

신생아 대사질환 선별검사에서 발견된 갈락토스혈증의 감별진단

한국유전학연구소/김숙자 소아청소년병원, 충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실¹

최성윤 · 송웅주 · 임한혁¹ · 길홍량¹ · 김숙자

Differential Diagnosis of Galactosemia Detected by Neonatal Screening

Sung Yoon Choi, Woong Ju Song, Han Hyuk Lim¹, Hong Ryang Kil¹, Sook Za Kim

Korea Genetics Research Center/KSZ Children's Hospital, Cheongju, Korea.
Department of Pediatrics¹, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: We retrospectively investigated individuals who had been identified by neonatal screening as potential galactosemia patients to determine the etiology of galactosemia.

Methods: One hundred fifty-three patients referred to Korea Genetics Research Center due to high galactose level detected by neonatal screening test between February 2005 and May 2013 were examined. Galactose and galactose-1-phosphate levels were measured by using a fluoro metric microplate reader. Lactose free diet was initiated immediately after confirmed by urine Clinitest. If reducing sugar was negative, we employed abdominal sonogram and echocardiogram to check for possible porto-systemic shunt.

Results: Fifteen patients were diagnosed with galactosemia. One patient had galactokinase (GALK) deficiency; four had UDP galactose-4-epimerase (GALE) deficiency; two had citrin deficiency; and four had porto-systemic shunt. Two had unknown causes of galactosemia.

Conclusion: In addition to genetic defects of GALT, GALK and GALE, citrin deficiency or porto-systemic shunt could also cause galactosemia. It is crucial to carry out differential diagnosis to determine the cause of galactosemia.

Key words: Galactosemia, Porto-systemic shunt, Neonatal screening

서 론

갈락토스혈증(galactosemia)은 갈락토스 분해효소 결핍에 의해 갈락토스를 포도당으로 바꾸지 못하여 혈중에 갈락토스와 그 파생물(galactose-1-phosphate, galactitol)들이 증가하면서 발생하는 유전성 대사질환이다¹⁾ (Fig. 1). 갈락토스혈증의 임상 증상으로는 발육

부전, 황달, 간비대, 경련 및 정신지체 등이 나타난다¹⁾. 신생아 대사질환 선별검사(Newborn screening)를 통해 혈중 갈락토스 농도와 비정상적인 파생물이 증가하는 것을 확인하여 갈락토스혈증을 조기에 발견할 수 있다.

갈락토스가 혈중에서 증가되는 경우는 1차성 갈락토스혈증(primary hypergalactosemia)과 2차성 갈락토스혈증(secondary hypergalactosemia)으로 나눌 수 있다²⁾ (Table 1, 2). 1차성 갈락토스혈증으로는 Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) 결핍에 의한 갈락토스혈증 1형, galactokinase (GALK)

책임저자: 김숙자, 충청북도 청주시 흥덕구 운천동 965
한국유전학연구소
Tel: 043)263-8280, Fax: 043)215-8288
E-mail: kimgene@unitel.co.kr

결핍에 의한 갈락토스혈증 2형 및 uridinediphosphate galactose-4-epimerase (GALE) 결핍에 의한 갈락토스혈증 3형으로 분류할 수 있다²⁻⁴⁾. 그리고 2차성 갈락토스혈증은 간내 혈관내피종(hemangioendothelioma), 혈관종(hemangioma) 및 간내 문맥 형성부전(hypoplasia of the intrahepatic portal vein) 등과 같은 선천성 간동정맥기형(congenital hepatic arterio-venous malformation), Citrin결핍, Fanconi-Bickel 증후군 및 정맥관개존(patent ductus venosus) 등의 질환에 의해서 혈중 갈락토스 농도가 증가한 경우^{2, 5-7)}. 특히 간문맥과 전신혈관 단락으로 인해 장간막 혈액이 간을 통과하지 않고 전신혈관으로 연결되어 발

생하는 2차성 갈락토스혈증이 다수 보고되고 있다⁸⁻²⁰⁾.

현재 국내에서 발표되는 갈락토스혈증의 대부분은 1차성 원인이 많으며³⁾, 2차성 질환이 원인이 되어 발생하는 경우는 드물다.

