



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Los polimorfismos de ITPA no predicen un riesgo adicional más allá de TPMT y NUDT15 para citopenia inducida por tiopurina en la enfermedad inflamatoria intestinal



A. Jena<sup>a</sup>, N. Grover<sup>b</sup>, P. Bhatia<sup>c</sup>, M. Singh<sup>c</sup>, D. Lad<sup>d</sup>, K.K. Prasad<sup>a</sup>, H. Singh<sup>e</sup>, U. Dutta<sup>a</sup> y V. Sharma<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Gastroenterología, Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India

<sup>c</sup> Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India

<sup>d</sup> Departamento de Hematología Clínica, Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India

<sup>e</sup> Departamento de Gastroenterología Quirúrgica, Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India

Recibido el 9 de febrero de 2022; aceptado el 24 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 21 de julio de 2022

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Enfermedad de Crohn;  
Azatioprina;  
6-mercaptopurina;  
Enfermedad inflamatoria intestinal

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La leucopenia relacionada con tiopurina está asociada con polimorfismos en la tiopurina metiltransferasa (TPMT, por sus siglas en inglés) y con el gen NUDT15. Sin embargo, estos polimorfismos explican solo una fracción de la leucopenia relacionada con tiopurina. Nuestro objetivo fue estudiar el papel de un polimorfismo de pirofosfatasa inosina trifosfato (ITPA, por sus siglas en inglés) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la leucopenia relacionada con tiopurina que no fue explicada por los polimorfismos de TPMT o NUDT15.

**Material y métodos:** Reclutamos a pacientes consecutivos con EII tratados con tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina) entre enero del 2019 y marzo del 2020, en un centro de tercer nivel en el norte de la India. La presencia de polimorfismo en ITPA (C.94C>A) fue evaluada en todos los pacientes, junto con su asociación a la leucopenia relacionada con tiopurina.

**Resultados:** De los 33 pacientes (de un total de 119 pacientes) que desarrollaron leucopenia, 8 presentaron polimorfismo en TPMT (n=1) o NUDT15 (n=7). De los 111 pacientes restantes, la edad promedio fue de  $36.36 \pm 13.54$  años y 57 (51.3%) fueron varones. Veinticinco (21.01%) presentaron leucopenia no explicada. El polimorfismo en ITPA fue detectado en 4 (16%) pacientes del grupo de leucopenia no explicada y en 24 (27.9%) pacientes del grupo sin leucopenia (p=0.228). La razón de momios para predecir la leucopenia con polimorfismo en ITPA fue de 0.4921 (IC 95%: 0.1520-1.5830; p=0.234).

\* Autor para correspondencia. Associate Professor, Departamento de Gastroenterología, Instituto de Postgrado de Educación e Investigación Médicas, Chandigarh, India. +918872813399.

Correo electrónico: [sharma.vishal@pgimer.edu.in](mailto:sharma.vishal@pgimer.edu.in) (V. Sharma).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.05.007>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusión:** El polimorfismo en ITPA (C.94C>A) fue frecuentemente detectado en la población de estudio, pero no fue predictivo para leucopenia en pacientes con EII en terapia con tiopurina. © 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Crohn's disease;  
Azathioprine;  
6-mercaptopurine;  
Inflammatory bowel disease

## ITPA polymorphisms do not predict additional risk beyond TPMT and NUDT15 for thiopurine-induced cytopenia in inflammatory bowel disease

### Abstract

**Introduction and aim:** Thiopurine-related leukopenia is associated with polymorphisms in the thiopurine methyltransferase (TPMT) and nucleoside diphosphate-linked moiety X type motif 15 (NUDT15) genes. However, those polymorphisms explain only a fraction of thiopurine-related leukopenia. Our aim was to study the role of an inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) polymorphism in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and thiopurine-related leukopenia that was unexplained by the TPMT and NUDT15 polymorphisms.

**Material and methods:** We enrolled consecutive IBD patients on thiopurines (azathioprine or 6-mercaptopurine) from January 2019-March 2020, at a tertiary care center in North India. The presence of the ITPA (C.94C>A) polymorphism was evaluated in all patients, along with its association with thiopurine-related leukopenia.

