

씨트린 결핍증에 의한 중증의 신생아 담즙 정체성 황달

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과¹, 의학유전학센터²

이범희^{1, 2} · 김유미¹ · 김구환² · 유한욱^{1, 2}

Severe Type of Neonatal Intrahepatic Cholestatic Jaundice by Citrin Deficiency

Beom Hee Lee^{1, 2}, Yoo-mi Kim¹, Gu-Hwan Kim², Han-Wook Yoo^{1, 2}

Department of Pediatrics¹, Medical Genetics Clinic and Laboratory²,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea.

Since the causative gene, *SLC25A13* which encodes citrin, was discovered in 1999, over 500 cases with citrin deficiency have been identified. Two phenotypes can occur by citrin deficiency, neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency (NICCD) and adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Some patients with NICCD develop CTLN2 in their later lives. Although cholestatic jaundice is spontaneously resolved within the first year of life in most cases with NICCD, a few cases experience progressive hepatic failure. In this report, two neonates with severe type of NICCD were described. Both cases exhibited neonatal cholestatic jaundice, hyperammonemia and severe coagulopathy. Of note, plasma citrulline and blood galactose levels were extremely high. Serum α -fetoprotein, plasma methionine, arginine, and threonine-to-serine ratio were elevated as well. *SLC25A13* mutations were found in all the four alleles of both patients. With the commencement of lactose-free formula, coagulopathy and hyperammonemia were resolved, and galactose level was normalized. Currently, no factor has been identified to predict the prognosis of NICCD. More experiences are needed to build up the adequate therapeutic strategies for severe type of NICCD. Our experience, however, indicates that the degree of citrullinemia and galactosemia might reflect the severity.

Key words: Citrin, *SLC25A13*, NICCD, citrullinemia type 2

서 론

씨트린(Citrin)은 간의 사립체막에 존재하는 단백으로서, aspartate와 glutamate를 세포질과 사립체에서 상호 교환하는 역할을 한다¹⁾. 씨트린은 aspartate를 세

포질에 공급하여 요소회로의 원활한 순환을 도울 뿐만 아니라, malate aspartate shuttle를 통하여 세포 내 NADH를 사립체로 이동시킴으로 간접적으로 사립체의 전자전달계에도 관여한다²⁾. 씨트린은 염색체 7번의 장완(7q21.3)에 존재하는 *SLC25A13* (solute carrier family 25 (aspartate/ glutamate carrier), member 13) 유전자에 의해 전사된다²⁾.

씨트린 결핍증은 두 가지의 질환양상을 보인다. 첫 번째 질환은 신생아 시기에 담즙 정체성 황달이 지속

책임저자: 유한욱, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

되는 질환으로 neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency (NICCD; OMIM # 605814)이고, 다른 하나는 10대 후반부터 성인기에 갑작스런 고암모니아 혈증으로 발현하는 adult-onset type II citrullinemia (CTLN2; OMIM # 603471) 이다^{1, 3, 4)}. NICCD의 경우는 대개 생후 1개월 이후까지 지속되는 담즙 정체성 황달을 보여 발견되며, 신생아 대사 이상 스크리닝 검사 상 citrullinemia, methionemia, galactosemia 등의 소견이 진단에 중요한 지표가 된다. NICDD는 대부분 임상 경과가 양호하여 특별한 치료 없이 생후 1년 이내에 호전되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 이에 반해 CTLN2의 환자는 반복적인 고암모니아성 뇌병증에 의하여 간이식만이 근본적인 치료법이다^{6, 7)}. NICCD 환자라 하더라도 일부의 환자는 진행성 간부전이 보일 수 있으며, 이로 인해 간이식이 필요할 수도 있다.

NICCD는 혈장 아미노산 분석, 암모니아혈증의 정도 등의 소견으로 citrullinemia type 1과의 구분이 비교적 용이한 것으로 알려져 있으나, 환자에 따라서는 감별진단의 소견이 명확하지 못한 경우도 있다. 본 연구자들은 심한 간기능의 저하가 동반되어 일반적인 NICCD의 환자와는 다른 증상 및 징후로 발현한 NICCD 환자들을 경험하였기에 이에 대한 보고를 하는 바이다.