저자는 신생아 대사질환 선별검사서 혈중 갈락토스 농도가 증가한 경우, 1차성 갈락토스혈증과 2차성 갈락토스혈증이 원인으로 나타나는 빈도를 분석하고, 우리나라 신생아 갈락토스혈증의 감별진단에 대한 기초자료로 활용하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2005년 2월부터 2013년 5월까지 8년 4개월 동안 한국유전학연구소에서 실시한 갈락토스선별검사서 이상이 있었던 환아와, 타 기관에서 실시한 갈락토스선별 검사서에서 이상이 있어 2차 검사를 위해 전원된 생후 3일 이상된 153명의 신생아와 영아를 대상으로 하였다.

신생아 대사질환 선별검사는 3일 이상 수유한 신생

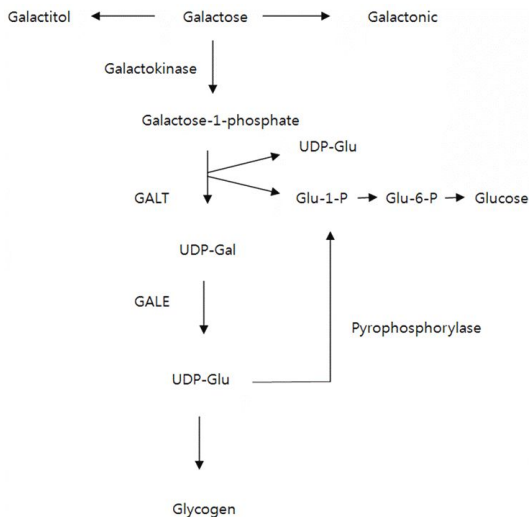


Fig. 1. Galactose metabolic pathway. Galactose is transformed to glucose through galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT), galactokinase (GALK) and UDP galactose-4-epimerate (GALE).

Table 2. Secondary Hypergalactosemia²⁾

Disease
Congenital hepatic arterio-venous malformation (hemangioendothelioma, hemangioma, hypoplasia of the intrahepatic portal vein)
Citrin deficiency (citrullinemia, type 2), Tyrosinemia, and other metabolic disorders producing hepatocellular disease
Fanconi-Bickel syndrome
Patent ductusvenosus
Congenital hepatitis

Table 1. Primary Hypergalactosemias²⁾

Disease	Blood total galactose	Blood galactose	Erythrocyte galactose-1-phosphate	Urine galactitol
GALT deficiency	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
GALK deficiency	↑↑↑	↑↑↑	Normal or Low	↑↑↑
GALE deficiency				
Benign (peripheral)	↑	Normal	↑	Normal
Severe	↑	↑	↑	↑

Abbreviations: GALT, Galactose-1-phosphate uridyltransferase; GALK, galactokinase; GALE, uridinediphosphate galactose-4-epimerase

아의 발 뒤꿈치에서 란셋을 이용하여, 혈액 여지 한쪽 면 동그라미 안에 혈액이 앞뒤로 충분히 젖도록 채취하였고, 면역형광측정법을 이용하여 결과를 측정하였다²¹⁾. 그리고 대사질환 선별검사에서 혈중 갈락토스 농도가 상승한 환아는 혈중 갈락토스, Gal-1-phosphate, 적혈구 내의 GALT, GALK, GALE 농도를 측정하였고, 소변 환원당 검사를 실시하였다.

갈락토스, Gal-1-phosphate, 적혈구 내의 GALT는 면역형광측정법²¹⁾으로, GALK는 동위원소법으로 측정하였고, GALE는 세척한 적혈구를 이용하여 효소비색법²²⁾으로 측정하였다.

혈중 갈락토스 농도가 증가된 모든 예에서 소변으로 환원당 검사를 실시하여, 환원당이 양성일 경우 즉시 갈락토스 제한식을 했으며, 환원당이 음성일 경우에는 간문맥과 전신혈관 단락을 확인하기 위하여 간문맥 칼라도플러 초음파와 심초음파 검사(ProSound 5000, ALOKA®, Japan)를 시행하였다.

