

소아 Henoch-Schönlein Purpura에서
전환성장인자- β 프로모터 유전자의
유전학적 다형성과 신장침범의 관련성

연세대학교 대학원
의 학 과
이 승 호

소아 **Henoch-Schönlein Purpura**에서
전환성장인자- β 프로모터 유전자의 유전학적
다형성과 신장침범의 관련성

지도 김 황 민 교수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2007년 7월 20일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 승 호

이승호의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2007년 7월 20일

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 지도해 주시고 용기를 북돋워 주신 김황민 교수님께 진심으로 감사드립니다. 연구과정을 통해 따뜻한 관심으로 저의 좁은 시야를 넓혀주신 이원수 교수님, 예병일 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다.

논문 작성기간 중 격려와 배려를 아끼지 않으신 소아과학 교실 교수님들께도 감사드립니다.

늘 곁에서 함께 고생하고 도와주는 소아과 의국원들에게 고마운 마음을 전합니다.

2007년 7월

저자 드림

차례

표 차례	ii
그림 차례	iii
국문요약	iv
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
1. 연구 대상	3
2. 방법	3
3. 통계분석	4
III. 결과	5
1. 역학적 특성	5
2. 검사소견	5
IV. 고찰	6
V. 결론	10
참고문헌	11
영문요약	15

표 차례

Table 1. Clinical characteristics of Henoch-Schönlein Purpura patients	17
Table 2. The genotypic and allelic frequencies at the TGF- β -509 in children with Henoch-Schönlein Purpura patients and controls.....	18
Table 3. Comparison of the genotypic frequencies of TGF- β -509 polymorphism in Henoch-Schönlein Purpura patients with & without renal involvement	19

그림 차례

Figure 1. polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphis gel electrophoresis of TGF- β -509 in children with Henoch-Schönlein Purpura	20
--	----

국문 요약

소아 Henoch-Schönlein Purpura에서 전환성장인자- β 프로모터 유전자의 유전학적 다형성과 신장침범의 관련성

Henoch-Schönlein Purpura (HSP)는 소아에서 흔한 전신성 혈관염으로 명확한 병인은 밝혀지지 않았으나 염증성 사이토카인들이 발병기전에 관여하는 것으로 여겨지며 그중 전환성장인자- β 가 HSP의 발병기전과 연관이 있는 것으로 보여진다. 전환성장인자- β 프로모터 유전자의 유전학적 다형성에는 G-800A, C-509T 두 종류가 있으며 이중 C-509T 유전자 다형성이 HSP와 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구의 목적은 전환성장인자- β 프로모터 유전자의 유전학적 다형성과 HSP 환자에서의 신장 침범과의 관련성을 조사하고자 하는 것이다.

2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단받은 15세 이하 환자 34명과 같은 기간 본원을 방문한 정상 대조군 27명을 대상으로 하였으며 진단기준은 American College of Rheumatology Criteria 에 따랐다. 전환성장인자- β 다형성 유전자 표현형은 중합효소연쇄반응-제한효소반응장다형 검사(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism: PCR-RFLP)로 환자군과 대조군에서 시행하였다.

환자군 34명 중에서 남아가 14명, 여아가 20명이었고 발병당시의 평균연령은 6.5세였으며 모두 자반증을 보였고 26명(76%)의 환아가 관절통을 호소하였다. 복부증상을 보인 경우는 24명(70%), 신장침범을 보인 환아는 10명(29%)이었다.

HSP 환자군과 대조군에서 전환성장인자- β 프로모터 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 45%, 48.8% 였으며, T 대립유전자 빈도 간에 통계학적으로 유

의한 차이는 없었다($P=0.37$). TT 유전자 표현형도 환자군과 대조군에서 빈도의 차이가 없었고(26% vs. 22%, $P=0.37$), 환자군 중 신장 침범에 있어서도 유의한 차이가 나타나지 않았다(29% vs. 20%, $P=0.77$).

전환성장인자- β 유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환자의 질병 감수성이나 신장침범과의 연관성을 보임을 관찰할 수 없었으며 HSP 환자들에게 있어서 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 전환성장인자- β 와 신장 침범 및 질병 감수성과의 연관성을 명확히 하는데 필요할 것으로 보인다.