대상 및 방법

1. 환자

신생아 대사 이상 검사 상 citrulline의 수치가 증가되어 의뢰된 2명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 임상 소견 분석

2명의 환자들을 대상으로 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사, 혈액 응고 검사, 혈장 아미노산 분석, 전혈 갈락토오스 수치, 혈청 α -fetoprotein과 간의 도플러 초음파를 시행하였다. 환자의 치료와 임상 경과에 관하

여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2) 유전학적 분석

Puregene DNA Isolation Kit (Gentra Systems, MN, USA)를 이용하여 말초혈액의 백혈구에서 genomic DNA 분리하였다. *SLC25A13*의 18개의 엑손과 엑손-인트론 경계부위를 18쌍의 primer를 이용하여 polymerase chain reaction (PCR) 증폭을 하였다. 증폭은 30 cycle를 시행하였다. 각각의 cycle은 denaturation at 95°C for 30 sec, annealing at 55°C for 30 sec, extension at 72°C for 45 sec으로 수행하였다. PCR 산물을 1.2% agarose gel에 전기 영동으로 확인 후 BigDye Terminator v3.0 Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 DNA 염기서열을 분석하였다.

결 과

1. 환자

환자는 재태연령 40주에 2.54 kg의 체중으로 출생하였다. 부모는 비혈연관계의 한국인이었다. 생후 5일에 시행한 신생아 광범위 대사 이상 질환 스크리닝에서 citrulline이 54 $\mu\text{mol/L}$ (정상 범위; <50 $\mu\text{mol/L}$)으로 증가함이 발견되었다. 생후 14일경 시행한 반복 검사 상에서 1,247 $\mu\text{mol/L}$ 으로 증가되었다. 당시 시행한 갈락토오스는 5.9 mg/dL로 정상범위(<13 mg/dL)였다. 이후 시행한 검사 상에서도 혈장 citrulline의 지속적인 상승 소견 보여 생후 1개월에 본 병원으로 전원되었다. 환이는 전반적 활동도는 정상이었고, 음식 섭취량의 감소나 반복적인 구토 호소하지 않았다.

내원 당시 환자는 신장 52.3 cm (50 백분위수), 체중 3.3 kg (5백분위수), 두위 35 cm (3-50 백분위수)였다. 경도의 공막 황달이 관찰되었으나, 간이나 비장은 촉지되지 않았다. 시행한 검사 상 hemoglobin 9.2 g/dL, alanine transaminase 20 IU/L, aspartate transaminase 60 IU/L, total bilirubin 8.2 mg/dL, direct bilirubin 3.5 mg/dL, total protein 4.2 g/dL,

albumin 2.5 g/dL 이었다. 혈액응고 검사 상 prothrombin time이 32.7% (70-140%), activated partial thromboplastin time이 79.2 sec (25-35 sec)으로 증가되었다. Fibrinogen degradation product (2.3 µg/mL, 정상; <52.9 µg/mL과 D-dimer test (0.57 µg/mL FEU, 정상; <0.5 µg/mL FEU)는 특이 소견 없었다. 암모니아는 147 µmol/L (정상, <35 µmol/L)로 정도의 증가를 보였다. 간도플러 초음파 검사 상에서 간 실질질은 정상적인 음영을 보였으며, 간문맥-체정맥 단락의 소견은 없었다.

환자는 citrullinemia type 1의 가능성을 고려하여 단백제한 및 암모니아를 낮추기 위해 sodium benzoate와 phenyl butyrate를 투여하며 경과 관찰 하였다. 그러나, 입원 7일경에 확인된 검사 상 환자의 갈락토오스 수치는 55.1 mg/dL로 증가되어 있었으며, 혈장 아미노산 분석 결과 상 citrulline이 1,306 µmol/L으로 고도 증가가 확인되었으나, arginine, glutamate와 methionine의 상승이 동반되었다. Alanine과 glutamine은 정상이었으나, threonine to serine ratio는 2.6 이었다(Table 1). 환자는 단백제한 식이를 취소하고 대두분유로 유당을 제한하였다. α-fetoprotein은 67,200 ng/mL로 고도 증가의 소견을 보였다. *SLC25A13*의 유전자 분석 상 c.[674C>A];[1638_1660dup] (p.[Ser225*];[Ala554Glyfs*17])의 돌연변이가 확인 되었다. 생후 3개월에 시행한 검사 상 hemoglobin 9.3 g/dL, alanine transaminase 52 IU/L, aspartate transaminase 94 IU/L, total bilirubin 1.1 mg/dL, direct bilirubin 0.6 mg/dL, total protein 5.9 g/dL, albumin 3.6 g/dL 이었다. 혈액응고 검사 상 prothrombin time

이 104% (70-140%), activated partial thromboplastin time이 29 sec (25-35 sec)으로 호전되었다. 암모니아는 46 µmol/L 이었고, 갈락토오스 수치는 0.6 mg/dL으로 감소하였다(Fig. 1).