또한 선천적으로 간내 문맥 형성부전(hypoplasia of the intrahepatic portal vein)으로 간외 문맥과 전신혈관의 단락이 의심되는 환자에서는 지방간과 간기능장애등을 확인하기 위해, 혈중 유리 지방산을 비색 방법으로 측정하고²³⁾, 혈중 담즙산은 방사능면역분석법으로 측정하였다²⁴⁾. 그리고 혈중암모니아를 검사하였다²⁵⁾.

결 과

1차 갈락토스 선별검사에서 이상 소견을 보인 153명을 대상으로 2차 검사를 실시하였고, 15례에서 의미 있게 혈중 갈락토스 농도가 증가하였다.

1) 1차성 갈락토스혈증(primary galactosemia)

(1) Galactokinase (GALK) 결핍

1례에서 혈중 갈락토스 농도>45 mg/dL (참고치 <12 mg/dL), Gal-1-p 1.0 mg/dL (참고치 <12 mg/dL), GALK2 mmol/min/g Hb (참고치 80-120), 소변 클리니테스트 강양성(+++) 이었다(Table 3).

(2) Galactosepimerase (GALE) 결핍

4례에서 혈중 갈락토스 농도 26.8-34.5 mg/dL (참고치 <12 mg/dL), Gal-1-p 20-35 mg/dL(참고치 <10 mg/dL), GALE8.0-13.1 uL/hr/g Hb (참고치 16.1-30 uL/hr/g Hb) 소변 클리니테스트 약양성이었다(Table 3).

갈락토스혈증 환아는 총5례(33.4%)에서 유전성 대사질환으로 확진되었으나 Galactose-1-phosphate Uridyltransferase (GALT) 결핍에 의한 전형적인 갈락토스혈증은 없었다.

Table 3. Laboratory Findings in Patients with Galactose Enzyme Deficiency

	Unit	Normal range	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Galactose							
neonatal screening test	mg/dL	<12	>45	34.5	27.3	26.8	26.4
f/u after diet management	mg/dL	<12	>30	12	10	25.6	4.5
Gal-1-p	mg/dL	<12	1.0	35.0	27.1	28.7	20.0
GALK	nmol/min/g Hb	(80-120)	2	86.7	94.3	155.3	133.7
GALE	L/hr/g Hb	(16.1-30)	20.7	13.1	8.0	9.3	11.3
GALT	L/hr/g Hb	(25.7+-3.6)	33.5	27.5	26.6	31.0	26.4
Urine Clinitest			+++	+/-	+/-	-	1+
Urine galactitol	mg/dL	<94.7 (<1 yr)	1,123	26.2	138	123	93.4
Diagnosis (deficient enzyme)			GALK	GALE	GALE	GALE	GALE

Abbreviations: Gal-1-p, galactose-1-phosphate; GALT, Galactose-1-phosphate uridyltransferase; GALK, galactokinase; GALE, uridinediphosphate galactose-4-epimerase.

2) 2차성 갈락토스혈증(secondary galactosemia)

(1) Citrin 결핍

2례에서 혈중 갈락토스 농도가 17.9-25.6 mg/dL (참고치 <12 mg/dL)으로 증가했으나 갈락토스 분해 효소는 정상이며, PCR을 이용한 DNA 검출 결과 Citrin 결핍돌연변이검사 양성인 증례가 2례(13.3%)이었다 (Table 4).

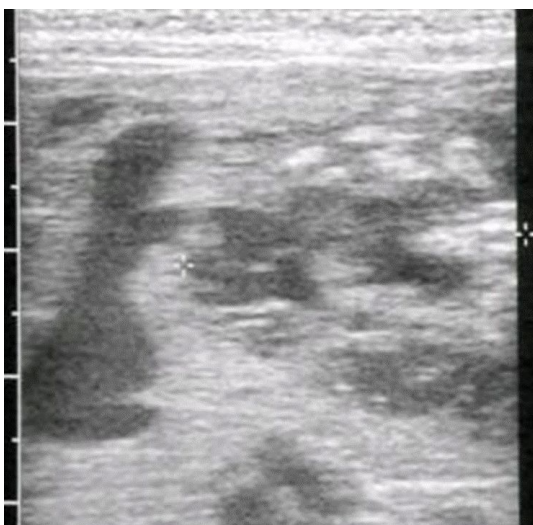


Fig. 2. Ultrasound of the abdomen shows anheterogenous, ill-defined hemangioendothelioma, measuring 26.3 mm in long axis.

