

소아 급성림프모구백혈병 환자에서 6-mercaptopurine과 6-thioguanine 사용 후 발생한 급성 췌장염 1예

서울대학교 의과대학 소아과학교실¹, 암연구소²

윤종형¹ · 백재숙¹ · 김은경¹ · 강형진^{1,2} · 신희영^{1,2} · 안효섭^{1,2}

Pancreatitis Induced by 6-mercaptopurine and 6-thioguanine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Jong Hyung Yoon, M.D.¹, Jae Suk Baek, M.D.¹, Eun Kyung Kim, M.D.¹,
Hyoung Jin Kang, M.D.^{1,2}, Hee Young Shin, M.D.^{1,2} and Hyo Seop Ahn, M.D.^{1,2}

¹Department of Pediatrics, ²Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Although pancreatitis is known as a common complication during the treatment of acute lymphoblastic leukemia, acute pancreatitis that's induced by 6-mercaptopurine or 6-thioguanine is very uncommon. We experienced the case of an 11-year-old boy with consecutive acute pancreatitis, and this was induced by 6-mercaptopurine and 6-thioguanine during maintenance chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. We report here on this along with a review of the pertinent literature. (*Korean J Hematol* 2008;43:53-57.)

Key Words: Pancreatitis, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, Acute lymphoblastic leukemia

서 론

급성림프모구백혈병의 치료에는 각종 항암제가 사용되며, 이들 항암제로 인해 적지 않은 종류의 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 약물에 의한 췌장염은 급성림프모구백혈병의 치료 중에 드물지 않게 발생하는 합병증으로서 L-asparaginase나 cytosine arabinoside 등과 같은 항암제에 의해 발생할 수 있지만,^{1,2)} 대개는 L-asparaginase에 의해 발생한다.^{3,4)}

6-mercaptopurine에 의해 발생하는 췌장염은 대개 급성염증성장질환(inflammatory bowel disease, IBD)에서 흔히 연구되어 있으며, 전체 환자의 5~10%까지 발생

하는 것으로 되었다.^{5,6)} 그러나 급성백혈병의 치료에서 6-mercaptopurine (6-MP)이나 6-thioguanine (6-TG)을 사용한 후 발생한 췌장염에 대해서는 외국에서도 소수의 보고만이 있었으며,⁴⁾ 국내 역시 알려진 보고나 연구는 없는 실정이다.

저자들은 급성림프모구백혈병을 가진 소아에서 6-MP를 포함한 유지항암요법을 하던 중 급성췌장염이 발생하여 6-MP를 중단한 후 호전되었으나, 이후 6-TG를 사용하여 다시 췌장염이 발생한 드문 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2007년 10월 26일, 수정 : 2007년 12월 27일

승인 : 2008년 1월 5일

교신저자 : 안효섭, 서울시 종로구 대학로 101번지

☎ 110-769, 서울대학교 의과대학 소아과학교실,
암연구소

Tel: 02-2072-3625, Fax: 02-743-3455

E-mail: hsahn@snu.ac.kr

본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0520290-3).

Correspondence to : Hyo Seop Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine

101, Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-769, Korea

Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455

E-mail: hsahn@snu.ac.kr

증 례

급성림프모구백혈병으로 유지항암요법을 받던 11세 남아가 내원 하루 전부터 발생한 심와부와 우상복부에 걸친 복통을 주소로 내원하였다. 복통은 등으로 방사되는 양상이었으며 슬흉위(knee-chest position)를 취하면 호전되는 양상이었고 2회의 구토가 동반되었다. 오심이나 설사 등은 없었다. 환아는 내원 약 15개월 전에 급성림프모구백혈병(L1)으로 진단받고 관해 유도 후 공고 항암요법을 시작하였다. 관해 유도 및 공고요법 당시 특별한 문제는 없었으나 내원 약 8개월 전에 첫 번째 중간유지요법 시행 중 L-asparaginase 사용 5일 후에 복통으로 내원하여 급성췌장염으로 진단받고 금식 등의 보존적 치료와 octreotide 등의 치료로 호전된 바 있었다. 이후 L-asparaginase는 사용하지 않은 상태에서 항암치료를 지속하였다. 환아는 공고항암요법 중에 6-MP ($50\text{mg}/\text{m}^2$)를 4주간 사용한 병력이 있었으나 당시에는 특별한 문제는 없었다. 환아는 내원 약 15일 전부터 Children's Cancer Group (CCG)-1882C 유지항암요법으로 6-MP ($50\text{mg}/\text{m}^2$)를 투약 중이던 상태로, 유지항암요법으로 사용하던 약제는 경구 6-MP, 경구 prednisolone, 경구 methotrexate (MTX), vincristine 정주, 척추강 내 hydrocortisone, MTX, cytosine arabinoside였다.