환자는 생후 6개월 이후 일반 식이로 전환하였고, 생후 1년 2월에 검사 상 신장 76.4 cm (50 백분위수), 몸무게 9.54 kg (50 백분위수), 두위 46 cm (50 백분위수)로 정상 범위 었다. 시행한 검사 상 hemoglobin 10.2 g/dL, alanine transaminase 38 IU/L, aspartate transaminase 70 IU/L, total bilirubin 0.4 mg/dL, total protein 7.1 g/dL, albumin 4.1 g/Dl, prothrombin time이 106% (70-140%), activated partial thromboplastin time이 27 sec (25-35 sec), 암모니아는 32 µmol/L 이었고, 갈락토오스 수치는 0.6 mg/dL였다. Citrulline은 73 µmol/L으로 감소하였다(Fig. 1).

2. 환자2

환자는 재태연령 38주에 2.49 kg의 체중으로 출생 하였다. 부모는 비혈연관계의 한국인이었다. 모유 수유와 분유 수유를 혼합하여 먹던 중 생후 5일에 시행한 신생아 광범위 대사 이상 질환 스크리닝에서 citrulline이 242.6 µmol/L (정상 범위; <65.6 µmol/L)으로 증가함이 발견되었다. 생후 10일경 시행한 반복 검사 상에서 617.6 µmol/L으로 증가되었다. 당시 시행한 갈락토오스는 3.5 mg/Dl로 정상범위(<13 mg/dL)였다. 생후 20일경 시행한 혈장 아미노산 분석 상 73 µmol/L으로 감소되던 중 생후 1개월에 본 병원으로 전원 되었다. 환아는 전반적 활동도는 정상이었고, 음식 섭취

Table 1. Plasma Amino Acid Profiles of Patients with NICCD at Diagnosis

	Patient 1	Patient 2
Age/gender	F/1 month	F/1 month
Citrulline (3-35 µmol/L)	1306	775
Arginine (12-133 µmol/L)	165	365
Alanine (143-439 µmol/L)	416	306
Glutamine (246-1182 µmol/L)	146	178
Glutamate (10-133 µmol/L)	346	240
Methionine (9-42 µmol/L)	262	319
Threonine-to-serine ratio (<1.10)	2.6	3.3

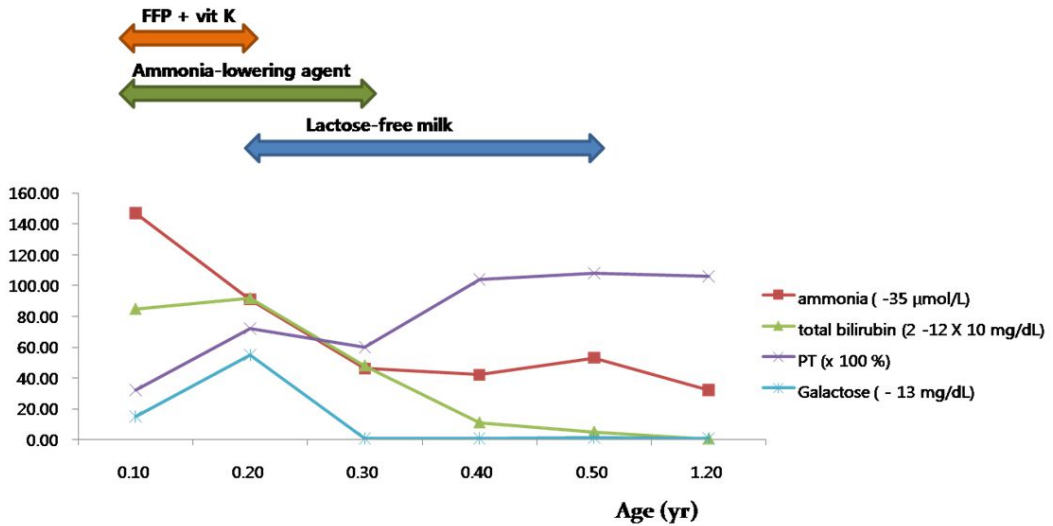


Fig. 1. Clinical course of patient 1.

량의 감소나 반복적인 구토 호소하지 않았다.

