

Dapagliflozin v léčbě IgA nefropatie u pediatrického pacienta

Markéta Ručková^{1,2}, Petra Matalová³

¹Dětské lékařství, Městská nemocnice Ostrava

²Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

³Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

IgA nefropatie je nejčastější primární chronická glomerulonefritida u dětí i dospělých. Projevuje se hematurií a proteinurií. Vzhledem k tomu, že u zhruba poloviny pacientů dospěje po 20 letech k selhání ledvin, je prognóza závažná. U dospělých se v posledních letech objevují nové léčebné možnosti – SGLT2 inhibitory, antagonisté endotelinových receptorů a budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu. Tyto léky zatím nejsou schváleny k použití u dětí s IgA nefropatií, ale SGLT inhibitory jsou schváleny u dětí s diabetem mellitem 2. typu (T2DM) nad 10 let. Popisujeme případ chlapce s IgA nefropatií a nedostatečnou léčebnou odpovědí na kortikoidy, u kterého léčba dapagliflozinem pozitivně ovlivnila proteinurii a snad v dlouhodobém horizontu zlepší i jeho prognózu.

Klíčová slova: IgA nefropatie, dapagliflozin, prednison, renální biopsie.

Dapagliflozin in the treatment of IgA nephropathy in a paediatric patient

IgA nephropathy is the most common primary chronic glomerulonephritis in children and adults. It manifests itself as haematuria and proteinuria. Given that approximately half of patients develop kidney failure after 20 years, the prognosis is serious. In recent years, new treatment options have emerged for adults, including SGLT2 inhibitors, endothelin receptor antagonists, and targeted-release budesonide. These drugs are not yet approved for use in children with IgA nephropathy, but SGLT2 inhibitors are approved for children with diabetes mellitus type 2 (T2DM) over the age of 10. We describe the case of a boy with IgA nephropathy and an inadequate response to corticosteroids, in whom treatment with dapagliflozin had a positive effect on proteinuria and may improve his prognosis in the long term.

Key words: IgA nephropathy, dapagliflozin, prednisone, renal biopsy.

Úvod

IgA nefropatie je nejčastější chronická glomerulonefritida (GN) u dětí i dospělých (1). V patofyziologii onemocnění jsou klíčové IgA imunoglobuliny, které souvisí se slizniční imunitou. Proto ke zhoršení hematurie a proteinurie dochází při infekcích horních cest dýchacích. Souhrou genetických faktorů a vlivem zevního prostředí se tvoří galaktóza-deficitní imunoglobulin A1 (Gd-IgA1) a protilátky proti němu, které vytvářejí imunokomplexy,

ukládají se v mezangiu glomerulů, aktivují komplementový systém, vedou k chronickému zánětu, mezangiální proliferaci, glomeruloskleróze a poklesu glomerulární filtrace (2).

IgA nefropatie se typicky projevuje mikroskopickou hematurií, která v úvodu akutních respiračních infekcí přechází až v makroskopickou hematurii a doprovází ji různě velká proteinurie. Může se vyskytovat spolu s vaskulitidou (dříve nazývaná Hennoch-Schönleinova purpura), výjimečně může být spojena i s nefrotic-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Dedikace: IGA_LF_2025_009.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(4):241-244

<https://doi.org/10.36290/far.2025.043>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 14. 7. 2025

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

petra.matalova@fnol.cz

kým syndromem (otoky, hypalbuminemie, dyslipidemie, masivní proteinurie) a ojediněle může probíhat i jako rychle progredující glomerulonefritida s rapidním poklesem glomerulární filtrace (3). Renální biopsii provádíme při vzestupu proteinurie do nefrotických hodnot (tj. nad 1 g/24 h), vzestupu kreatininu či opakovaných atakách makroskopické hematurie. K hodnocení histologického nálezu se užívá Oxfordská klasifikace MEST-C (4) (Tab. 1). Imunofluorescenční vyšetření zhodnotí depozita IgA a event. dalších imunoglobulinů (IgG až v 50–70 % případů), IgM či složek komplementu – nejčastěji C3 (až v 70 % biopsií).