(2) 선천성 간 동정맥기형(congenital hepatic arterio-venous malformation)

간문맥혈액과 전신혈액이 연결되는 기형(porto-systemic shunt)이 4례 (26.7%) 있었다. 1례에서 간의 혈관내피세포종(Hemangioendothelioma)이 있었다(Fig. 2). 1례에서 선천적으로 간내 간문맥이 형성되지 않은 환아에서 단락이 간외 간문맥이 상부장관 혈관과 비장정맥을 통해 하대정맥으로 연결되어 있었다(Fig. 3, 4). 또 1례는 간문맥이 좌측 신장 정맥을 통해서 하대정맥으로 연결되어 있었다. 1례는 체대의 일 부분에 해면혈관종(Cavernous hemangioma)이 관찰되었다(Fig. 5).

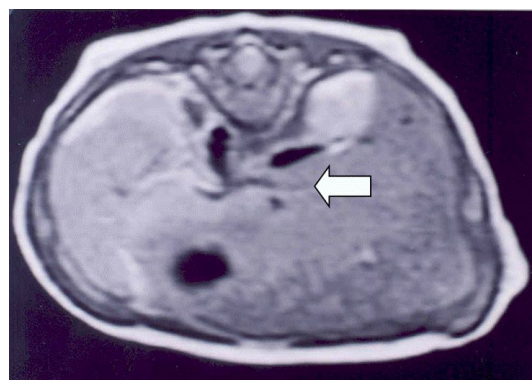


Fig. 3. Magnetic resonance imaging shows congenital absence of intrahepatic portal vein.

Table 4. Laboratory Findings in Patients with Citrin Deficiency

	Unit	Normal range	Patient 6	Patient 7
Galactose				
neonatal screening test	mg/dL	<12	17.9	25.6
f/u afterdiet management	mg/dL	<12	6	4.0
Gal-1-p	mg/dL	<12	11	16.3
GALK	nmol/min/g Hb	(80-120)	128.3	97.5
GALE	L/hr/g Hb	(16.1-30)	21	19.7
GALT	L/hr/g Hb	(25.7+/-3.6)	31.0	31.1
Urine Clinitest			-	1+
Urine galactitol	mg/dL	<94.7 (<1 yr)	8	11.9
Diagnosis			SLC25A13	SLC25A13
(Citrin def. DNA PCR)			c.[851_854del]+ [IVS16-3kbins]	c.[1177+1G>A]+ [IVS16-3kbins]
			compound heterozygote	compound heterozygote

Abbreviations: Gal-1-p, galactose-1-phosphate; GALT, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase; GALK, galactokinase; GALE, uridinediphosphate galactose-4-epimerase.

간문맥혈액과 전신혈관 단락이 있는 선천성기형에서는 식후 1-2시간 후에 담즙산은 평균 385 ug/dL (참고치 60-120 ug/dL), 암모니아 105-150 ug/dL (참고치 14-65 ug/dL), 간기능검사는 간문맥이 없는 경우에서만 효소수치가 AST 147 U/L (참고치 15-55 U/L), ALT 102 U/L (참고치 15-55 U/L)로 의미있게 증가하였다. 그러나 유리지방산은 음식물 섭취와는 관련 없이 변화하지 않았다(Table 5).