핵심되는 말 : Henoch-Schönlein Purpura, TGF- β polymorphism, Renal involvement

소아 **Henoch-Schönlein Purpura**에서
전환성장인자- β 프로모터 유전자의 유전학적
다형성과 신장침범의 관련성

<지도 김 황 민 교수>

연세대학교 대학원 의학과
이 승 호

I. 서론

Henoch-Schönlein Purpura (HSP)는 소아에서 발생하는 전 신성 혈관염 중 가장 흔한 빈도를 보이며 자반증, 관절통, 복부 증상, 신장 증상이 특징적으로 나타난다. 이중 신장 증상이 가장 심각한 합병증을 야기하며, 사구체 신염의 형태로 나타나는 경우는 20-80% 에 달하며 일부 환자에서 만성신부전으로 진행하기도 한다. HSP의 원인은 아직 알려져 있지 않으나 선행 감염이 유발인자로 50% 이상의 증례에서 보고 되었다.¹⁾

HSP의 증증도와 신장침범의 여부를 결정하는 요인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. HSP의 염증작용에 있어서 interleukin-1 (IL-1), IL-6, 종양괴사성인자- α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) 그리고 전환성장인자- β (transforming growth factor- β : TGF- β) 등의 여러 시토카인들이 중요한 역할을 수행하는 것

으로 알려져 있다.²⁾ 이중 전환성장인자- β 는 다양한 기능을 발현하는 시토카인으로 병적인 조절곤란이 암이나 동맥경화, 자가면역질환에 관계되는 것으로 알려져 있으며, HSP의 염증작용에 관여하는 것으로 사료된다.^{3,4,5)} 전환성장인자- β 에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 509 bp의 T 대립유전자가 전환성장인자- β 의 농도와 관련이 있으며, 이는 전환성장인자- β 생성의 조절에 있어 유전적 인자의 관련성을 제시한다.⁶⁾ 최근에는 전환성장인자분비 T 세포가 HSP 급성기에 증가한다는 보고와 전환성장인자- β 프로모터 유전자 다형성과 HSP에 대한 질병 감수성 증가와 연관이 있다는 보고가 있었다.⁷⁾

이에 저자들은 전환성장인자- β 프로모터 유전자 다형성과 소아 HSP 환아에서의 감수성 관련 및 그 신장 침범간의 관련성에 대하여 조사하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 6월부터 2005년 6월까지 연세대학교 원주기독병원 소아과를 방문하여 HSP로 진단받은 15세 이하 환자 34명과 같은 기간 본원을 방문한 정상 대조군 27명을 대상으로 하였으며 진단기준은 American College of Rheumatology Criteria 에 따랐다.⁸⁾ 처음 진단 후 24개월간 추적 관찰 후 HSP 환자 중 신장 침범이 확인된 환자는 10명(29%)이었으며 신장 침범은 추적 관찰 기간 중 요검사상 혈뇨 혹은 단백뇨가 있는 경우로 혈뇨의 기준은 육안적 혈뇨 또는 고배율상 5개 이상의 적혈구를 관찰할 수 있는 경우로 하였다. 중증의 신장 침범의 정의는 신증후군 범위의 단백뇨($\geq 1.0\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$), 혹은 고혈압을 동반한 혈뇨, 혹은 신기능부전으로 정의하였고 10명의 환자 중 2명(20%)이 해당되었다. 정상 대조군에서 신장 질환, 고혈압, 자가 면역 질환의 가족력은 없었다.

전환성장인자- β 다형성 유전자 표현형은 중합효소연쇄반응-제한효소반응장다형 검사(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism: PCR-RFLP)로 환자군과 대조군에서 시행하였다.

2. 방법

전환성장인자- β 에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 이중 전환성장인자- β 프로모터 유전자의 C-509T 다형성 분석을 시행하였다.

