarine A, et al. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation.* 2012;126:3062-3069.
20. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1851-1855.
21. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for fibromuscular dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation.* 2012;125:3182-3190.
22. Łukasz MT, Damian RM, Dzierwa K et al. Invasive treatment for carotid fibromuscular dysplasia. *Postep Kardiol Inter.* 2015;11(40):119-125.
23. Bejot Y, Aboa-Eboule C, Debette S, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke.* 2014;45:37-41.
24. Lather HD, Gornik HL, Olin JW, et al. Prevalence of intracranial aneurysm in women with fibromuscular dysplasia: a report from the US Registry for fibromuscular dysplasia. *JAMA Neurol.* 2017;74:1081-1087.
25. Haussen DC, Grossberg JA, Bousslama M, et al. Carotid web (intimal fibromuscular dysplasia) has high stroke recurrence risk and is amenable to stenting. *Stroke.* 2017;48:3134-3137.
26. Moore EK, Gu X, Olin JW, et al. Registry findings of fibromuscular dysplasia of the mesenteric arteries. *Vascular medicine.* London, England: Sage Publications Ltd; 2014.
27. Nguyen N, Sharma A, West JK, et al. Presentation, clinical features, and results of intervention in upper extremity fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2017;66:554-563.
28. Bolen MA, Brinza E, Renapurkar RD, et al. Screening CT angiography of the aorta, visceral branch vessels, and pelvic arteries in fibromuscular dysplasia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:554-561.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953-2041.
30. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.
31. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1148-1158.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
33. O'Connor SC, Poria N, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: an update for the headache clinician. *Headache.* 2015;55:748-755.
34. Sismanis A. Pulsatile tinnitus: contemporary assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19:348-357.
35. Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke.* 2001;32:1054-1060.
36. Lacombe M, Ricco JB. Surgical revascularization of renal artery after complicated or failed percutaneous transluminal renal angioplasty. *J Vasc Surg.* 2006;44:537-544.
37. Brott TJ, Halperin JL, Abbara S, et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Circulation.* 2011;124(4):489-532.
38. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:176-185.
39. Cavalcante RN, Motta-Leal-Filho JM, De Fina B, et al. Systematic literature review on evaluation and management of isolated spontaneous celiac trunk dissection. *Ann Vasc Surg.* 2016;34:274-279.
40. Markus HS, Hayter E, Levi C, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:361-367.
41. Corey MR, Ergul EA, Cambria RP, et al. The natural history of splanchnic artery aneurysms and outcomes after operative intervention. *J Vasc Surg.* 2016;63:949-957.
42. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46-e110.
43. Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:247-253.
44. Schirmer CM, Atalay B, Malek AM. Endovascular recanalization of symptomatic flow-limiting cervical carotid dissection in an isolated hemisphere. *Neurosurg Focus.* 2011;30:E16.
45. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:699-713.
46. Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology.* 2015;85:881-889.
47. Hackenberg KAM, Hänggi D, Etminan N. Unruptured Intracranial Aneurysms Contemporary Data and Management. *Stroke.* 2018;49:2268-2275.
48. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:777-786.
49. Rashid HNZ, Wong DTL, Wijesekera H, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome – a single-centre Australian experience. *Int J Cardiol.* 2016;202:336-338.
50. Adlam D, Alfonso F, Maas A, et al. ESC, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018;39:3353-3368.
51. Pate GE, Lowe R, Buller CE. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:138-145.
52. Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, et al. Prevalence of extracoronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 2015;115:1672-1677.
53. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010;56:525-532.
54. Berra E, Dominiczak AF, Touyz RM, et al. Management of a pregnant woman with fibromuscular dysplasia. *Hypertension.* 2018;71:540-547.

Doc. MUDr. Eva Szabóová, PhD.

Klinika angiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s.
Ondavská 8, 040 11 Košice
eva.szaboova@upjs.sk