환아는 재태연령 39주에 별다른 주산기적 문제없이 출생하였고 출생 당시의 체중은 3.2kg 이었다. 환아는 이전에 특별한 수술력이나 입원력은 없었다. 환아의 할머니가 자궁암으로 사망한 것 외에는 특별한 가족력은 없었으며, 환아의 동생에서도 특별한 병력은 없었다.

내원 당시 환아의 신장은 135cm (10~25 percentile), 체중은 27.6kg (3~10 percentile)이었다. 내원 당시의 혈압은 $110/64\text{mmHg}$, 맥박수는 101회/분, 호흡수는 24회/분이었고 체온은 36.5°C 로 발열은 없었다. 내원 당시 환아는 급성 병색을 보였으나 결막은 창백하지 않았으며 공막의 황달도 없었다. 두경부 및 흉부 진찰 소견상 특이 소견은 없었으며, 복부 팽만이나 촉진되는 복부 종괴는 없었으나 심와부에서 압통을 호소하였다. 피부에 발진이나 기타 특이 소견은 없었으며 늑척추각 압통도 호소하지 않았다.

내원 당시 시행한 일반혈액검사상 혈색소 $11.3\text{g}/\text{dL}$, 백혈구 $4,790/\text{uL}$, 혈소판 $245,000/\text{uL}$ 였으며, 절대중성구수는 $3,751/\text{uL}$ 였다. 내원 당시의 amylase와 lipase는



Fig. 1. Pancreas and biliary CT shows edema and reduced contrast of pancreas and small amount of fluid collection, which were consistent with acute pancreatitis.

각각 $543\text{U}/\text{L}$ 와 $3,229\text{U}/\text{L}$ 로서 췌장염에 합당한 수준이었다. 내원 당시의 전해질 검사상 $\text{Na}/\text{K}/\text{Cl}/\text{total CO}_2$ $141/4.2/103/24\text{mmol}/\text{L}$ 로 모두 정상이었으며, 간기능 검사상 GOT/GPT $29/84\text{IU}/\text{L}$, alkaline phosphatase $208\text{IU}/\text{L}$, protein/albumin $6.6/4.4\text{g}/\text{dL}$ 였다. 내원 당일 시행한 췌담도계 전산화단층촬영 검사상 췌장이 전장에 걸쳐 부종과 조영증강의 감소를 보이고, 췌장 주변으로 소량의 체액 저류가 동반되어 급성췌장염에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1). 급성림프모구백혈병이 췌장이나 복강에 파급된 소견은 보이지 않았다.

환아는 입원하여 모든 항암치료를 중단하였으며, 금식 및 경정맥영양을 실시하였다. 내원 당시 상승되어 있던 amylase, lipase치는 점차 감소하여 내원 8일째에 amylase $<30\text{U}/\text{L}$, lipase $158\text{U}/\text{L}$ 로 모두 정상화되었으며, 임상 증상 역시 모두 호전되어 퇴원하였다. 이후 환아는 6-MP를 6-TG ($50\text{mg}/\text{m}^2$)로 변경하여 CCG-1882C 유지항암요법을 시행하며 경과를 관찰하였다.