DNA의 추출은 다음과 같이 시행하였다. 환자군과 대조군에서 채취한 EDTA 처리된 혈액에서 혈액 검체 100-200 μL 와 RBC lysis 완충액(NH_4Cl 150mM, KHCO_3 1mM, EDTA 0.1mM, pH 7.2) 300-350 μL 를 섞은 후 65°C에서 10분간 incubation한 후 13000rpm으로 4°C에서 10분간 원심 분리하였다. 상층액을 분리 후 100% ethanol 1ml 을 넣고 20°C에서 30분간 방치한 후, 13000rpm으로 4°C에

서 15분간 원심분리하였다. 다시 상층액을 버리고 80% ethanol 500 μ L을 넣고 13000 rpm 으로 4°C에서 5분간 원심 분리 후 다시 상층액을 버리고 건조하였다. TE 완충액(Tris 10mM, EDTA 1mM, pH 8.0) 100 μ L에 RNase 2 μ L을 넣고 37°C에서 30분간 incubation하였다.

중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR)은 100 ng 의 genomic DNA 25ml, 10 mM KCl Buffer(Bioline, London, UK); 0.2mM dNTPs(Bioline, London, UK); 1U 의 Taq DNA polymerase(Bioline, London, UK)의 반응물로 구성되었으며, 전환성장인자- β 유전자의 프로모터 부위는 중합효소연쇄반응으로 증폭하기 위한 sense primer는 (5'-CAGACTCTAGAGACTGTCAG-3'), antisense primer는 (5'-GTCACCAGAGAAAGAGGAC-3') 이었다.

PCR 프로토콜은 초기 변성(initial denaturation)이 95°C에서 5분, 변성이 95°C에서 45초, 소환(annealing)은 54°C에서 45초, 확장(extension)이 72°C에서 45초간 40 회 반응시키고, 최종 확장(final extension)이 72°C 에서 2분간 시행 되었다. 중합효소연쇄반응으로 얻은 산물을 Bsu 36I (New England Biolabs, Hitchin, UK)제한 효소로 37°C에 두 시간 처리하였다. 반응 후 ethidium bromide로 염색한 2% agarose gel에서 전기영동을 시행, 관찰하였다.

3. 통계적 분석

환자군과 대조군에서의 유전자 표현형과 대립유전자 빈도는 χ^2 검정검사 Fisher's exact test를 시행하여 비교하였으며 통계프로그램은 SPSS 12.0을 사용하였다. 대응위험도(odds ratio: OR)와 95% 신뢰구간을 사용하였으며 $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 결과

1. 역학적 특성

환자군은 34명이었으며 남아가 14명, 여아가 20명이었다. 발병당시의 평균연령은 6.5세였으며 모두 자반증을 보였고 26명(76%)의 환아가 관절통을 호소하였다. 복부증상을 보인 경우는 24명(70%)이었으며 그 중 혈변을 보인 환자는 3명이었다. 신장침범을 보인 환아는 10명(29%)이었다(Table 1.).

2. 검사 소견

HSP 환자군과 대조군에서 전환성장인자- β 프로모터 유전자 다형성의 T 대립유전자 빈도는 각각 45%, 48.8%로, 두 군간에 T 대립유전자의 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2.)($P=0.37$, OR:1.05, 95% CI:0.58-2.83).

TT, TC, 그리고 CC 의 각 유전자 표현형의 빈도에 있어 환자군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었으며, TT 유전자 표현형도 환자군과 대조군에서 빈도의 차이를 보이지 않았고(26% vs. 22%, $P=0.37$), 신장 침범이 없던 환자군과 신장침범이 있던 환자군간에 있어서도 유의한 차이가 없었다(Table 3.)(29% vs. 20%, $P =0.77$).

전환성장인자- β 프로모터 유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환아의 질병 감수성이나 신장침범과의 연관성은 관찰할 수 없었다.

IV. 고찰

HSP는 자반증, 복부증상, 관절통을 보이는 전신성 혈관염으로 성인보다 소아에서 호발하는 질환이다. 1837년 Schönlein이 피부 자반, 관절통이 있는 소아를 보고한 이래 1874년 Henoch가 자반증, 관절통과 신염이 동반된 증후군을 기술하여 Henoch-Schönlein Purpura (HSP)로 불리게 되었다.¹³⁾ Allen 등¹¹⁾이 알러지 면역 반응과 연관하여 anaphylactoid purpura 라는 용어를 사용하기도 하였으며, 소아에서 호발하는 양성의 혈관염으로 인식되어 왔다. 이후 1990년 Mills 등⁸⁾에 의해 American College of Rheumatology Criteria 진단기준이 제시되고 성인 HSP가 진단되면서 임상양상의 차이 및 예후관련 인자에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다.