(3) 원인 불명의 갈락토스혈증

4례에서 혈중 갈락토스 농도가 17.1-34.5 mg/dL

(참고치 <12 mg/dL)로 높고 Gal-1-p 25.4-35.1 mg/dL (참고치 >12 mg/dL), 소변환원당 검사에서 양

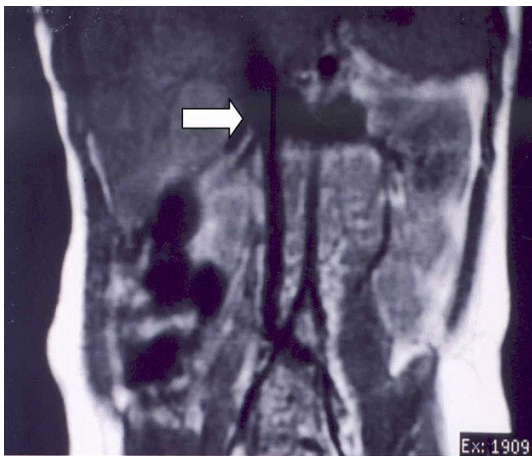


Fig. 4. Magnetic resonance imaging shows an extra-hepatic portal vein connected to splenic vein.



Fig. 5. Photograph shows the general appearance of patients with cavernous hemangioma.

Table 5. Laboratory Findings in Patients with Porto-Systemic Shunt

	Unit	Normal range	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11
Galactose						
neonatal screening						
test	mg/dL	<12	13.0	12	28.9	17.5
f/u after diet	mg/dL	<12	4.8	<0.6	12.3	9.2
management						
Gal-1-p	mg/dL	<12	18	12	27.1	4.7
GALK	nmol/min/g Hb	(80-120)	155.6	114.3	133.5	94.5
GALE	L/hr/g Hb	(16.1-30)	21.1	22	21.7	21.5
GALT	L/hr/g Hb	(25.7+ -3.6)	21.4	29.8	26.5	30.3
Urine Clinitest			-	-	-	-
Diagnosis			Liver	Porto-	Porto-renal	Cavernous
(Abdomen			hemangioendo	systemic	shunt,	hemangioma
sonography)			thelioma	shunt	hydronephrosis	

Abbreviations: Gal-1-p, galactose-1-phosphate; GALT, Galactose-1-phosphate uridyltransferase; GALK, galactokinase; GALE, uridinediphosphate galactose-4-epimerase.

성(2+)이고 세가지 갈락토스 대사효소가 모두 정상이었으며 복부초음파와 심장초음파 검사가 정상으로 나타난 원인불명의 갈락토스혈증이 4례(26.7%)로 나타났다(Table 6).

고 찰

신생아 대사질환 선별검사는 출생 후 초기에 대사질환을 발견하여 이로 인한 합병증을 예방하기 위하여 시행된다. 1961년 Guthrie에 의해서 건조된 혈액 여지를 이용한 신생아 대사질환 선별검사가 실시되기 시작하였고, 최근에는 Tandem 질량분석기가 도입되면서 유기산과 지방대사 질환의 진단이 가능하게 되었다²⁶⁾. 국내에서는 1985년 순천향대학교병원 소아과에서 처음으로 신생아 대사질환 선별검사를 실시하였고, 1991년부터 정부 지원사업으로 확대되었다²⁷⁾. 1991년부터 2005년까지 정부 지원사업에 의한 대사질환 선별검사를 받은 신생아 중에서 선천성 갑상선기능저하증이 5,164명당 1명, 페닐케톤뇨증이 43,114명당 1명의 발생 빈도를 나타냈다²⁷⁾. 그리고 2005년도 신생아 대사질환 선별검사에서 갈락토스혈증은 39,314명당 1명으로 나타났다²⁷⁾.

신생아 대사질환 선별검사에서 혈중 갈락토스 농도가 증가하는 경우는 1차성 갈락토스혈증과 2차성 갈락토스혈증으로 나눌 수 있다. 1차성 갈락토스혈증은 상염색체 열성으로 유전되는데, 갈락토스 이화 경로와 관련되어 전형적인 갈락토스혈증(classic galactosemia

(1형)), galactokinase 결핍(2형), 그리고 epimerase 결핍으로(3형) 인한 갈락토스혈증으로 구분된다^{2-4, 26)}.