**Results:** Of the 33 patients (from a total of 119 patients) that developed leukopenia, 8 had the TPMT (n = 1) or NUDT15 (n = 7) polymorphism. Of the remaining 111 patients, their mean age was  $36.36 \pm 13.54$  years and 57 (51.3%) were males. Twenty-five (21.01%) had unexplained leukopenia. The ITPA polymorphism was detected in 4 (16%) patients in the unexplained leukopenia group and 24 (27.9%) patients in the non-leukopenia group ( $P = .228$ ). The odds ratio for predicting leukopenia with the ITPA polymorphism was 0.4921 (95% CI: 0.1520-1.5830;  $P = .234$ ).

**Conclusion:** The ITPA (C.94C>A) polymorphism was frequently detected in the study population but was not predictive for leukopenia in patients with IBD on thiopurine therapy.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción y objetivos

Las tiopurinas son una terapia importante en el manejo de muchas condiciones autoinmunes (hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal [EII], sarcoidosis, etc.), malignidades (linfomas) e inmunosupresión post-trasplante. El metabolismo de las tiopurinas es complejo, con intermediarios básicos numerosos, como los trifosfatos nucleótidos, 6-tio-GTP y 6-tio-dGTP. Los polimorfismos que impactan en la actividad de la metiltransferasa tiopurina (TPMT, por sus siglas en inglés) podrían llevar a la leucopenia. Los polimorfismos del gen NUDT15 también han sido reportados como más importantes en las poblaciones del este y el sur asiáticos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, no todos los eventos de citopenia pueden ser explicados por los polimorfismos de los 2 genes mencionados anteriormente, y se han propuesto muchos otros genes como posibles razones para la citopenia relacionada con tiopurina.

La enzima pirofosfatasa inosina trifosfato (ITPA, por sus siglas en inglés) ayuda a metabolizar la azatioprina y la 6-mercaptopurina. La información en la literatura sobre el papel de los polimorfismos de la ITPA como causa de la leucopenia relacionada con tiopurina es conflictiva<sup>3-5</sup>. Los reportes iniciales sugieren que las mutaciones de ITPA estuvieron asociadas con leucopenia, pero dichos estudios

fueron realizados principalmente en el mundo occidental, incluidos los Países Bajos, Alemania, Reino Unido y Venezuela<sup>3-5</sup>. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó estudios de Suecia, Países Bajos y Nueva Zelanda no mostraron asociación entre los polimorfismos de ITPA y los efectos secundarios de las tiopurinas, como la mielosupresión<sup>5,6</sup>.

No existen datos disponibles respecto a la relevancia de los polimorfismos en ITPA en pacientes surasiáticos, incluyendo a los de la India. Para abordar esta falta de conocimiento, nuestro objetivo fue estudiar el impacto de las mutaciones de ITPA en pacientes con EII en un centro en el norte de la India. Incluimos a pacientes con EII que no presentaran polimorfismos de TPMT y NUDT15, evaluando si la presencia del polimorfismo de ITPA (C.94C>A) tenía alguna asociación con la leucopenia relacionada con tiopurina.

## Materiales y métodos

### Grupo de estudio y diseño

Realizamos un estudio observacional prospectivo para evaluar el impacto de los polimorfismos de ITPA para predecir la leucopenia relacionada con tiopurina. El estudio fue estructurado de acuerdo con las recomendaciones STROBE

(Reforzamiento de los Reportes de Estudios Observacionales en Epidemiología). El estudio incluyó casos (individuos con EII cursando con terapia de tiopurina que desarrollaron leucopenia) y controles (pacientes con EII con terapia de tiopurina que no desarrollaron leucopenia) de la cohorte de un estudio previo sobre polimorfismos de TPMT y NUDT15<sup>2</sup>. Solo los pacientes que presentaron leucopenia no explicada (dado que no presentaron polimorfismos de TPMT o NUDT15) fueron incluidos como casos.

### Reclutamiento y seguimiento

Reclutamos a pacientes consecutivos con EII entre enero 2019 y marzo 2020 tratados con tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina). El estudio fue realizado en un centro de tercer nivel en el norte de la India. Solo los pacientes que habían recibido tiopurinas por lo menos durante 3 meses o más fueron incluidos. Todos los pacientes pasaron por una entrevista clínica, un examen clínico y estudios, posterior a su consentimiento informado. El diagnóstico de enfermedad de Crohn fue realizado con base en los lineamientos ECCO, en conjunto con una combinación de evaluación clínica, endoscópica, radiológica e histológica<sup>7,8</sup>. La leucopenia fue definida como un conteo total de leucocitos menor a 3,000 por microlitro. Los pacientes fueron monitoreados para eventos adversos y se realizaron pruebas sanguíneas a intervalos regulares en el seguimiento. La azatioprina fue iniciada a 1 mg/kg y la 6-MP a 0.5 mg/kg. Si no se presentó leucopenia se incrementó la dosis a 2 mg/kg de azatioprina y 1 mg/kg de 6-MP. Cada semana se realizaron conteos sanguíneos completos durante un mes, y posteriormente mensualmente si estos eran normales.