V terapii se řídíme zejména kvantitou proteinurie. U dětí zahajujeme léčbu při proteinurii nad 0,5 g/24 h. Prvním krokem jsou ACE inhibitory, které působí renoprotektivně, antiproteinuricky a antihypertenzivně. Při proteinurii nad 1 g/24 h se u dětí užívají léčebně systémové kortikoidy – prednison p.o. či methylprednisolon intravenózně v pulzech. U IgA nefropatie s vaskulitidou se doporučuje podávání cyklofosfamidů (5). Při nedostatečném efektu kortikoidů se doporučují další imunosupresiva jako kalcineurinové inhibitory či mykofenolát mofetil. V léčbě dospělých pacientů se užívají v posledních letech s dobrým efektem na proteinurii i renální funkci inhibitory sodíkovo-glukózového transportéru 2 (SGLT2 inhibitory – dapagliflozin) a antagonisté endotelinových receptorů (sparsentan) a dále budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu (TRF budesonid) (2).

Popis případu

13letý chlapec byl vyšetřen v dětské nefrologické ambulanci z důvodu mikroskopické hematurie a malé proteinurie zachycené při kontrolním vyšetření moči po akutní tonzilitidě. Rodiče chlapce se s ničím neléčí, jen matčin bratr je sledován pro mikroskopickou hematurii s dobrou renální funkcí.

Předchorobí bylo u chlapce bez pozoruhodností, dosud nebyl sledován v žádné odborné ambulanci a neužíval trvale žádné léky. Pouze trpěl častějšími respiračními infekty, zejména tonzilitidami.

Chlapec byl obézní (hmotnost 79 kg, výška 170 cm, BMI 27,3 – tj. nad 97. percentilem vztaheným k věku pacienta). Další fyzikální nálezy byly v normě.

Tab. 1. Oxfordská klasifikace IgA nefropatie – upraveno podle (4)

Definice patologických lézí užívaných v klasifikaci IgA nefropatie		
Typ poškození	Definice	Skóre
Mesangiální hypercelularita	< 4 mesangiální buňky/plochu mesangia = 0	M0 ≤ 0,5
	4–5 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 1	M1 > 0,5
	6–7 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 2	-
	≥ 8 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 3	-
	(Skóre se kalkuluje jako průměrné skóre ze všech glomerulů)	
Segmentální glomeruloskleróza	Jákoli počet glomerulů postižených segmentální sklerotizací či přítomnost adheze	S0 – nepřítomna S1 – přítomna
Endokapilární hypercelularita	Zvýšený počet buněk v glomerulárním kapilárním lumen způsobující jeho zúžení	E0 – nepřítomna E1 – přítomna
Tubulární atrofie/intersticiální fibróza	% kůry postižené tubulární atrofií nebo intersticiální fibrózou	T0 – 0–25 %
		T1 – 26–50 %
		T2 – > 50 %

Tab. 2. Diferenciální diagnostika hematurie u dětí – upraveno podle (8)

Prerenální hematurie	Krvácivé stavy	1. koagulační poruchy (např. hemofilie)
		2. trombocytopenie
		3. polékové (např. vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové, warfarinu)
Renální hematurie	Glomerulární hematurie	1. dědičné nefropatie ■ Alportův syndrom ■ benigní familiární hematurie ■ familiární glomerulonefritidy
		2. získané nefropatie ■ akutní postinfekční glomerulonefritida ■ IgA nefropatie ■ fokálně segmentální glomeruloskleróza ■ membranoproliferativní glomerulonefritida ■ glomerulonefritida při systémových onemocněních (např. SLE)
	Neglomerulární hematurie	■ pyelonefritida, tumory ledvin, nefrolitiáza, cystické onemocnění ledvin
Postrenální hematurie		■ urolitiáza ■ hemoragická cystitida ■ úrazy močových cest

Tab. 3. Vyšetřovací postup u dítěte s hematurií – upraveno podle (8)

