

유전성 신질환

- 현재 국내에서 가능한 유전자 진단 -

정 혜 일 (의학박사)
서울대학교의과대학 소아과 교수

20세기 후반에 시작된 분자유전학의 눈부신 발전에 힘입어, 많은 유전성 신질환에 대한 분자 수준의 결함이 규명되어 왔으며, 이전까지 유사한 임상상으로 하나의 증후군으로 진단되었던 여러 질환들 각각에 대한 특이적 질병 진단이 가능하게 되었다. 또한 여러 비유전성 신질환의 병인이나 질병경과 중에도 유전적 소인이 중요한 역할을 하고, 이전에 비유전성 질환으로 간주되었던 질환 중 일부도 새로운 유전성 질환임이 밝혀지고 있다. 이러한 유전성 신질환에 대한 임상적 및 학문적 연구의 기본은 정확한 유전자 진단이며, 현재 상당수의 유전성 신질환에 대한 유전자 진단이 실제 임상에 적용되고 있다. 이에 임상에서 비교적 드물지 않게 진단되는 유전성 신질환 중 현재 국내에서 유전자 진단이 가능한 질환들에 대한 간단한 고찰을 하고자 한다. 유전성 신질환에 대한 발병 부위 및 특성에 따른 분류와 그 대표적 질환들은 표1과 같다.

표 1. 유전성 신질환의 종류

A. 사구체 질환

1. 혈뇨가 주된 증상인 질환 : Alport 증후군, 양성 가족성 혈뇨 등
2. 단백뇨가 주된 증상인 질환 : 유전성 신증후군, 선천성 신증후군 등

B. 세뇨관 증상

1. 요세관 구조 이상 : 다낭신, Juvenile nephronophthisis 등
2. 요세관 기능 이상 :
 - 1) 근위세관 기능 장애 : 근위세관 산혈증, 저인산혈증 구루병, Dent 병 등
 - 2) 원위세관 염분 재흡수 장애 : Bartter 증후군, Gitelman 증후군
 - 3) 원위세관 요산성화 장애 : 원위세관 산혈증 등
 - 4) Calcium 대사 장애 : Vitamin D 의존성 구루병 등
 - 5) 수분 재흡수 장애 : 신성 요붕증 등

C. 기타

1. 신장 발달 장애: Denys-Drash 증후군, Frasier 증후군 등
2. 신세포 energy 대사 장애: Mitochondrial 세포병증 등
3. 기타

| Alport 증후군 |

1. 병인

사구체 기저막(GBM)의 주요 구성성분인 제IV형 collagen novel α chain 유전자 돌연변이 (표 1)

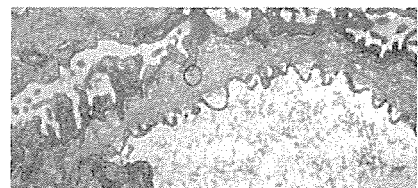
표 1. 제IV형 collagen chain 유전자 및 해당 질환

Chain	유전자	염색체	관련 질환
1(IV)	COL4A1	13	non-viable (?)
2(IV)	COL4A2	13	non-viable (?)
3(IV)	COL4A3	2	상염색체 유전 Alport 증후군
4(IV)	COL4A4	2	상염색체 유전 Alport 증후군
5(IV)	COL4A5	X	성염색체 우성 유전 Alport 증후군
6(IV)	COL4A6	X	leiomyomatosis

2. 임상상

- 1) 진행성 사구체 신염: 특징적 사구체 기저막 (GBM) 변화 동반 (그림 1)
- 2) 감각신경성 난청
- 3) 눈의 이상 : anterior lenticonus 등
- 4) 유럽 및 미국 말기 신질환의 0.6-2.3% 차지

그림 1. Alport 증후군에서의 GBM의 특징적인 전자현미경적 변화



3. 예후

상염색체 유전의 경우 남자 환자는 모두 말기 신질환으로 진행 (여자는 증상이 가벼움)상
염색체 유전 유전의 경우는 남녀 환자 모두 빠르게 말기 신질환으로 진행

4. 감별 진단

가족성 양성 혈뇨 (benign familial hematuria, thin GBM disease)

- 1) 병인 : 미상, 대부분 상염색체 우성 유전 일부 환자는 COL4A3 혹은 COL4A3 유전자 내 single heterozygous mutation 동반
- 2) 심한 단백뇨, 난청, 신기능 부전 등은 동반되지 않음. 예후는 양호함
- 3) 병리 소견: GBM의 미만성 thinning (제IV형 collagen 발현은 정상)

| 유전성 및 선천성 신증후군 |

1. Finnish 형 선천성 신증후군 (CNF)

- 1) Podocyte의 slit diaphragm을 구성하는 nephrin 단백질의 유전자 (NPHS1) 결함 상염색체 열성 유전
- 2) 태아기에 시작되는 단백뇨 (양수내 -fetoprotein 증가, 조산, 저체중아, 거대 태반)
- 3) 출생 3개월 이전에 심한 신증후군, 1세 이전에 반수 이상 사망 (감염, 혈전 등)
- 4) 신이식 하지 않으면 4세 이상 생존 안됨