내원 당시 환자는 신장 52.3 cm (50 백분위수), 체중 3.4 kg (5백분위수), 두위 34 cm (3-50 백분위수)였다. 경도의 공막 황달이 관찰 되었으나, 간이나 비장은 촉지되지 않았다. 시행한 검사 상 hemoglobin 11.5 g/dL, alanine transaminase 42 IU/L, aspartate transaminase 110 IU/L, total bilirubin 11.3 mg/dL, direct bilirubin 4.7 mg/dL, total protein 4.3 g/dL, albumin 2.8 g/dL 이었다. 혈액응고 검사 상 prothrombin time이 33.4% (70-140%), activated partial thromboplastin time이 68 sec (25-35 sec)으로 증가되었다. Fibrinogen degradation product (2.9 μg/mL, 정상; <52.9 μg/mL)과 D-dimer test (0.53 μg/mL FEU, 정상; <0.5 μg/mL FEU)는 특이 소견 없었다. 암모니아는 97 μmol/L (정상; <35 μmol/L)로 경도의 증가를 보였다. 간도플러 초음파 검사 상에서 간 실질은 정상적인 음영을 보였으며, 간문맥-체정맥 단락의 소견은 없었다.

환자는 NICCD에 의해 혈액응고장애가 발생한 것으로 추측하여, 대두 분유로 락토오스 제한 수유를 교환하였으며, 혈장과 vitamin K를 투약하였다. 3일 후 확인된 검사 상 환자의 갈락토오스 수치는 57.8 mg/dL로 고도 증가되어 있었다. 혈장 아미노산 분석 결과 상

citrulline이 775 μmol/L으로 고도 증가가 확인되었으며, arginine, glutamate와 methionine의 상승이 동반되었다. Alanine과 glutamine은 정상이었으나, threonine to serine ratio는 3.3이었다(Table 1). α-fetoprotein은 444,000 ng/mL로 고도 증가의 소견을 보였다. *SLC25A13*의 유전자 분석 상 c.[851_854del]; [ins3kbIVS16] (p.[Met285delfs*3]; [ins3kbIVS16])의 돌연변이가 확인 되었다. 20일 간 대두 분유 수유 후 시행한 검사 상 hemoglobin 11.2 g/dL, alanine transaminase 29 IU/L, aspartate transaminase 63 IU/L, total bilirubin 7.8 mg/dL, direct bilirubin 4.1 mg/dL, total protein 4.7 g/dL, albumin 3.1 g/dL 이었다. 혈액응고 검사 상 prothrombin time이 76.5% (70-140%), activated partial thromboplastin time이 41.3 sec (25-35 sec)으로 호전되었다. 암모니아는 71 μmol/L 이었고, 갈락토오스 수치는 0.6 mg/dL로 정상화되었다.

고 찰

썬트린 결핍증은 우리나라와 일본을 비롯한 동아시아 국가에서 흔한 질환으로 알려져 왔으나, 최근에는 미국을 비롯한 서양에서도 발견되는 바 전세계적인 질

환으로 인식되고 있다⁶⁻⁸⁾. 두 표현형인 NICCD와 CTLN2는 서로 다른 연령대에 발현하고 예후에 많은 차이가 있으나, 중요한 점은 일부의 NICCD 환자가 CTLN2로 다시 발현한다는 것이다²⁾. 일본의 조사에 의하면 NICCD의 유병률은 17,000명당 한 명으로 알려져 있고, CTLN2는 약 100,000~230,000명 당 1명의 꼴로 발생하는 것으로 알려져 있어, 모든 NICCD 환자가 CTLN2로 발현하는 것은 아닌 것으로 생각된다²⁾.

NICCD의 환자들은 대개 일시적인 담즙정체성 황달을 보이나, 일부에서는 지방간, 간 비대 및 심할 경우 간의 섬유화에 의한 간세포의 손상이 광범위하게 있을 수도 있다. 대개의 환자들이 적은 출생 체중 및 성장 부전, 단백질 감소, 혈액 응고능의 감소가 있을 수 있다. 본 연구에 기술된 환자들도 이러한 특성을 모두 보였다. 그러나, 이전의 보고와는 달리 본 환자들은 고도의 citrulline의 상승이 보였다. 일반적으로 NICCD 환자들은 300 $\mu\text{mol/L}$ 내외의 중증도의 상승 조건을 보인다⁹⁻¹¹⁾. 특히 신생아에서 고도의 citrulline의 상승이 있으면서 암모니아 상승을 보이는 경우 NICCD는 요소회로대사의 일차적 장애로 인해 발생하는 citrullinemia type 1 (CTLN1; OMIM 215700)과의 감별진단이 쉽지 않다. CTLN1의 경우 대부분 고도의 암모니아 상승이 동반되나, 일부 효소의 잔존 능력을 보유한 환자들의 경우에는 암모니아의 고도 상승이 현저하지 않을 수도 있다. 성장 부전, 단백질 감소, 혈액 응고능의 감소 또한 CTLN1에서도 동반될 수 있다.