전형적인 갈락토스혈증(1형)은 임상적으로 가장 심한 형이다. GALT 유전자는 염색체 9p13에 위치하는데, GALT 유전자가 결핍되면 독성이 있는 galactose-1-phosphate와 galactitol을 체내에 축적시키고, UDP galactose를 고갈시킨다²⁶⁾. 임상 증상은 수유(모유, 우유)를 시작한 후 구토, 급속한 체중감소, 간비대 및 황달로 나타난다²⁶⁾. 또한 글리코젠에서 galactose-1-phosphate를 통해서 포도당으로 전환이 되지 않기 때문에 저혈당과 경련이 나타난다²⁶⁾. 치료하지 않으면 galactitol이 간에 축적되어 간경화를 일으키고, 뇌에 축적되어 비가역적인 뇌손상을 초래한다²⁶⁾. Galactokinase 결핍(2형)은 전형적인 갈락토스혈증 보다 증상이 경하다²⁶⁾. 환자는 혈액에 갈락토스가 증가되고 소변과 조직에 galactitol이 증가한다²⁶⁾. 임상 증상은 백내장과 거짓뇌종양 증상 등이며 유전자는 염색체 17q24에 위치한다²⁶⁾. Epimerase 결핍(3형)은 전신형과 말초형(peripheral form)으로 나뉘는데, 전신형은 임상적으로 전형적인 갈락토스혈증과 차이가 나지 않는다²⁶⁾. 말초형은 epimerase 결핍이 적혈구와 백혈구에서 나타나지만 간, 피부, 및 다른 조직에서는 나타나지 않는 형태로, 혈액에 galactose-1-phosphate가 상승하나 임상적으로는 정상이다²⁶⁾.

그리고 2차성 갈락토스혈증은 간내 혈관내피종(hemangioendothelioma), 혈관종(hemangioma) 및 간내 문맥 형성부전(hypoplasia of the intrahepatic por-

Table 6. Laboratory Findings in Patients with Unknown-Origin

	Unit	Normal range	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Galactose						
neonatal screening test	mg/dL	<12	34.5	25.6	19.15	17.1
f/u after diet management	mg/dL	<12	22.6	14.1	13.0	12.2
Gal-1-p	mg/dL	<12	25.4	35.1	27.1	31.0
GALK	nmol/min/g Hb	(80-120)	86.1	113.7	154.1	133.4
GALE	L/hr/g Hb	(16.1-30)	21.6	17.2	19.1	19.4
GALT	L/hr/g Hb	(25.7+-3.6)	19.5	27.3	22.5	24.4
Urine Clinitest		2138	++	++	-	-
Urine galactitol	mg/dL	<94.7 (<1 yr)	2138	746	20	25
Abdomen sonography			-	-	-	-

tal vein)과 같은 선천성 간 동정맥 기형(congenital hepatic arterio-venous malformation), Citrin결핍, Fanconi-Bickel 증후군 및 정맥관개존(patent ductus venosus) 등의 질환에 의해서 혈중 갈락토스 농도가 증가한 경우다^{2, 5-7)}.

본 연구에서는 신생아 대사질환 선별검사 시행 후 혈중 갈락토스 농도가 증가한 신생아 153명 중 약 15례(9.8%)에서만 2차 검사에서 혈중 갈락토스 농도 증가 소견이 있었다. 일시적으로 상승했던 대부분의 신생아들은 정맥관(ductus venosus)의 폐쇄가 지연되어장에서 흡수된 갈락토스와 간을 통과하지 않은 전신 혈액이 서로 혼합되기 때문에 발생한 것으로 사료된다.

확진 받은 갈락토스 대사질환 환아는 총 5례(33.4%)였다. 효소검사결과 epimerase (GALE) 결핍이 4례였고 galactokinase (GALK) 결핍 1례이었으며 galactose-1-phospho-uridylyltransferase (GALT) 결핍은 없었다. 이 빈도는 2003년 신생아대사질환 선별검사로 발견된 갈락토스혈증 중 한국에서 가장 빈도가 높은 갈락토스혈증은 GALE결핍으로 보고된 것과 유사하다. 4례 epimerase (GALE) 결핍된 환아들은 모두 임상증상이 없었으나, galactokinase (GALK)가 결핍된 1례 환아에서 백내장이 합병되었다.