El tamaño de la muestra fue calculado para mantener la posibilidad de que el 20% de los pacientes tratados con tiopurinas desarrollarán citopenia, y la mitad de ellos presentará mutación detectable, en comparación con el 10% de los pacientes que no desarrollarían citopenia. Con un poder del 80% y un nivel de confianza de 2 colas del 95%, el cálculo del tamaño de la muestra fue de 78.

### Análisis de polimorfismo de la enzima pirofosfatasa inosina trifosfato

Las muestras sanguíneas tomadas en tubos EDTA fueron utilizadas para extracción de ADN, utilizando el kit QIAamp DNA (Qiagen Inc.), y fueron analizadas para polimorfismos análogos a la tiopurina relacionados al metabolismo (TPMT, NUDT15 e ITPA). Para hacer el genotipo ITPA (C.94C>A), se utilizaron los cebadores exón 2 y exón 3 para amplificar el ADN genómico. El producto de par de bases-328 fue digerido con endonucleasa NspI a 37 grados Celsius. Utilizamos gel de agarosa al 2% para resolver los fragmentos.

### Análisis estadístico

Todos los datos fueron ingresados en hojas de Excel®. Se realizó el análisis con el software SPSS® 23.0 (SPSS Inc, EE. UU.). Un valor de *p* menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Utilizamos la prueba de Chi-cuadrado para comparar las variables categóricas. Debido a que los datos

**Tabla 1** Características basales de la población de estudio

Parámetro	Valor (n = 111)
Varones	57 (51.3%)
Edad, (media ± DE) en años	36.36 ± 13.54
Mediana de peso corporal, (RIC) en kg	55 (20)
<b>Tipo de EII</b>	
CU	98 (88.28%)
EC	13 (11.72%)
Mediana de la duración de la enfermedad, (RIC) en meses	36 (40)
Mediana de hemoglobina basal, (RIC) en g/dl	11.3 (3.13)
Mediana de conteo total de leucocitos basales, (RIC) por mm <sup>3</sup>	9,250 (4,650)
Mediana de conteo de plaquetas basales, (RIC) por mm <sup>3</sup>	322,000 (180,000)
<b>Tiopurina utilizada</b>	
Número de pacientes con azatioprina	110 (99.1%)
Número de pacientes con 6-mercaptopurina	1 (0.9%)
Mediana de uso de dosis máxima, (RIC) en mg	100 (25)
Mediana de dosis máxima tolerada, (RIC) en mg	100 (25)
Mediana de duración de tiopurina, (RIC) en meses	8.5 (16)
<b>Reacción idiosincrática</b>	
Intolerancia gastrointestinal	2 (1.8%)
Pancreatitis	1 (0.9%)
Leucopenia	25 (22.5%)
Lesión hepática	0 (0)
Interrupciones de tratamiento	28 (25.2%)

CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; RIC: rango intercuartil.

no presentaban distribución normal, utilizamos la prueba U de Mann-Whitney para comparar los datos continuos.

### Resultados

Seleccionamos inicialmente a un total de 119 pacientes tratados con tiopurinas en nuestra clínica de EII. Se observó leucopenia (CGB < 3,000/mm<sup>3</sup>) en 33 (27.73%) pacientes. De los 33 pacientes con leucopenia, 8 presentaron polimorfismos de NUDT15 o TPMT, explicando la leucopenia. La mutación en TPMT fue observada en un paciente con leucopenia, mientras que el polimorfismo en NUDT15 fue observado en 7. Por lo tanto, 111 pacientes fueron incluidos en el presente estudio para evaluar el polimorfismo en ITPA (fig. 1). La edad media de los pacientes fue de 36.36 ± 13.54 años y el 51.3% de los casos fueron varones (tabla 1). Respecto a las características de la enfermedad, el 88.28% de los casos presentaron colitis ulcerosa y el resto presentaron enfermedad de Crohn. La duración mediana de