HSP는 소아에서 더 흔하고 전체 발생율은 10만명당 9명으로 알려져 있다. 대부분의 환자가 2-8세에 발병하며, 50%에서 5세 이전, 75%에서 10세 이전에 발생하고 남아에서 더 흔하며 겨울에 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다.^{13,14,15)}

소아에서 호발하고 계절적 차이가 있으며 호흡기 감염의 선행이 많고 대부분 자연 치유된다는 점은 바이러스 항원 병인론을 뒷받침해주는 소견이나 HSP의 원인은 아직 명확히 알려지지 않았다. 선행 감염, 약물, 종양 등의 여러 요인들이 유발인자로서 발병에 관계가 있으며 선행 감염으로는 상기도 감염이 제일 흔한 것으로 보고되고 있다.^{13,14,15)} 연쇄상구균, 마이코플라즈마, B형 간염, adenovirus, human parvovirus B19, helicobacter pylori 등과의 관련성이 전구증상, 발병시기와 연관되어 HSP 발병에 관련성이 제시된 바 있다.¹⁸⁾ 성인에서 추적 관찰시 합병증 발생빈도가 소아보다 상대적으로 높아 소아와는 다른 병원체의 연관성, 면역계 또는 유전적 차이 등이 병인으로 제기 되고 있다.

HSP의 임상 증상은 반수 이상의 환아에서 자반증이 최초로 발생하며 4세 이하에서 두피부종을 보이기도 한다. 자반증은 압력을 가해도 소실되지 않는 것이 특징이며 색이 열리는 양상을 보이며 소실한다. 60-70%의 환자가 관절통을 경험하고 사지관절통이 대부분이며 자연 치유되나 매우 고통이 심할 수 있다. 복부증상

은 복부통증이 흔하고 출혈은 대변 잠혈 반응 검사만 양성인 경우에서 대량 출혈까지 다양하게 나타날 수 있으며 원인을 알 수 없는 급성 복통을 보이는 환아에서 피부의 주의 깊은 시진이 필요하다.¹³⁾

HSP의 진단을 위한 특이적 검사는 현재까지 없으나 호산구 증가를 동반한 백혈구증가증, 혈소판증가증이 관찰되며 적혈구침강속도의 증가가 75%에서 관찰된다.

HSP는 대부분 자연 치유되며 치료는 증상에 대한 보존적 치료가 주가 된다. 스테로이드 치료는 질환 자체의 경과를 변화시키지는 않으나 장출혈이나 신장 침범시에 투여하는 것으로 되어있다. 드물게 대량의 장출혈이나 심한 고환 침범을 보이는 환아의 경우 methylprednisolone 펄스 요법이 효과가 있다는 보고들이 있었다.²²⁾

HSP 환자에서 드물게 합병증이 발생한다. 장중첩증이 1-5%에서 보고되며 70% 이상이 회장회장형으로 바륨 또는 공기 정복의 적응증이 아닌 경우가 많아 초음파 진단이 추천된다. 고환염의 발생빈도는 보고자마다 차이가 있으나 Saulsbury 등¹⁸⁾은 13%까지 보고한 바 있다.