현재 국내외 연구에서 2차성 갈락토스혈증의 발생 빈도에 관한 자료는 찾기 힘들며, 대부분 증례를 통해 2차성 갈락토스혈증에 대한 발표가 이루어지고 있다. 최근 연구에서 citrin 결핍 환아들에서 혈중 갈락토스 농도 증가가 보고되고 있으며⁴⁻⁷⁾, 본 연구는 2례에서 citrin 결핍 환아가 발견되었고 임상증상으로 혈중 갈락토스 농도 증가와 함께 간내 담즙저류와 동반된 황달이 관찰되었다. 따라서 신생아 대사질환 선별검사로 혈중 갈락토스 농도가 증가되었을 경우 citrin결핍에 관한 감별진단이 필요하며 이를 위해 황달을 비롯한 임상증상의 관찰과 함께 분자생물학적인 돌연변이 검사가 진단에 도움이 될 수 있다.

본 연구에서 관찰된 혈관기형 중 간의 혈관내피세포종이 있는 1례에서는 인터페론 치료와 간수술이 시행되었고, 이후 대사이상이 소실되었다. 이와 비슷한 사례가 간의 다발성 혈관종과 관련된 혈중 갈락토스 농도

증가로 보고되었다²⁸⁾. 1례에서는 선천적으로 간내 간문맥이 결여되어 있고 간의 간문맥과 하대정맥 사이에 단락이 관찰되었으며, 다른 1례에서는 간의 간문맥이 하대정맥과 좌측신장정맥 사이에 연결되었다.

선천적으로 간내 간문맥이 없는 경우 간에 지방이 축적되고 간 기능장애를 동반하게 되는데²⁹⁾, 본 증례에서도 선천적으로 간문맥이 없는 2례에서 지방간과 간 기능장애가 관찰되었다. 간의 간문맥 혈관과 전신 혈관 사이에 단락으로 인한 혈관기형에 의해 장에서 흡수된 갈락토스가 간을 통과하지 않고 전신혈관으로 연결되어 혈중 갈락토스 농도가 증가하게 되며, 동시에 혈중 담즙산 농도와 암모니아 수치가 의미 있게 증가하게 되나, 혈중 유리지방산 수치는 변화가 없었다. 또한 태아 간정맥관이 없어지지 않고 지속되었던 경우에서도 혈중 담즙산과 갈락토스 농도가 증가될 수 있다는 증례도 보고되고 있다^{29, 30)}. 따라서 갈락토스혈증 환아에서 간 기능 장애가 있을 때 간에 혈액순환이 되지 않아 발생할 수 있는 단락을 의심하는 시사점이 될 수 있다.

결 론

신생아 대사질환 선별검사에서 혈중 갈락토스 농도가 증가한 경우, 대부분 일시적인 경우가 많으며, 1차성 갈락토스혈증은 GALE 결핍증이 가장 많았다. 또한 2차성 갈락토스혈증으로 간내 혈관내피종(hemangio-endothelioma), 간내 문맥 형성부전(hypoplasia of the intrahepatic portal vein), 혈관종(hemangioma) 등이 있었다. 따라서 신생아에서 혈중 갈락토스 농도가 증가한 경우 갈락토스혈증 진단을 위한 효소검사와 함께, 간기능 검사와 간 내외의 혈관 기형을 확인하기 위한 영상학적 진단법을 함께 시행해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Ko DH, Chang HE, Song SH, Park KU, Kim JQ, Kim MC, et al. Molecular and biochemical characterization of the GALT gene in Korean patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. Clinchim Acta 2010;411:1506-10.

