

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 rozbořením 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 infektům 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 infektech, 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-inhibitorom 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 nález 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