

The relationship between thiopurine methyltransferase(TPMT) genotype and the adverse effects in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine in Korea

Seung-II Oh✉, Dae-Yeon Cho*, Chang-won Kang**, Hye-Soon Lee, Wan-Sik Uhm, Tae-Hwan Kim, Jae-Bum Jun, Dae-Hyun Yoo, Sang-Cheol Bae

*The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University, Seoul, Korea *LabGenomics Co., Ltd., Clinical Research Institute, **Department of Biological Science, KAIST*

Objectives: Thiopurine methyltransferase (TPMT) catalyzes the S-methylation of aromatic and heterocyclic sulfhydryl compounds such as mercaptopurine, thioguanine, and azathioprine (AZA). It has been reported that the level of AZA toxicity (mainly myelosuppression) is dependent on the TPMT genotypes in Caucasian individuals. We thus elucidated the genetic basis for this polymorphism and investigated this relationship in systemic lupus erythematosus (SLE) patients taking AZA in Korea. **Methods:** The TPMT genotype was determined in 379 patients with SLE by MALDI-TOF and correlated with the effects of clinical exposure to AZA. **Results:** TPMT polymorphism were detected in 16 individuals, which were 11 heterozygotes with TPMT*3C allele and 5 heterozygotes with TPMT*6 allele among 379 patients. Mild marrow toxicity occurred in 1 patient with TPMT*3C allele, and severe in 1 patient with TPMT*6 allele. Twenty one in 92 SLE patients taking AZA were suspicious of the adverse effects such as leucopenia (n=19), nausea (n=1) and abnormal liver function test (n=1). AZA was relatively well tolerated among the rest of them. **Conclusion:** In Korean patient with SLE, the mutant TPMT allele, TPMT*3C and *6 were detected, and there was no statistical correlation between TPMT genotype and the AZA toxicity.

폐동맥 고혈압이 동반된 전신성 홍반성 루푸스 환자의 임상경과와 생존율

연세의대 내과 박민찬*, 정상윤, 김영균, 변종원, 박용병, 이수곤

목적: 전신성 홍반성 루푸스 (SLE) 환자에서 폐동맥 고혈압이 동반된 경우, 예후가 매우 불량하여 50% 이상의 환자가 2년 이내에 사망하는 것으로 알려져 있으며 특히, 우심실압이 높거나 NYHA 등급이 높을수록 사망률이 더욱 증가하는 것으로 보고되고 있다. 하지만 최근 폐동맥 고혈압에 대한 조기진단과 여러 치료들이 시행됨에 따라 그 사망률이 다소 감소되는 양상을 보이고 있다. 본 연구에서는 폐동맥 고혈압이 동반된 SLE 환자의 임상경과와 사망률을 조사하고 조기사망과 관련된 위험인자를 알아보고자 하였다.

방법: 1986년 3월부터 2003년 4월까지 연세의대 류마티스 내과에 내원하여 SLE로 진단된 환자들 중, 심초음파 검사를 통해 폐동맥 고혈압으로 진단된 21명의 환자를 대상으로 하였으며 모든 대상 환자는 1997년 개정된 ACR 진단기준을 만족하였다. 폐동맥 고혈압은 우심실압 30 mmHg 이상인 경우로 정의하였고 각 대상 환자의 임상양상, 검사실 소견, 질병 활성도 지표(SLEDAI)와 손상지표(damage index), 치료의 종류, 심초음파 소견, 사망여부 및 사망원인을 조사하였다.

성적: 흔한 임상증상으로는 운동시 호흡곤란(76%), 호흡곤란(43%), 흉통(24%)의 순이었고 4명(19%)의 환자에서 폐색전증이 동반되어 있었다. 항 cardiolipin 항체 IgG는 37.5%, IgM은 25.0%의 환자에서 양성하였고 lupus anticoagulant는 31.3%에서 양성이었다. 폐동맥 고혈압 진단 당시 평균 우심실압은 57.8 ± 14.7 mmHg였으며 평균 25.0개월 후 추적 검사한 우심실압은 57.9 ± 21.0 mmHg로 이전과 비교하여 큰 차이를 보이지는 않았다. 평균 76.5개월의 추적관찰 기간 동안 8명(38.1%)이 사망하였으며 사망한 환자군과 생존한 환자군 간에 임상양상, 검사실 소견, 심초음파 소견 및 NYHA 등급은 유의한 차이를 보이지 않았으나 폐동맥 고혈압 진단 당시의 SLEDAI와 damage index는 사망한 환자군에서 유의하게 높았다. 1년 생존율은 86%, 2년 생존율은 76%, 3년 생존율은 66%였으며 중간 생존기간은 36.0개월이었고 심부전 (37.5%)과 부정맥으로 인한 급성 심정지(12.5%)가 폐동맥 고혈압과 관련된 주요 사망원인이었다.

결론: 폐동맥 고혈압이 동반된 경우의 예후는 이전의 보고에 비해 다소 양호한 것으로 관찰되나 일반적인 SLE 환자의 임상경과에 비해 높은 사망률을 보이고 있다. 조기 사망과 관련된 것으로 알려져 있는 위험인자들은 본 연구에서는 유의하게 관찰되지 않았다.