Vyšetření		Možná příčina hematurie
Anamnéza	Rodinná	■ vrozená onemocnění (např. Alportův sy)
	Farmakologická	■ poléková (např. po warfarinu)
	Nynější onemocnění	■ IMC, urolitiáza
Fyzikální vyšetření	Hypertenze, otoky	■ nefritický syndrom (akutní GN)
Laboratorní vyšetření Moč	■ vyšetření moči rodičů ■ morfologie erytrocytů ■ kultivace moči ■ proteinurie + kvalitativně ■ kamenotvorné látky (vápník, oxaláty, uráty)	■ familiární hematurie ■ glomerulární X neglomerulární hematurie ■ IMC ■ glomerulonefritidy ■ nefrolitiáza
	■ biochemie (urea, kreatinin, kyselina močová) ■ složky komplementu: $\downarrow$ C3, $\downarrow$ C4 ■ imunologie – ASLO ■ autoprotilátky (ANA, anti-ds DNA, ENA, ANCA, aGBM)	■ stupeň CKD ■ C3 glomerulopatie, akutní GN ■ lupusová nefritida ■ akutní poststreptokoková GN ■ lupusová nefritida, a-GBM rychle progredující GN
Zobrazovací vyšetření	■ ultrazvukové vyšetření	■ cysty, nefrolitiáza
Genetické vyšetření		■ dědičné onemocnění ledvin (Alportův syndrom, polycystózy)
Biopsické vyšetření	■ zhodnocení histologického obrazu, imunofluorescence, imunohistochemie, elektronový mikroskop	■ glomerulopatie

U chlapce jsme zahájili došetření hematurie. Diferenciální diagnostika hematurie u dětí je poměrně široká (Tab. 2). V moči jsme verifikovali střední hematurii (při vyšetření průtokovou cytometrií 349 erytrocytů, chemicky krev silně pozitivní (++++) a malou proteinurii – ACR (poměr albumin ku kreatininu) 18 mg/mmol, PCR (poměr celkové bílkoviny ku kreatininu) 44 mg/mmol. Hematurie a malá proteinurie tvořila obraz nefritického syndromu. Při vyšetření jsme postupovali dle doporučení (Tab. 3). Sterilní bakteriurie vyloučila infekci močových cest. Ultrazvukové vyšetření urotraktu ukázalo normální ledviny bez litiázy, cyst či jiných ložiskových změn. V moči byl normální odpad oxalátů, kalcia, urátů, citrátů i magnesia, nebyly zachyceny žádné krystaly, vyloučili jsme krystalurii, nefrolitiázu jako příčinu hematurie. Celková proteinurie za 24 h byla 0,48 g. Dle elektroforézy se jednalo o selektivní proteinurii. Doplnili jsme krevní odběry – krevní obraz, vyšetření koagulačních parametrů, podrobné biochemické vyšetření se zaměřením na renální parametry, parametry kostního metabolismu, funkci štítné žlázy a rozšířené imunologické vyšetření spojené zejména s rozbořem složek komplementu (C3, C4, cirkulující imunokomplexy, IgA, IgM, IgG, ANCA, aDS DNA, ACLA, ENA/ANA, aGBM), všechny zjištěné hodnoty byly v normálním rozmezí. Normální hladina C3 složky komplementu vyloučila akutní postinfekční glomerulonefritidu. Vzhledem k tomu, že proteinurie negativně ovlivňuje funkci ledvin a celkovou prognózu a také proto, že na ABPM (24h monitorování TK) byla zjištěna izolovaná noční systolická hypertenze, zahájili jsme podávání ACE-inhibitoru ramiprilu. Ramipril jsme volili pro jeho nefroprotektivní a antiproteinurický efekt a jeho dávku jsme postupně titrovali do maximální dávky 10 mg/den. Chlapci a jeho rodičům jsme dále doporučili dostatečný pitný režim, omezit sůl ve stravě, redukovat hmotnost, snažit se předcházet infekcím a také sanovat chrup. Hematurie perzistovala, proteinurie se snížila, ale nevymizela zcela, ACR kolísá kolem 10 mg/mmol.