HSP에서의 신장 침범율은 20-80%로 보고되며 초기 증상에서 신증상이 나타날 때까지 대부분 4주 이내가 소요된다. 성인과 달리 소아에서는 신염이 발생하더라도 경증이거나 극히 일부에서 신부전으로 진행한다. 소아에서 HSP 신염은 대부분 혈뇨 또는 경도의 단백뇨를 동반한 혈뇨의 양상을 보이고 발병 당시 심한 단백뇨를 보이거나 고혈압, 질소혈증을 동반한 급성신장염의 소견을 보일 때는 예후가 나쁘고, 신생검에서 병변이 심할수록 불량한 예후를 보인다고 보고 되고 있다. 성인에서 중증 신장 침범 및 장기 관찰 시의 신부전등의 합병증의 발생 빈도가 상대적으로 높다는 보고가 있었고 그 외에 성인에서 장출혈, 신장 침범 및 신부전 발생 빈도가 유의하게 높았다고 하며 발병 연령이 신증상의 중등도와 관련된 주요 예후 인자로 여겨지게 되었다.¹⁶⁾ HSP 신염은 사구체간질의 증식과 사구체간질내 IgA 면역복합체의 침착 소견을 보이며 이는 IgA 신병증과 동일한 면역 병리기전으로 같은 질환의 다른 임상적 소견을 나타내는 것으로 해석 되기도 하였다. 연령을 포함한 여러 인자들이 신장 침범의 예후인자로 연구되고 있다. 심한 복통과 자반증의 지속, factor VIII 활성 감소 및 스테로이드 치료를 받은 경우에서 중

증의 신장 침범이 의미있게 높다는 연구가 있었다.¹⁹⁾ 반면 초기 스테로이드 치료가 신장 침범 예방에 효과가 있다는 연구도 있어²⁰⁾ 스테로이드 치료의 신장 침범에 대한 영향에 대해서 아직 논란의 여지가 있다.

HSP의 예후에 대하여 Blanco 등¹⁷⁾은 성인에서 신증상 빈도와 신장 침범의 중증도는 유의하게 높았지만 평균 21.8개월의 추적 관찰 동안 89.2%에서 완전 회복을 보였다고 보고하여 성인에서도 비교적 양호한 예후를 시사하였다. 반면 Garcia-Porrúa 등²¹⁾은 소아는 신부전의 합병증 발생 없이 약 10%에서 신증상의 지속을 보인데 반해 성인은 약 40%에서 신증상이 지속되고 10%는 신부전으로 진행하였다고 보고하였다.

HSP 환자에서 신장 침범에 대한 감수성 및 중증도에 대한 여러 시토카인 유전자의 다형성은 각각의 시토카인 유전자의 단독적 영향이라기 보다 하나 이상의 다형성이 상호독립적으로 영향을 미치는 것으로 생각된다. HSP 신염의 병인 및 그 진행에 있어서 IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, 종양괴사인자- α , 인터페론 γ , HLA-DRB1*01, 전환성장인자- β 등의 유전자 다형성이 관련되는 것으로 알려져 있다.^{9,10,12,16)}

이중 전환성장인자- β 는 다양한 기능을 발현하는 시토카인으로 병적인 조절 곤란이 암이나 동맥경화, 자가면역질환에 관계되는 것으로 알려져 있다. 혈중 전환성장인자- β 와 다른 임상적 인자들간의 관련성은 입증되지 않아⁶⁾ 전환성장인자- β 농도에 유전학적 인자가 관련되어 있을 것으로 보여진다. 전환성장인자- β 는 또한 HSP의 염증 작용에 관여하는 것으로 여겨지고 있다.^{3,4,5)}

1998년 Grainger 등⁶⁾이 전환성장인자- β 에는 C-509T와 G-800A의 두개의 단일 뉴클레오타이드 유전자 다형성이 존재하며 509 bp의 T 대립유전자가 전환성장인자- β 의 농도와 상관관계가 있음을 보여, 전환성장인자- β 생성의 조절에 유전적 인자가 관련될 수 있다고 제시하였다.

2000년 Yang 등³⁾이 전환성장인자- β -분비 T 세포가 HSP 급성기에 의미 있게 상승함을 제시하였고, 2004년에는 29명의 HSP 환자군과 36명의 대조군의 연구에서 전환성장인자- β C-509T 유전자 다형성이 HSP에 대한 질병감수성과 연관이 있음을 보고하였다. 이 연구에서 Yang 등⁷⁾은 전환성장인자- β -509 TT 유전자 표현형

이 대조군보다 HSP 환자군에 더 흔하며(31% vs. 8%), TT 유전자 표현형을 보인 환아에서 TC, CC 유전자 표현형을 보인 환아보다 더 심한 임상증상 발현을 보였으며, 또한 신장침범의 발생율도 TT 유전자 표현형에서 TC, CC 유전자 표현형보다 높은 것으로 보고하였다.