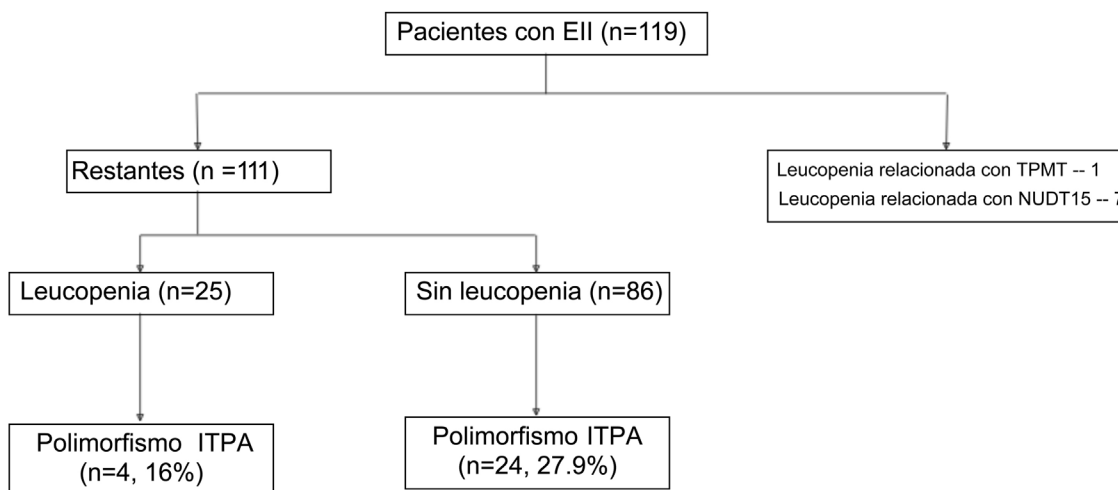


Figura 1 Flujo de pacientes incluidos en el estudio.

la enfermedad fue de 36 meses, la duración mediana del tratamiento con tiopurina fue de 8.5 meses y la mediana de la dosis máxima tolerada fue de 100 mg.

De los 111 pacientes, 25 (21.01%) presentaron leucopenia no explicada (tabla 2). Cuatro pacientes (16%) que desarrollaron leucopenia presentaron el polimorfismo en ITPA (C.94C>A). De los pacientes que no desarrollaron leucopenia mientras tomaban tiopurinas, 24 (27.9%) presentaron el polimorfismo en ITPA. No existió asociación significativa entre la presencia de leucopenia y el polimorfismo en ITPA ( $p = 0.228$ ). Los pacientes con EII que presentaron leucopenia estaban con dosis menores toleradas equivalentes de azatioprina ( $p = 0.001$ ) y también tuvieron una menor duración de la terapia con tiopurina ( $p = 0.015$ ).

Respecto a los otros parámetros, no existió asociación significativa entre el sexo ( $p = 0.326$ ), el tipo de EII ( $p = 0.143$ ) o el riesgo de reacción idiosincrática ( $p = 0.18$ ), y el evento adverso de leucopenia relacionada con tiopurina. La razón de momios para predecir la leucopenia con el polimorfismo en ITPA fue de 0.4921 (IC 95%: 0.1520-1.5830;  $p = 0.234$ ).

## Discusión y conclusiones

La tiopurinas son utilizadas como tratamiento de la EII debido a su papel como agentes que evitan el uso de esteroides en la terapia de mantenimiento de largo plazo. Se sabe que las tiopurinas causan efectos secundarios, como leucopenia, pancreatitis, hepatotoxicidad e intolerancia gastrointestinal<sup>9</sup>. Estos eventos adversos pueden llevar a la discontinuación o interrupción de la tiopurina. El papel de las pruebas de TPMT para mantenimiento de tiopurina es bien reconocido. Las mutaciones en NUDT15 son reportadas con mayor frecuencia en la población del sur asiático que las mutaciones en TPMT y están asociadas significativamente con eventos adversos<sup>1</sup>. La FDA recomienda pruebas para TPMT y NUDT15 en pacientes que han desarrollado mielotoxicidad grave o mielosupresión repetida durante la terapia con tiopurina. El papel de la ITPA para predecir mielosupresión en población del sur asiático es en gran medida desconocida. En nuestro estudio prospectivo en una población del sur asiático, el polimorfismo en ITPA (C.94C>A) fue

detectado en 28 pacientes (25.2%) con EII, lo que lo hace un polimorfismo más común que el de NUDT15 o TPMT. El polimorfismo en ITPA fue detectado en el 16% de los pacientes que desarrollaron leucopenia, en comparación con el 27.9% de los pacientes que no desarrollaron leucopenia. Demostramos que el polimorfismo en ITPA no fue un predictor de leucopenia en pacientes en terapia con tiopurina.