이러한 경우 감별진단이 매우 중요한데, 이는 두 질환의 치료 방법이 정반대이기 때문이다. CTLN1 환자는 단백을 제한하고, 고탄수화물, 고지방 식이를 하게 되지만, 씨트린 결핍증 환자들은 고탄수화물 식이가 오히려 암모니아를 증가시키며, 질환의 경과를 악화시키기 때문이다^{4, 12-14)}. 특히 혈액 응고능이 심하게 저하되었던 본 환자들의 경우에는 치료법을 결정하는 것이 쉽지 않다. 이러한 경우 감별진단에 매우 중요한 부분은 혈액 갈락토오스, 혈장 내의 다른 아미노산들의 농도를 확인하는 것이다. NICCD 환자들은 galactosemia가 동반되며, 혈장의 arginine 농도가 정상이거나 오히려 증가한다. 이에 반해 CTLN1 환자들은 갈락토오스

혈증이 없고, 아르기닌은 감소한다. 또한, NICCD환자들은 methionine과 threonine-to-serine ratio가 증가하게 되지만, CTLN1에서 증가하는 alanine, glutamine, glutamate의 증가는 뚜렷하지 않다. 또한 요소회로대사이상 중 하나인 argininosuccinic aciduria (OMIM 207900)와의 감별도 필요한데, 본 질환에서도 중증도의 citrullinemia가 동반될 수 있기 때문이다. 그러나, argininosuccinic aciduria는 소변 아미노산 분석 상 argininosuccinic acid의 증가를 확인할 수 있으며, 환자들의 머리카락이 쉽게 부스러지고, 현미경적 관찰 상 trichorexis nodosa의 소견을 확인함으로써 NICCD와 구분할 수 있다^{9, 11)}. 문제는 우리나라에서 현실적으로 혈장 아미노산 분석이나 광범위 신생아 스크리닝의 결과를 실시간으로 확인하기가 어렵다는 것인데, 증상이 심한 본 환자와 같은 경우를 고려해볼 때 검사 결과 보고 체계의 신속성을 확립하기 위한 노력이 매우 절실하다.

씨트린 결핍증의 의심환자의 신속한 진단을 위해서는 유전자 검사가 가장 확실한 방법이다^{10, 15)}. 우리나라의 씨트린 결핍증 환자의 경우 본 연구기관에서 조사한 바에 의하면 ins3kbIVS16 (32%), c.851_854del (22%), c.1177+1G>A (17%) 등의 세가지 돌연변이가 전체 돌연변이의 70%를 차지한다. 따라서, 빠른 진단이 필요한 씨트린 결핍증이 의심되는 환자의 경우는 위의 세가지 유전자 돌연변이를 먼저 검사해보는 방법을 선택할 수 있다. 최근에는 High-Resolution Melting Analysis 등을 이용해서 다빈도의 돌연변이를 쉽게 발견하는 기법들이 소개되고 있다^{15, 16)}.

NICCD 환자들의 치료는 대개는 보존적인 치료로 족하다. 대부분의 환자들은 생후 1년 내외로 황달이 소실된다⁵⁾. 지용성 비타민을 공급해주고, 갈락토오스혈증이 보이는 경우는 유당 제한 식이를 하거나 중쇄중성지방을 포함하는 식이를 하는 것도 제시되고 있다. 그러나, 간기능 부전이 심하게 진행되는 환자들은 간이식을 고려해야 할 수도 있다.