2. 상염색체 열성 스테로이드 저항성 신증후군 (AR-SRNS)

- 1) Podocyte에 국한적으로 발현하는 podocin 단백질의 유전자 (NPHS2 유전자) 이상 상염색체 열성 유전
- 2) 발병 연령이 어리고 (3개월, 5세), 빠른 속도로 신부전으로 진행
- 3) 스테로이드 저항성 신증후군, 대부분 국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS)의 병리 소견
- 4) 신이식 후 재발없음
- 5) NPHS2 돌연변이는 가족력이 없는 SRNS 환자들의 상당수(20 - 30%)에서도 발견됨

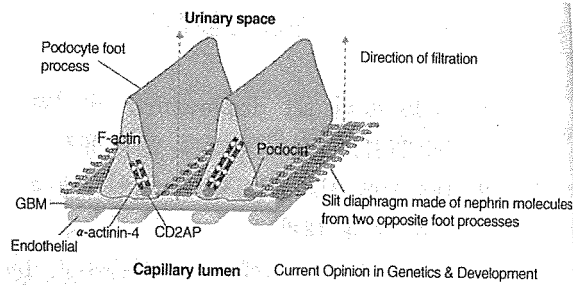
3. 상염색체 우성 국소성 분절성 사구체 경화증 (AD-FSGS)

- 1) Podocyte내 -actinin-4를 encoding 하는 ACTN4 유전자 이상 상염색체 우성 유전

유전성 신질환

- 2) 성인 신증후군 (평균발병연령 20대), FSGS
- 3) 대부분 신증후군 범위 이하의 당뇨병 동반, 일부 환자는 만성 신부전으로 진행

그림 2. 사구체 모세혈관벽의 구조



| 저인산혈증 구루병 |

1. 개요

유전성 혹은 획득성 저인산혈증 증후군의 종류는 표 2와 같으며, 최근 이들에 대한 분자유전학적 및 생화학적 병인기전이 알려졌다.

표 2. 저인산혈증 증후군의 임상, 유전학적 특성

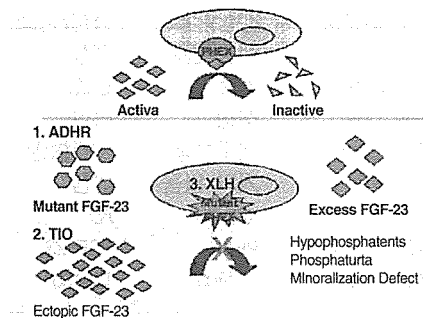
	XLH	ADHR	TIO	HHRH
빈도	1/20000명	드뭄	드뭄 (120 증례)	매우 드뭄
혈청 인	감소	감소	감고	감소
혈청 칼슘	정상	정상	정상	정상/증가
1,25(OH)2D3	정상/감소	정상/감소	정상/감소	증가
PTH	정상/증가	정상	정상/증가	감소
TmP/GFR	감소	감소	감소	감소
요중 칼슘	정상	정상	정상	증가
치과 질환	치주농양	치주농양	없음	없음
근무력증	거의 없음	있음	심함	있음
유전	XD	AD	종양-연관	다양
원인 유전자	PHEX	FGF-23	FGF23 증가	미상
OMIM No.	307800	193100		241530

XLH, X-linked hypophosphatemic rickets; ADHR, autosomal dominant hypophosphatemic rickets; TIO, tumor-induced osteomalacia; HHRH, hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria; PHEX, phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome; FGF-23, fibroblast growth factor-23.

2. Unifying hypothesis (그림 2)

XLH, ADHR 및 TIO는 모두 신장에서의 인 재흡수 장애라는 공통된 소견을 기본으로 한다. 최근의 연구 결과 정상 생리적 상태에서 FGF-23의 혈청 혹은 조직내 농도는 PHEX-의존성 단백질분해에 좌우됨이 알려졌다. 혈청내 FGF-23의 농도나 활성이 증가하는 근위세관 인 재흡수 장애를 초래하여 결국 저인산혈증을 유발한다. XHL 환자에서는 돌연변이 PHEX가 정상적 작용을 못하여 FGF-23를 분해하지 못하여 혈청내 FGF-23 농도가 증가하고, ADHR 환자에서는 FGF-23 분자내 중요 아미노산의 missense 돌연변이가 단백질분해에 저항성을 갖게 하므로 혈청내 활성 FGF-23 농도가 증가하게 되고, TIO에서는 종양조직에서 과잉 생산되는 FGF-23에 의해 혈청내 FGF-23 농도가 증가하게 된다. 즉 FGF-23은 이들 질환의 병인기전에 있어서 가장 중요한 역할을 하고 있는 것이다. 그러나 FGF-23이 어떠한 경로를 거쳐 신장 인 재흡수 및 calcitriol 생성을 조절하는지는 아직 규명되지 않았다.