또한 Chihara 등²³⁾은 32명의 IgA 신병증환자를 대상으로 한 연구에서 전환성장인자- β 가 IgA 신병증의 진행에 있어서 사구체 세포의 세포자멸사를 활성화시켜 중요부분을 담당할 것이라고 제시한 바 있다. 2005년 Lim 등²⁴⁾은 108명의 환자군과 55명의 대조군을 대상으로 IgA 신병증 환자에서 전환성장인자- β 유전자 표현형의 유의한 차이가 존재하며, C-509T 다형성을 보이는 환자에서 높은 전환성장인자- β 혈중 농도를 보이며 신부전으로 진행되는 확률이 증가함을 제시한 바 있다.

그러나 대조적으로 본 연구에서 전환성장인자- β C-509T 유전자 다형성이 HSP 환아에서 증가한 질병 감수성과의 상관 관계가 있음을 볼 수 없었으며 T 대립유전자 빈도 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한 TT, TC, 그리고 CC의 각 유전자 표현형의 빈도에 있어 환자군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었고, 환자군 중 신장 침범에 있어서도 유의한 차이가 나타나지 않았다.

저자는 전환성장인자- β 유전자 다형성의 TT 표현형과 T 대립유전자의 빈도가 HSP 환아의 질병 감수성이나 신장 침범과의 연관성을 보임을 관찰할 수 없었다.

본 저자는 전환성장인자- β 유전자 다형성이 HSP 환아의 질병 감수성 및 신장침범과 연관성이 있다는 가설 하에 연구를 진행하였으나 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났으며 작은 대상집단, 인종적 차이와 같은 변수들도 결과와 무관하지 않을 것으로 사료된다.

향후 이러한 HSP 환자들에게 있어서 보다 큰 집단을 대상으로 하는 연구가 전환성장인자- β 와 신장 침범 및 질병 감수성과의 연관성을 명확히 하는데 필요할 것으로 보인다.

V. 결론

본 연구에서 HSP 환자군과 정상대조군에서 전환성장인자- β 509 위치에서의 T 대립유전자의 차이는 없었으며 HSP 환자군에서 질병 감수성이나 신장 침범 유무에 따른 전환성장인자- β 유전자 다형성도 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 보다 정확한 전환성장인자- β 유전자 다형성의 영향을 확인하기 위해서 많은 수의 증례를 대상으로 한 장기간의 추적 관찰 연구가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

- 1) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Henoch-Schonlein purpura. In: Ball GV and Bridges SL, editors. Vasculitis. New York: Oxford University Press; 2002:476-94.
- 2) Haycock GB (1998) The nephritis of Henoch-Schonlein purpura. In: Davidson AM, Cameron JS, Grnfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds) Oxford textbook of clinical nephrology, 2nd edn. Oxford Medical Publications, New York, pp 845-917.
- 3) Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL (2000) Increased TGF- β secreting T cells and IgA anticardiolipin antibodies levels during acute stage of childhood Henoch-Schonlein purpura. Clin Exp Immunol 122:285-90.
- 4) Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL (2002) The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- α treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Immunol 130:3523-57.
- 5) Ivanovic V, Melman A, Davis-Joseph B, Valcic M, Geliebter J (1995) Elevated plasma levels of TGF- β 1 in patients with invasive prostate cancer. Nat Med 1:282-284.
- 6) Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, Grace AA, Schofield PM, Chauhan A (1995) The serum concentration of active

transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1:74-79.

7) Yao-Hsu Yang, Huey-Jen Lai, Cheng-Kai Kao, Yu-Tsan Lin, Bor-Luen Chiang (2004) The association between transforming growth factor- β gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 19:972-75.

8) Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-21.

9) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA (2002) Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 29:1404-7.

10) Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA (2002) Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 29:2367-70.

11) Allen DM, Diamond LK, Howell DA, Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome) : review with a follow-up of the renal complications. *Am J Dis Child* 1960;99:833-54.