- 2) Berry GT. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency?. *Mol Genet Metab* 2012; 106:7-11.
- 3) Park IS, Cho HJ, Lee DH, Song JH. Galactosemia Detected by Neonatal Screening Test. *Korean J Pediatr* 2003;46:440-6.
- 4) Donnell GN, Bergren WR, Ng WG. Galactosemia. *Biochemical Medicine* 1967;1:29-53.
- 5) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokata, Saijo T, Ogawa Y, et al. Type II citrullinemia (citrin deficiency) in a neonate, With hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inher Metab Dis* 2002; 25:71-7.
- 6) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, Fujimoto A, Kajiwara M, Fukuda K, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2002;161:609-13.
- 7) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, Editors *Gene Reviews*TM. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005 [updated 2012 Jan 05].
- 8) Gitzelmann R, Arbenz UV, Willi UV. Hypergalactosemia and portosystemic encephalopathy due to persistence of ductus venosus Arantii. *Eur J Pediatr* 1992;151:564-8.
- 9) Maisawa S, Takasago Y, Oyake Y, Maeta H, Fujiwara T. Patent ductus venosus with hypoplastic right hepatoportal system in a young child born with asymmetric intrauterine growth retardation. *Eur J Pediatr* 1992;151:569-71.
- 10) Hellweg G. Congenital absence of intrahepatic portal venous system simulating Eckfistula: report of a case with necropsy findings: *AMA Arch Pathol* 1954;57:425-30.
- 11) Olling S, Olsson R. Congenital absence of portal venous system in a 50-year old woman. *Acta Med Scand* 1974;196:343-5.
- 12) Morse SS, Taylor KJ, Strauss EB, Ramirez E, Seashore JH. Congenital absence of the portal vein in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *Pediatr Radiol* 1986;16:437-9.
- 13) Nakasaki H, Tanaka Y, Ohta M, Kanemoto T, Mitomi T, Iwata Y, et al. Congenital absence of the portal vein. *Ann Surg* 1989;210:190-3.
- 14) Barton JW 3rd, Keller MS. Liver transplantation for hepatoblastoma in a child with congenital absence of the portal vein. *Pediatr Radiol* 1989;20:113-4.
- 15) Woodle ES, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Vogelbach P, Yousefzadeh DK, et al. Successful hepatic transplantation in congenital absence of recipient portal vein. *Surgery* 1990;107: 475-9.
- 16) Matsuoka Y, Ohtomo K, Okubo T, Nishikawa J, Mine T, Ohno S. Congenital absence of the portal vein. *Gastrointest Radiol* 1992;17:31-3.
- 17) Kamiya S, Taniguchi I, Yamamoto T, Sawamura S, Kai M, Ohnishi N, et al. Analysis of intestinal flora of a patient with congenital absence of the portal vein. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993; 7:73-80.
- 18) Lee JS, Yeong KY, Soo KC. Absence portal vein presenting as rectal bleeding: a case report. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39:118-9.
- 19) Laverdiere JT, Laor T, Benacerraf B. Congenital absence of the portal vein: case report and MR demonstration. *Pediatr Radiol* 25:52-3.
- 20) Marios D, van Heerden JA, Carpenter HA, Sheedy PF 2nd. Congenital absence of the portal vein. *Mayo Clin Proc* 54:55-9.
- 21) Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, Isshiki G, Oura T. Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric-microplate reader. *Clin Chem* 2000;46(6 Pt 1):806-10.
- 22) Mizoguchi N, Eguchi T, Sakura N, Ueda K. Erythrocyte galactokinase assay with high performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1993;216: 145-51.
- 23) Dole VP. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J Clin Invest* 1956;35:150-4.
- 24) Van Den Berg JW, Van Blankenstein M, Bosman-Jacobs EP, Frankel M, Hörchner P, Oost-Harwig OI, et al. Solid phase radioimmunoassay for determination of conjugated cholic acid in serum. *Clin Chim Acta* 1976;73:277-83.
- 25) Ratnaike RN, Buttery JE, Hoffmann S. Blood Ammonia Measurement Using a Simple Reflectometer. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;22:105-8.
- 26) Kim SZ, Ozand PT. *Physician's guide to inborn errors of metabolism*. Korea Medical Book Publisher Co, 2006:139-45.
- 27) Lee DH. Neonatal screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;46:1125-39.
- 28) Uchida Y, Takeda K, Tada K, Nakamura M, Kanekura T. Multifocal haemangioma with extracutaneous involvement associated with hypergalactosaemia. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e617-9.
- 29) Uchino T, Endo F, Ikeda S, Shiraki K, Sera Y,

Matsuda I. Three brothers with progressive hepatic dysfunction and severe hepatic steatosis due to a patent ductus venosus. *Gastroenterology* 1996;110:1964-8.

30) Mori H, Hayashi K, Fukuda T, Matsunaga N, Futagawa W, Nagasaki M, et al. Intrahepatic portosystemic venous shunt: occurrence in patients with and without liver cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:711-4.