그림 3. 유전성 및 획득성 저인산혈 증 질환에서 FGF-23의 역할에 대한 통합 가설



| Dent 병 (X-linked recessive nephrolithiasis, XLN) |

1. 병인 : 근위세관 상피세포 Cl-channel (ClC-5)을 encoding 하는 CLCN5 유전자 이상성염색체 열성 유전
2. 임상상

유전성 신질환

- 1) 근위세관 기능 이상: 저분자량 요세관성 단백뇨 (2-microglobulin 뇨증), 저인산혈증 구루병 (일부 환자)
- 2) 과칼슘뇨증, 신장 결석, 신석회화
- 3) 일부 환자는 만성 신부전으로 서서히 진행
- 4) 칼슘뇨증에 대한 thiazide 치료는 별 효과가 없다.

3. 다양한 임상상

본 질환에 대하여는 과거에 여러 나라에서 서로 다른 병명으로 보고된 바가 있으나 분자유전학적 진단이 확립된 이후 임상상에 약간의 차이는 있지만 동일 유전자 결함에 의한 하나의 질환임이 확인되었다.

표 3. Dent 병에 대한 여러 보고 및 임상상

병명 보고국가	Dent 영국	XRN 미국	XLRH 이탈리아	FILMWP 일본
저분자 단백뇨	+	+	+	+
과칼슘뇨증	+	+	+	+
신석회화	+	+	+	+
칼슘 결석	+	+	+	+
만성 신부전	+	+	+	
구루병	+	+		

(XRN, X-linked recessive nephrolithiasis; XLRH, X-linked hypophosphatemic rickets; FILMWP, familial idiopathic low molecular weight proteinuria.)

| Bartter 증후군, Gitelman 증후군 |

1. 개요

Bartter 증후군과 Gitelman 증후군은 신장의 염분 소실, 대사성 알카리증, 저칼륨혈증, 혈압 저하 등을 주소로 하는 상염색체 열성 유전 질환으로서 과거에는 유사한 임상상 때문에 두 질환의 감별이 어려웠고 실제 과거 두 질환에 대한 문헌 보고 중 상당 부분은 양자의 감별이 혼동된 채 시행된 연구였다. 최근 이 질환군에 대한 유전자 수준의 결함이 밝혀져 표 3 과 같은 정확한 분류가 가능해졌다.

표 4. Bartter-like 증후군의 발병연령 및 유전양상

질환	발병연령	유전자	단백
Bartter type I	Antenatal /infant	SLC12A1	BSC1
type II	Antenatal	KCNJ1	ROMK1
type III	Variable	CLCNKB	ClC-Kb
type IV*	Infant	BSND	Barttin
Gitelman	Childhood	SLC12A3	TSC

* Bartter syndrome with nerve deafness (BSND)

2. 임상상

Bartter 증후군과 Gitelman 증후군의 임상적 차이는 표 4와 같다.

표 5. Bartter 증후군과 Gitelman 증후군의 임상상

	Bartter 증후군	Gitelman 증후군
증상	심함	경함
발병연령	대부분 영아기 이전	연장아 혹은 성인
빈도	드물	비교적 흔함
과칼슘뇨증/신석회화	(+)	(-)
혈청 마그네슘	정상	감소
prostaglandin E	증가	정상
태아기	polyhydramnios	oligohydramnios

| 신성 요붕증 |

1. 병인

신장 원위 nephron이 vasopressin의 항이뇨 작용에 반응하지 않는 질환

AVPR2 유전자 : arginine vasopressin V2 수용체, 성염색체 열성 유전 (90% 이상의 환자)

유전성 신질환

AQP2 유전자 : aquaporin 2, 상염색체 열성 혹은 우성 유전 (매우 드뭄)

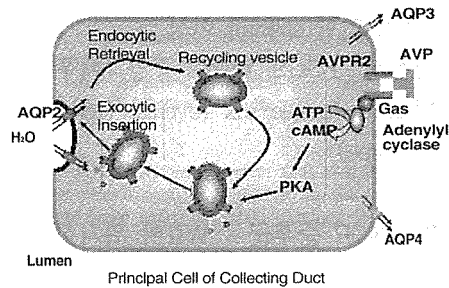
2. 임상상

발병률 : 8.8 /1,000,000

요농축 장애: 다뇨, 다음, 야뇨, 고장성 탈수, 전해질 이상, 수유장애, 성장 발달 지연, failure to thrive, 변비, 탈수열, 기능성 요로 폐쇄 (거대방광, 수신증, 요관 확장)

Vasopressin 에 반응 없음: 탈수 및 desmopressin 검사

그림 4. 신장 집합관 상피세포에서의 수분 재흡수 기전



| 기타 유전성 신질환 |

그밖에도 현재 국내에서 유전자 진단이 가능한 유전성 신질환에는 다음과 같은 질환들이 있다.