V dalším sledování jsme pozorovali akcentaci hematurie i proteinurie krátce před a při akutních respiračních infekcích, tedy synfaryngicky, což nás vedlo k podezření na IgA nefropatii. Po 2 letech sledování stoupla

proteinurie při akutní tonzilitidě až do nefrotického rozmezí. Následně bohužel proteinurie 1,5 g/den přetrvávala i po odeznění infektu. Terapie ACE-inhibitorem již byla bez dalšího efektu. Vzhledem k nutnosti zpřesnění diagnózy a eskalaci terapie jsme přistoupili k provedení renální biopsie. V biopsii bylo zastiženo 34 glomerulů, jeden glomerulus byl kompletně sklerotický, tři segmentálně sklerotické a některé glomeruly byly zvětšené při hyperfiltraci. Ve 3 glomerulech byla popsána segmentálně velmi mírně zvýšená mezangiální buněčnost. Při imunofluorescenci převažovala pozitivita IgA a C3 složky komplementu. Histologická diagnóza potvrdila naše podezření, jednalo se o IgA nefropatii dle Oxfordské klasifikace používané k hodnocení biopsických nálezů u IgA nefropatie M0E0S1T0-C0 (M-mezangiální proliferace, E-endokapilární proliferace, S-sklerotizace, T-tubulární změny, C-srpký). Při imunohistochemickém vyšetření se projevila depozita C4d difúzně globálně i segmentálně mezangiálně. Jedná se o známku poruchy komplementu a představuje negativní prognostický faktor. Prognóza pacienta bez léčby nebyla dle kalkulátoru (6) prognózy International Pediatric Prediction Tool at Biopsy příliš příznivá, chlapec měl 17% riziko minimálně 30% poklesu eGFR do 5 let od biopsie, tedy ve věku 21 let. Kalkulátor zohlednil proteinurii, krevní tlak, histologický nálezu a léčbu v okamžiku biopsie.

Započali jsme léčbu kortikoidy, v úvodu jsme chlapci podali 3 pulzy methylprednisolonu à 500 mg obden, po kterých klesla proteinurie z ACR 68 na 48 mg/mmol, po kortikoidních pulzech jsme pokračovali perorálním prednisonem v úvodní dávce 60 mg denně (1 mg/kg/den, max. dávka 60 mg/den), měli jsme v plánu podávat prednison 2 měsíce v plné dávce a následně během 4 měsíců postupně snižovat dávku a vysadit. Bohužel i po 2 měsících kortikoidní léčby doplněné o léčbu hypertenze (ramipril 10 mg/den, amlodipin 10 mg/den, hydrochlorothiazid 25 mg/den) dosahovala proteinurie nefrotických hodnot (1,34 g/den). Vzhledem k nedostatečnému efektu kortikoidů a také jejich nežádoucím účinkům (zejména zhoršení hypertenze a nárůst hmotnosti až ke 117 kg, při výšce 187 cm, tj. BMI 33,4), jsme zvažovali úpravu terapie. U dospělých pacientů se v léčbě

IgA nefropatie s úspěchem využívají inhibitory sodíkovo-glukózového transportéru 2 (SGLT2 inhibitory), sparsentan (duální antagonist receptoru endotelinu a receptoru angiotenzinu II) a budesonid. SGLT2 inhibitory snižují tlak v glomerulu, a tedy snižují hyperfiltraci, jejíž známky byly popsány v biopsii našeho pacienta. I dle doporučení KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcome) je možné léčbu adolescentních pacientů řídit jako u dospělých, požádali jsme o schválení podání dapagliflozinu u našeho tehdy již 16letého pacienta. U pediatrických pacientů je dapagliflozin schválen jen u dětí nad 10 let s diabetem mellitem 2. typu (7). Již po asi měsíčním podávání dapagliflozinu v dávce 10 mg/den došlo k výraznému poklesu proteinurie, ACR se pohyboval kolem 15 mg/mmol a renální funkce byly v normě. Chlapec léčbu, která nejspíše bude dlouhodobá, dobře toleruje, nemá aktuálně žádné nežádoucí účinky (např. infekce močových cest, polyurie), pozorujeme jen arteficiální glykosurii bez sklonu k hypoglykemií.