이후 환아는 약 5개월간 별다른 문제없이 지냈으나, 다시 내원 3일 전부터 경미한 복통과 불편감 및 오심, 구토 증상이 있었으나 증상이 심하지 않아서 별다른 조치 없이 지켜보던 중 상기의 증상이 호전되지 않아 다시 내원하였다. 내원 당시 환아는 CCG-1882C 유지항암요법을 시행 중이었으며 경구 6-TG와 함께 경구 prednisolone, 경구 MTX, vincristine 정주 및 척추강 내 hydrocortisone, MTX, cytosine arabinoside를 투여 중이었다.

내원 당시 환아의 신장은 136.8cm (10~25 percentile), 체중은 30kg (10~25 percentile)이었다. 혈압은 $109/62\text{mmHg}$, 맥박수는 90회/분, 호흡수는 20회/분이

Table 1. Characteristics of three episodes of pancreatitis in this case

	First episode	Second episode	Third episode
Chemotherapy	CCG-1882C 1st IM	CCG-1882C maintenance	CCG-1882C maintenance
Medications	IV vincristine, MTX, SC L-asparaginase	Oral 6-MP, Pd, MTX, IV vincristine, IT HC, MTX, Ara-C	Oral 6-TG, Pd, MTX, IV vincristine, IT HC, MTX, Ara-C
Symptoms	Periumbilical/LUQ pain, vomiting	Epigastric/RUQ pain radiating to back, vomiting	Abdominal pain & discomfort, nausea, vomiting
Amylase/lipase	535/10,404U/L	543/3,229U/L	258/4,053U/L

Abbreviations: CCG, Children's Cancer Group; IM, interim maintenance; IV, intravenous; MTX, methotrexate; SC, subcutaneous; LUQ, left upper quadrant; 6-MP, 6-mercaptopurine; Pd, prednisolone; IT, intrathecal; HC, hydrocortisone; Ara-C, cytosine arabinoside; RUQ, right upper quadrant; 6-TG, 6-thioguanine.

었고 체온은 36.6°C로 발열은 없었다. 내원 당시 환아는 급성 병색을 보였으나 결막은 창백하지 않았으며 공막의 황달도 없었다. 두경부 및 흉부 진찰 소견상 특이 소견은 없었으며, 복부 팽만이나 촉진되는 복부 종괴는 없었으나 장음이 다소 항진되었고, 심와부 및 좌상복부에서 압통을 호소하였다. 피부에 발진이나 기타 소견은 없었으며 반발 압통이나 늑척추각 압통도 호소하지 않았다.

내원 당시 시행한 일반혈액검사상 혈색소 14.6g/dL, 백혈구 6,700/uL, 혈소판 261,000/uL였으며, 절대중성구수는 5,434/uL였다. Amylase와 lipase는 각각 258U/L와 4,053U/L로서 첫 번째 입원 당시에 비해 amylase는 다소 낮았으나 lipase는 더 높은 수치를 보였으며 췌장염에 합당한 수준이었다(Table 1). 전해질검사상 Na/K/Cl/total CO₂는 140/4.4/103/26mmol/L로 모두 정상이었으며, 간기능검사상 GOT/GPT 53/123IU/L, alkaline phosphatase 235IU/L, gamma-GT 35IU/L, protein/albumin 5.7/3.7g/dL였다. 그 외 일반화학검사 및 소변검사상 모두 이상소견은 보이지 않았다. 첫 번째 입원 때와 달리 내원 당일 시행한 췌담도계 전산화단층촬영 검사상 뚜렷한 췌장염의 소견은 보이지 않았다.