La pirofosfatasa inosina trifosfato ayuda a convertir la inosina trifosfato (ITP, por sus siglas en inglés) en inosina monofosfato (IMP, por sus siglas en inglés). Los pacientes en tratamiento con tiopurina con polimorfismos de ITPA pueden tener una mayor acumulación de ITP. Sin embargo, la significación clínica de dichos cambios no es clara. La ubicación del gen para la ITPA es el cromosoma 20. Al menos hay 5 polimorfismos de un solo nucleótido reportados para la ITPA<sup>10</sup>. Los polimorfismos G138A, G561A y G708A usualmente son silenciosos, mientras que los 2 restantes (C94A y IVS2 + A21C) están asociados con una actividad disminuida de la ITPA. El polimorfismo de ITPA más reportado es C94A. Las mutaciones pueden ser homocigotas o heterocigotas. La deficiencia de ITPA lleva a la acumulación de nucleótidos ITP y 6-tio-ITP tóxico. Teóricamente, los polimorfismos de ITPA pueden causar citopenia.

Las mutaciones ITPA se presentan más frecuentemente en asiáticos (14-19%) que en blancos o africanos (6-7%)<sup>11</sup>. Un estudio con 63 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el norte de la India, encontró mutación en ITPA en el 17.5%<sup>12</sup>. Otro reporte en 82 pacientes lituanos con EII no encontró un impacto estadísticamente significativo de polimorfismos ITPA sobre leucopenia<sup>13</sup>. Un estudio con 232 pacientes con EII de Venezuela reveló una correlación positiva entre el polimorfismo ITPA y eventos adversos relacionados con azatioprina, como mielosupresión y dolor en articulaciones<sup>14</sup>. Un estudio japonés reveló que siete pacientes con EII (de un total de 19 casos con polimorfismo ITPA) desarrolló leucopenia<sup>15</sup>. Un estudio chino reciente en 1,419 pacientes con varias enfermedades no encontró asociación estadísticamente significativa del polimorfismo ITPA (94C>A) con leucopenia<sup>16</sup>, pero sus autores recomendaron hacer pruebas de genotipo para ITPA y NUDT15, previo a comenzar terapia con tiopurinas. Dichos autores

**Tabla 2** Comparación de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con y sin leucopenia

Parámetro	Pacientes con leucopenia (n = 25)	Pacientes sin leucopenia (n = 86)	Valor de p
Mediana de edad, (RIC) en años	44.5 (20)	34.5(20)	0.044
Mediana de la duración de la enfermedad, (RIC) en meses	48 (40)	33(43)	0.072
Mediana de peso corporal, (RIC) en kg	57 (22)	55 (19)	0.851
Mediana de dosis equivalente de azatioprina, (RIC) en mg	75 (43.8)	100 (25)	0.001
Mediana de la duración del uso de tiopurina, (RIC) en meses	20 (25.75)	8 (9)	0.015
Mediana de hemoglobina al inicio de la terapia, (RIC) en g/dl	11.25 (2.6)	11.3 (3.25)	0.629
Mediana de hemoglobina al final de la terapia, (RIC) en g/dl	9.55 (3.2)	11.6 (3)	0.001
Mediana de conteo total de leucocitos al inicio de la terapia, (RIC) por mm <sup>3</sup>	7,950 (4,663)	9,600 (5,050)	0.07
Mediana de conteo total de leucocitos al final de la terapia, (RIC) por mm <sup>3</sup>	3,250 (900)	6,450 (3,150)	0.001
Mediana de conteo de plaquetas al inicio de la terapia, (RIC) por mm <sup>3</sup>	315,500 (146,250)	326,000 (196,750)	0.385
Mediana de conteo de plaquetas al final de la terapia, (RIC) por mm <sup>3</sup>	251,000 (199,750)	269,000 (130,250)	0.876
Polimorfismo ITPA	4	24	0.228

ITPA: inosine triphosphate pyrophosphatase; RIC: rango intercuartil.

atribuyeron varios factores epigenéticos asociados con NUDT15 a la ocurrencia de eventos adversos. En nuestro estudio, encontramos mutaciones de ITPA en el 25.2% de los pacientes, pero no encontramos asociación entre las mutaciones ITPA y la leucopenia. Por lo tanto, hacer pruebas para polimorfismos ITPA, previo al comienzo de terapia con tiopurinas en poblaciones asiáticas, como la nuestra, podría no ser de ayuda en la clínica para predecir leucopenia.