Diskuze a závěr

Dapagliflozin je perorální antidiabetikum ze skupiny inhibitorů SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2). Jeho mechanismem účinku je blokáda SGLT2 transportérů v proximálním tubulu ledvin, čímž snižuje zpětnou resorpci glukózy a zvyšuje její vylučování močí. Je indikován u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (samostatně nebo v kombinaci), s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Mezi jeho hlavní benefity patří snížení glykemie (bez rizika hypoglykemie), redukce tělesné hmotnosti a kardiovaskulární a renoprotektivní účinky. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří genitální a močové infekce, riziko dehydratace a hypotenze, vzácně euglykemická ketoacidóza.

Dapagliflozin příznivě ovlivňuje proteinurii u IgA nefropatie, působí renoprotektivně a snižuje kardiovaskulární riziko, které je u pacientů s CKD zvýšené. Oproti imunosupresivům a kortikoidům má příznivější spektrum nežádoucích účinků.

Předložená kazuistika poukazuje na obtížnou léčbu IgA nefropatie u pediatrického pacienta, u kterého standardní terapie ACE-inhibitory a kortikoidy nevedla k dostatečné

kontrole proteinurie. Úspěšné nasazení dapagliflozinu vedlo k výraznému poklesu proteinurie, stabilizaci renálních funkcí a celkovému zlepšení klinického stavu pacienta.

Tento případ naznačuje, že by dapagliflozin mohl představovat slibnou a účinnou alternativu v léčbě IgA nefropatie i u dospívajících, a to zejména u pacientů, u nichž selhala standardní terapie. Úspěšné použití dapagliflozinu v pediatrické populaci zároveň otevírá diskuzi o možnosti rozšířit jeho použití i na děti s chronickým onemocněním ledvin, a to při pečlivém sledování bezpečnostního profilu.

Ačkoliv jsou k definitivnímu zhodnocení role dapagliflozinu v terapii IgA nefropatie u dětí potřeba rozsáhlejší klinické studie, tento případ naznačuje, že SGLT2 inhibitory mají potenciál zlepšit renální prognózu, oddálit progresi renální insuficience a celkově přispět ke zlepšení kvality života pacientů.

Ačkoliv jsou k definitivnímu zhodnocení role dapagliflozinu v terapii IgA nefropatie u dětí potřeba rozsáhlejší klinické studie, tento případ naznačuje, že SGLT2 inhibitory mají potenciál zlepšit renální prognózu, oddálit progresi renální insuficience a celkově přispět ke zlepšení kvality života pacientů.

LITERATURA

1. Coppo R, Amore A. IgA nephropathy. In: Geary D, Schaefer F, editors. Pediatric Kidney Disease. Springer; 2016. p. 515-527.
2. Maixnerová D. Budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu v léčbě IgA nefropatie [Internet]. Lékařství viny; 2024 [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.lekarvinohrady.cz/publikace/>.
3. Vondrák K, Skálová S, Šuláková T, et al. Glomerulopatie. In: Janda J, Seeman T, editors. Dětská nefrologie. Grada; 2021. p. 287-335.
4. Ryšavá R. Oxfordská klasifikace – krok ke sjednocení diagnostiky a zlepšení odhadu prognózy IgA nefropatie. Postgrad Nefrol. 2009;7(5):71-72.
5. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the management of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and immunoglobulin A vasculitis (IgAV) [Internet]. KDIGO; 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2024-IgAN-IgAV-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>.
6. The international IgA nephropathy (IgAN) prediction tool [Internet]. MDCalc; [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10533/international-iga-nephropathy-prediction-tool>.
7. Gross O, Haffner D, Schaefer F, et al. SGLT2 inhibitors: approved for adults and cats but not for children with CKD. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(6):907-909.
8. Janda J, Dušek J, Seeman T. Vyšetření moči. In: Seeman T, Janda J, editors. Dětská nefrologie. Grada; 2021;41-57.