환아는 입원하여 모든 항암치료를 중단하였으며 금식 및 수액요법을 실시하였다. 내원 당시 상승되어 있던 amylase, lipase치는 점차 감소하여 내원 3일째에 amylase 53U/L, lipase 255U/L로 저하되어 유동식 섭취를 시작하였다. 유동식 섭취 이후에도 심와부 및 상복부 불편감은 심해지지 않고 임상적으로 호전되었으며, 내원 4일째의 amylase 58U/L, lipase 277U/L로 뚜렷한 상승을 보이지 않아서 경과를 추적하기로 하고 퇴원하였다. 이후 6-TG와 6-MP를 사용하지 않고 유지항암요법을 변경(CCG-1882C 유지항암요법에서 New York protocol 유지항암요법)하여 6-TG를 제외한 상태로

cyclophosphamide 정주, 척수강 내 hydrocortisone, MTX 및 cytosine arabinoside, 경구 prednisolone, vincristine 정주, MTX 정주, adriamycin 정주, cytosine arabinoside 경피 투여 등으로 유지항암치료를 지속하였고, 별다른 합병증 없이 약 3년간의 유지항암요법 후 항암치료를 종결하였고 현재 완전 관해 상태로 정기적으로 추적관찰 중이다.

고 찰

급성백혈병의 치료에서 약물에 의한 췌장염은 드물지 않게 발생하는 합병증으로 흔히 L-asparaginase와 cytosine arabinoside에 의해 발생한다.^{1,2)} 특히 L-asparaginase에 의한 췌장염은 L-asparaginase를 사용하는 환자의 2~16%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며,^{3,7)} 국내 한 단일 기관 연구에서 소아 백혈병 및 림프종 환자에서 발생한 췌장염의 84%가 L-asparaginase에 의해서 발생할 정도로 L-asparaginase에 의한 췌장염은 소아 급성백혈병의 치료 중 발생하는 췌장염의 원인으로 중요한 비중을 차지한다.³⁾ 이에 반해 백혈병의 공고 및 유지요법에 흔히 사용되는 6-MP에 의한 췌장염은 보고되거나 연구된 것이 드물다. 다만 염증성장 질환에서 6-MP에 의해 췌장염이 보고된 예가 다수 있는 것으로 보아 6-MP와 췌장염의 관련성은 뚜렷할 것으로 생각되나,^{5,6)} 그 기전이나 위험인자 등에 대해서는 현재 뚜렷하게 알려진 바가 없으며 단지 6-MP에 의한 췌장염은 특별히 약물 복용량이나 6-MP의 대사과 관련된 대표적 유전자인 thiopurine methyltransferase의 genotype과는 관련이 없다는 정도만이 알려져 있고,⁸⁾ 일부의 연구에서 이러한 췌장염의 기전으로 알레르기 반응이 제기되고는 있으나 확실히 알려진 사실은 없는 실정이다.⁵⁾

염증성장질환과 관련된 이전의 연구에서 6-MP에 의한 췌장염에서 6-MP의 시작과 췌장염의 발생 사이의 간격은 대략 2~4주 가량으로 알려졌으며,^{5,9)} 소아 급성림프모구백혈병에서 발생한 1예의 경우는 4주간의 공고항암요법이 종료된 후 2일째에 췌장염의 임상 증상이 발생하였다.⁴⁾ 본 증례에서는 4주간의 공고항암요법 기간에는 췌장염이 발생하지 않았으나, 유지항암요법 시작 후 약 15일째에 발생하여 좀 더 시간 간격이 길지만 과거의 연구나 증례와 큰 차이는 없었다. 6-MP에 의한 약물유발성 췌장염의 증상은 다른 원인에 의한 췌장염과 큰 차이는 없어 심와부 동통이 가장 흔한 증상이며 발열, 오심, 구토, 중앙 배부통 등의 증상을 호소하며, 거의 모든 경우에서 amylase가 진단적 가치를 가질 정도로 상승한다.⁵⁾