La fortaleza de nuestro estudio reside en el hecho de que reporta sobre el polimorfismo en ITPA (C.94C>A) en pacientes con EII en el sur de Asia. Una limitación importante del estudio es el corto seguimiento de los pacientes tratados con tiopurinas. Es necesario un seguimiento largo para monitorear los efectos secundarios de las tiopurinas, dado que la leucopenia podría suceder en una etapa posterior de la enfermedad. Dado que la azatioprina se convierte biológicamente en 6-MP y la relación de dosis entre estas 2 es lineal, hemos incluido al único paciente en quien se utilizó 6-MP.

Además, los análisis de polimorfismos son relevantes para ambos fármacos. Para asegurarnos de que la inclusión de dicho paciente no tuviera impacto en el análisis relativo a la dosis, utilizamos la dosis equivalente de azatioprina (tabla 2) para dicho análisis.

En conclusión, las mutaciones ITPA fueron observadas en el 25.2% de la población india estudiada, y no existió asociación significativa entre los eventos adversos y el polimorfismo en ITPA. La presencia de un polimorfismo en ITPA no fue predictor para leucopenia. Sugerimos que no existe necesidad de hacer pruebas de rutina para ITPA en pacientes indios previo a comenzar terapia con tiopurina.

## Consideraciones éticas

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en la presente investigación. El trabajo cumple con las regulaciones actuales de la investigación bioética. El estudio fue realizado posterior a la aprobación del comité institucional de ética. Los autores declaran que el artículo no contiene información personal que permita la identificación de los pacientes.

## Financiación

No se recibió financiación con relación al presente estudio/artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Referencias

- Jena A, Jha DK, Kumar MP, et al. Prevalence of polymorphisms in thiopurine metabolism and association with adverse outcomes: A South Asian region-specific systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:491–501, <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2021.1900729>.
- Grover N, Bhatia P, Kumar A, et al. TPMT and NUDT15 polymorphisms in thiopurine induced leucopenia in inflammatory bowel



- disease: A prospective study from India. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:327, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-021-01900-8>.
3. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:44–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2005.10.019>.
  4. Zabala-Fernández W, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, et al. A pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes detects a relationship with side effects and clinical response in patients with inflammatory bowel disease receiving Azathioprine. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20:247–53. PMID: 21961091.
  5. Van-Dieren JM, Hansen BE, Kuipers EJ, et al. Meta-analysis: Inosine triphosphate pyrophosphatase polymorphisms and thiopurine toxicity in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:643–52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03412.x>.
  6. Stocco G, Cheok MH, Crews KR, et al. Genetic polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase is a determinant of mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:164–72, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.154>.
  7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:769–84, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.
  8. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al., ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:3–25, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
  9. Warner B, Johnston E, Arenas-Hernández M, et al. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:10–5, <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2016-100738>.
  10. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, et al. Review article: Thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:715–29, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02980.x>.
  11. Marsh S, King CR, Ahluwalia R, et al. Distribution of ITPA P32T alleles in multiple world populations. *J Hum Genet.* 2004;49:579–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s10038-004-0183-y>.
  12. Khera S, Trehan A, Bhatia P, et al. Prevalence of TPMT, ITPA and NUDT 15 genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83:341–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-018-3732-3>.
  13. Steponaitiene R, Kupcinskis J, Survilaite S, et al. TPMT and ITPA genetic variants in Lithuanian inflammatory bowel disease patients: Prevalence and azathioprine-related side effects. *Adv Med Sci.* 2016;61:135–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.008>.
  14. Zabala-Fernández W, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, et al. A pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes detects a relationship with side effects and clinical response in patients with inflammatory bowel disease receiving Azathioprine. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20:247–53.
  15. Odahara S, Uchiyama K, Kubota T, et al. A prospective study evaluating metabolic capacity of thiopurine and associated adverse reactions in Japanese patients with inflammatory bowel disease (IBD). *PLoS One.* 2015;10:e0137798, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137798>, eCollection 2015.
  16. Chen Z-Y, Zhu Y-H, Zhou L-Y, et al. Association between genetic polymorphisms of metabolic enzymes and azathioprine-induced myelosuppression in 1,419 Chinese patients: A retrospective study. *Front Pharmacol.* 2021;12:672769, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.672769>.