NICCD 환자들 중 간기능 부전이 심하게 동반되는 환자들의 병태생리기전에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 그러나, 본 연구의 환자들의 소견을 고려하여 볼 때

본 환자들은 고도의 citrulline과 갈락토오스의 증가가 동반되어 있음을 알 수 있다. NICCD에서 갈락토오스의 증가는 씨트린의 기능 결함으로 인해 세포질의 NADH가 사립체내로 이동이 잘 안되면서, 세포질 내 NAD⁺와 NADH의 비율이 변하여 이로 인해 갈락토오스의 대사가 억제되는 것으로 예측되고 있다¹⁷⁾. 더욱이 씨트린 결핍증 환자는 α-fetoprotein의 증가가 동반이 된다. 갈락토오스혈증에서 간기능의 부전에 의한 혈액 응고 장애는 잘 알려진 현상이다¹⁸⁾. 또한, 본 환자들은 유당 제한 식이를 시작하면서 경과가 호전된 것을 확인할 수 있었다. 본 환자들의 소견들이 다른 NICCD의 심한 형태의 환자에서도 확인되는지는 좀더 많은 환자들의 소견을 분석함으로써 가능할 것으로 보인다.

NICCD 환자들이 장기적으로 어떠한 기전으로 CTLN2를 발현하게 되는지에 대하여 잘 알려져 있지 않다. 다만, 신생아 황달이 소실 된 후 이들 환자는 무증상의 시기를 보낸다. 무증상의 시기에 대부분의 환자는 고단백, 고지방 식이를 좋아하고, 고탄수화물 식이를 기피함은 잘 알려진 식이 습관이다. 이와 더불어 고지방혈증이 동반될 수 있으나, 이를 치료하기 위해 이들의 식습관을 억지로 교정시키는 것은 오히려 환자의 임상경과를 악화 시킬 수 있는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 이는 주로 세포질내 NADH 농도의 증가로 인해 탄수화물 대사가 억제됨에 기인할 것으로 예측되고 있다. 최근 이러한 세포 내 대사의 변화를 교정시키는 약제로 sodium pyruvate가 새로운 치료제로 제시되고 있다¹⁹⁾.

우리나라는 최근 광범위 신생아 대사이상질환의 스크리닝법이 보편화 됨에 따라 NICCD 환자들이 점점 더 많이 발견되고 있다. 따라서, 이들의 적절한 식이 습관 조절을 통한 장기적 예후에 대한 조사가 필요하며, 새로운 치료제의 효용성의 평가가 필요하다.

요 약

본 연구는 심한 발현 양상을 보인 NICCD 환자의 임상상과 그들의 분자 유전학적 결과를 고찰하여, NICCD의 빠른 진단 및 치료를 통해 임상 경과의 호전을 관찰

하였기에 이를 보고하는 바이다. 신생아 광범위 대사 이상 질환 스크리닝 검사의 보편화와 더불어 NICCD 환자들의 진단 수는 앞으로 지속적으로 증가할 것으로 보이며, 이들의 장기적인 경과 관찰을 통한 예후 인자 및 새로운 치료적 접근법을 도출해내야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22: 159-63.
- 2) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002;47:333-41.
- 3) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Nishi I, Yasuda T, Yamaguchi N, et al. Pathogenesis and pathophysiology of citrin (a mitochondrial aspartate glutamate carrier) deficiency. *Metab Brain Dis* 2002;17: 335-46.
- 4) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004;81 Suppl 1:S20-6.
- 5) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:139-44.
- 6) Ko JM, Kim GH, Kim JH, Choi JH, Ushikai M, et al. Six cases of citrin deficiency in Korea. *Int J Mol Med* 2007;20:809-15.
- 7) Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:682-5.
- 8) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2007;119:e773-7.
- 9) Kobayashi K IM, Ushikai M, Ikeda S, Saheki T. Citrin deficiency. *J Jpn Pediatr Soc* 2006;110:1047-

- 59.
- 10) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [Updated 2012 Jan 5]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
 - 11) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, et al. Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* 2004;56:608-14.
 - 12) Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, et al. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab* 2009.
 - 13) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, Hashimoto E, Takei Y, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:810-20.
 - 14) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:386-94.
 - 15) Chen ST, Su YN, Ni YH, Hwu WL, Lee NC, Chien YH, et al. Diagnosis of Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency Using High-Resolution Melting Analysis and a Clinical Scoring System. *J Pediatr* 2012, May 9. [Epub ahead of print]
 - 16) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsuura Y, Saheki T, Kobayashi K, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab* 2012;105:553-8.
 - 17) Nishimura Y, Tajima G, Dwi Bahagia A, Sakamoto A, Ono H, Sakura N, et al. Differential diagnosis of neonatal mild hypergalactosaemia detected by mass screening: clinical significance of portal vein imaging. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:11-8.
 - 18) Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:516-25.
 - 19) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, Saheki T. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis* 2008.