염증성장질환과 관련된 기존의 연구에서 6-MP에 의한 췌장염의 치료의 핵심은 사용 중이던 6-MP를 중단하는 것으로서, 대개는 투약을 중단한 지 3일 이내에 임상적으로 호전되며, 혈청 amylase치는 발생 11일 이내에 호전된다.⁵⁾ 급성림프모구백혈병의 치료 과정에서 6-MP에 의해 발생한 췌장염의 치료의 경우는 뚜렷하게 알려진 연구가 없으나 기존에 보고된 예에서는 염증성장질환의 경우 6-MP를 다른 약제로 변경하였으며,⁵⁾ 급성림프모구백혈병의 경우는 대개 6-MP를 중단한 채 치료를 지속하거나 6-MP를 사용하지 않는 다른 치료 프로토콜로 변경하였다.⁴⁾ 본 예에서는 발병 후 6-MP를 중단하고 6-TG로 변경하여 항암화학요법을 지속하였는데, 염증성장질환에서 6-MP에 과민 반응을 보이는 경우 6-TG로 대체하여 효과적인 치료를 할 수 있음이 입증되었으나,¹⁰⁾ 백혈병의 치료에서는 6-MP를 6-TG로 변경하는 것이 단지 6-MP를 중단한 것에 비해서 유지항암요법의 효과가 더 우수한지에 대해서 아직 연구된 바는 없다. 췌장염 자체의 장기적 예후는 다른 약물유발성 췌장염과 마찬가지로 6-MP를 중단하면 매우 우수할 것으로 생각되며,⁴⁾ 염증성장질환에서 6-MP 사용 후 췌장염이 발병한 경우 6-MP를 중단한 후 만성 췌장염으로 진행된 예는 보고된 것이 없다.⁵⁾

흥미로운 점은 본 증례의 환자의 경우 6-MP에 의한 췌장염이 발생하기 전에 L-asparaginase에 의한 췌장염의 병력이 있는데, 이미 외국 문헌에 보고된 2예 역시 6-MP에 의한 췌장염 발병 전에 L-asparaginase에 의한 췌장염의 병력을 가지고 있었다는 점이다.⁴⁾ 하지만 염증성장질환의 일부 증례에서 azathioprine의 사용 후 췌장염이 발생한 증례에서 azathioprine을 끊고 6-MP 100mg/kg을 사용하여도 췌장염이 재발하지 않았다.¹¹⁾

이러한 사실은 6-MP에 의한 췌장염이 발생한 환자의 경우 단순히 과거의 췌장염이 문제가 아니라, L-asparaginase에 특이한 췌장 손상이 중요한 발병 기전 또는 위험 인자가 될 가능성을 시사한다.⁴⁾ 다만 L-asparaginase에 의한 췌장염의 병력이 있는 환자의 대다수에서는 6-MP에 대한 췌장염 없이 치료를 진행한다는 사실로 볼 때, 소수의 증례만으로 이러한 결론을 짓기는 어려울 것으로 생각하며 보다 많은 환자를 포함한 추가적 연구가 필요할 것이다.

본 환자의 경우 6-MP를 6-TG로 변경하였음에도 불구하고 약 5개월 가량 지나 다시 6-TG에 의한 췌장염이 재발하였다. 6-TG의 경우 백혈병이나 염증성장질환에서 장기간 사용 시 간독성이나 문맥 고혈압을 일으킨다는 연구는 다수 있으나,¹²⁻¹⁴⁾ 현재 국내 및 외국의 문헌에서 염증성장질환이나 급성림프모구백혈병의 유지항암요법으로서 6-TG를 사용한 이후에 췌장염이 나타난 예는 보고된 것이 없다. 그러나 6-TG가 6-MP와 동일한 thiopurine 계열이라는 점과 두 약물의 체내 대사과정에서 동일한 중간 대사체인 6-thioguanosine 5'-triphosphate를 형성하는 점을 고려할 때 6-TG에 의한 췌장염의 발생에 대해서는 이와 가능성이 있을 수 있다는 예상을 할 수는 있으며,¹⁵⁾ 공통된 중간 대사물 또는 경로에 의한 알레르기 반응에 의해 췌장염이 발생할 수 있다는 가정을 할 수는 있다. 또한 본 증례에서 6-TG의 중단 후 추가적인 췌장염의 재발이 없었던 점은 6-TG와 췌장염의 연관성을 생각할 수 있는 중요한 이유가 될 수 있다. 다만 6-MP와 달리 6-TG는 다른 질환에서는 흔히 사용되는 약제가 아니며 이로 인해 급성림프모구백혈병이 아닌 타 질환에서도 본 약제에 의한 췌장염의 보고는 매우 드물어서 뚜렷한 통계적 개연성을 제시하기는 힘든 것 또한 사실이다. 본 증례의 경우에도 6-MP를 6-TG로 변경한 후에 5개월이나 지나서 췌장염이 발생한 점은 6-TG와 췌장염 사이의 인과성에 대한 의문을 가지게 한다. 본 증례만으로는 그 관련성에 대한 뚜렷한 결론을 내리기 어려울 것으로 생각하며, 먼저 6-TG에 의해서 췌장염이 발생하는 다수의 연구를 확인한 후에 이의 연관성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