12) Kulkarni AB, Ward JM, Yaswen L, Mackall CL, Bauer SR, Huh CG, Gress RE, Karlsson S (1995) Transforming growth factor-beta1 null mice-an

animal model for inflammatory disorders. *Am J Pathol* 146:264-275.

13) Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004:826-8.

14) Tizard EJ. Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-3.

15) Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlein Purpura. *Advances in Pediatrics* 1999;10:2637-44.

16) Baebas N, Saacti U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, et al. The role of cytokines in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997;26:456-460.

17) Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997 May;40(5):859-64.

18) Saulsbury FT, Henoch-Schönlein purpura in children : report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999;78:395-409.

19) Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:196-201.

20) Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early

prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-4.

21) Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults : clinical differences in a defined population. *Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.

22) Wang L, Huang FC, Ko SF, Cheng MT. Successful treatment of mesenteric vasculitis caused by Henoch-Schönlein purpura with methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2003 May;22(2):140-2.

23) Chihara Y, Ono H, Ishimitsu T, Ono Y, Ishikawa K, Rakugi H, Ogihara T, Matsuoka H. (2006) Roles of TGF- β 1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy. *Clin Nephrol* Jun;65(6):385-92.

24) Lim CS, Kim YS, Chae DW, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Kim IS. (2005) Association of C-509T and T-869C polymorphisms of transforming growth factor- β 1 gene with susceptibility to and progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* Feb;63(2):61-7.

Abstract

**Transforming growth factor- β Gene promoter
Polymorphism Association with renal involvement
in Henoch-Schönlein Purpura in Childhood**

Seung Ho Lee

Department of Medicine

The graduate school, Yonsei university

(Directed by professor Hwang Min Kim)

Several cytokines play important roles in the inflammatory process of Henoch-Schönlein Purpura(HSP). It is likely that transforming growth factor- β (TGF- β) is involved in the pathogenesis of HSP. The purpose of this study is to investigate whether TGF- β promoter polymorphisms are associated with renal involvement of childhood HSP.

34 patients (younger than 15 years) who had been diagnosed as HSP and 27 controls were examined. Patients and controls were genotyped for TGF- β C-509T by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

The T allelic frequencies in patients and controls showed no difference. (45% vs. 48.8%), no allele or genotype differences between the group of HSP and control were observed. The frequencies of TGF- β 509 genotypes TT,TC, and CC were not different in patients and controls(26% vs. 22%). The TT genotype of polymorphism of the TGF- β C-509T gene have no relation to the susceptibility of children to HSP and renal involvement in HSP.

TGF- β T allele might be not related to the susceptibility of children to HSP. The TT genotype of polymorphism of the TGF- β C 509T gene does not appear to influence on renal involvement.

Key Words : Henoch-Schönlein Purpura, TGF- β polymorphism, Renal involvement

Table 1. Clinical characteristics of Henoch-Schönlein Purpura patients

	No.(%)
Purpura	34(100%)
Arthralgia	26(76%)
Bowel angina	24(70%)
GI bleeding	3(8%)
Renal involvement	10(29%)
Severe renal involvement	2(5%)

Table 2. The genotypic and allelic frequencies at the TGF- β -509 in children with Henoch-Schönlein Purpura patients and controls

TGF- β C-509T			
	HSP (n=34)	Controls (n=27)	<i>P</i> value
Genotype CC	11(32%)	7(25%)	
Genotype CT	14(42%)	14(53%)	
Genotype TT	9(26%)	6(22%)	0.25
Allele C	55%	51.2%	
Allele T	45%	48.8%	0.37

Table 3. Comparison of the genotypic frequencies of TGF- β -509 polymorphism in Henoch-Schönlein Purpura patients with & without renal involvement.

	HSP group		<i>P</i> value
	without renal involvement	with renal involvement	
	n=24	n=10	
Genotype CC	7(29%)	3(30%)	
Genotype CT	10(42%)	5(50%)	
Genotype TT	7(29%)	2(20%)	0.77

Figure 1. polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphis gel electrophoresis of TGF- β -509 in children with Henoch-Schönlein Purpura.