저자들은 급성림프모구백혈병의 치료 과정에서 6-MP의 사용 후 급성췌장염이 발생하여 6-MP를 중단 후 호전되었으나, 이후에 약제를 바꾸어 6-TG를 사용한 후에도 다시 췌장염이 발생한 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다. 드물지만 6-MP를 사용하는 환자에서 복통과 구토를 호소하면 췌장염의 발생 가능성을

항상 고려하여야 하며, 특히 L-asparaginase에 의해 췌장염이 발생한 병력이 있는 환자에서는 그 위험에 대해 더욱 주의해야 할 것으로 본다. 또한 6-MP에 의한 췌장염이 발생한 환자의 경우 6-MP를 6-TG로 변경함에 있어서도 주의가 필요할 것으로 생각한다. 아울러 6-MP와 6-TG에 의한 췌장염의 빈도 및 장기적 경과 등에 대한 보다 많은 증례의 수집 및 많은 환자를 통한 추가적 연구가 필요할 것이다.

요 약

급성림프모구백혈병의 치료에서 췌장염은 치료 과정에서 항암제에 의해 드물지 않게 나타날 수 있는 합병증으로 알려져 있으나, 6-mercaptopurine 또는 6-thioguanine에 의해 급성췌장염이 발생하는 경우는 드물다. 저자들은 급성림프모구백혈병 환자의 유지항암요법 도중 6-mercaptopurine과 6-thioguanine을 사용한 후 연속적으로 발생한 급성췌장염 소견을 보인 11세 남자 환아를 경험하였기에 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Runzi M, Laver P. Drug-associated pancreatitis; facts and fiction. *Pancreas* 1996;13:100-9.
- McBride CE, Yavorski RT, Moses FM, Solimando DA, Byrd JC. Acute pancreatitis associated with continuous infusion cytarabine therapy: a case report. *Cancer* 1996;77:2588-91.
- Park JE, Kim KM, Seo JJ, Moon HN, Ghim T. Clinical features of pancreatitis in children with leukemia and lymphoma. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 1999;6:48-56.
- Willert JR, Dahl GV, Marina NM. Recurrent mercaptopurine-induced acute pancreatitis: a rare complication of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:73-4.
- Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:982-6.
- Cappell MS, Das KM. Rapid development of pancreatitis following reuse of 6-mercaptopurine. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:679-81.
- Sadoff J, Hwang S, Rosenfeld D, Ettinger L, Spigland N. Surgical pancreatic complications induced by L-asparaginase. *J Pediatr Surg* 1997;32:860-3.
- Schwab M, Schäffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002;12:429-36.
- Bank L, Wright JP. 6-Mercaptopurine-related pancreatitis in 2 patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:357-9.
- Dubinsky MC, Feldman EJ, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Thioguanine: a potential alternate thiopurine for IBD patients allergic to 6-mercaptopurine or azathioprine. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1058-63.
- Alexander S, Dowling D. Azathioprine pancreatitis in inflammatory bowel disease and successful subsequent treatment with mercaptopurine. *Intern Med J* 2005;35:570-1.
- Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, et al. 6-Thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:298-303.
- Ravikumara M, Hill FG, Wilson DC, et al. 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children treated for acute lymphoblastic leukaemia-a dual-centre experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:535-8.
- De Bruyne R, Portmann B, Samyn M, et al. Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Hepatol* 2006;44:407-10.
- Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:187-208.