1. 신성 저요산혈증

근위세관에서 요산 재흡수를 관장하는 urate-anion exchanger를 encoding 하는 URAT1 유전자 이상에 의한 상염색체 열성 유전 질환
저요산 혈증, 과요산뇨증

임상상 : 무증상, 현미경적 혈뇨, 요로 결석, 운동후 급성 신부전 등

2. WT1 신병증 (Denys-Drash 증후군, Frasier 증후군)

Wilms tumor suppressor 유전자인 WT1의 이상과 연관된 질환들

1) Denys-Drash 증후군 : WT1 유전자의 zinc finger motif의 heterozygous 점 돌연변이

임상상 : 신장의 diffuse mesangial sclerosis, Wilms 종양, male pseudohermaphroditism
여아, 정상 gonad, 남아, streak gonad with female genitalia부터 정도의 hermaphroditism 등
다양한 증상

2) Frasier 증후군 : WT1 유전자 intron 9 내 heterozygous 점 돌연변이로 인한 splicing 이상
임상상: FSGS, Wilms 종양 (매우 드뭄), gonadoblastoma (혼합)

Male-to-female sex reversal (female ext genitalia, streak gonads, XY karyotype)

3) WAGR 증후군 : W11이 위치한 염색체 11p13 부부의 heterozygous 결손
dlatkdtkd: Wilms 종 양 , Aniridia, Genital anomalies, mental Retardation), Gonadoblastoma
(혼하지 않음)

3. Mitochondrial 세포병증

Mitochondrial DNA의 leucine tRNA 유전자 부위인 3243번째 염기 A가 G로 치환
임상상: MELAS 증후군, 신장의 FSGS, 당뇨 , 감각신경성 난청 등

참고 문헌

· Alport 증후군

1. Cheong HI, Park HW, Ha IS, Choi Y. Mutational analysis of COL4A5 gene in Korean Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 14:117-121, 2000.
2. Hudson NG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *New Engl J Med* 348:2543-2556, 2003
3. Hostikka, SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K. Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1606-1610, 1990
4. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, Brusco A, Bosio M, Massella L, LAVORATTI G, Roccatello D, Frasca G, Mazzucco G, Muda AO, Conti M, Fasciolo F, Arrondel C, Heidet L, Renieri A, De Marchi M. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int* 61:1947-1956, 2002

유전성 신질환

5. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248:1224-1227, 1990
6. Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, van Oost BA, Monnens LAH, Smeets HJM. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. *J Clin Invest* 98:1114-1118, 1996
7. Badenas C, Praga M, Tazon B, Heidet L, Arrondel C, Armengol A, Andres A, Morales E, Camacho JA, Lens X, Davila S, Mila M, Antignac C, Darnell A, Torra R. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol* 13:1248-1254, 2002
8. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroder CH, Smeets HJ. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 8:77-81, 1994
9. Kashtan CE. Familial hematuric syndromes - Alport syndrome, thin glomerular basement membrane disease and Fechtner/Epstein syndromes. *Contrib Nephrol* 136:79-99, 2001

· 유전성 및 선천성 신증후군

1. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler M-C, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature Genet* 24:349-354, 2000 (Erratum: *Nature Genet.* 25:125, 2000)
2. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12:374-378, 2001
3. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong H-Q, Mathis BJ, Rodriguez-Perez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR. Mutations in ACTN4, encoding α -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Genet* 24:251-256, 2000
4. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13:388-393, 2002
5. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V,

Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1:575-582, 1998

6. Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, Miner JH, Shaw AS. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 286:312-315, 1999
7. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 10:2440-2445, 1999
8. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 18: 487-491, 2003

· 전인산혈증 구루병

1. Suzanne MJ, Michael AL. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin EndocrinolMetab* 87:2467-2473, 2002
2. Tenenhouse HS, Murer H. Disorders of Renal Tubular Phosphate Transport *J Am Soc Nephrol* 14:240-247, 2003
3. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 57:9-18, 2000 Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, Carpenter TO. Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation of the PHEX Gene in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3889-3899, 2001

· Dent 병

1. Akuta N, Lloyd SE, Igarashi T, Shiraga H, Matsuyama T, Yokoro S, Cox JP, Thakker RV. Mutations of CLCN5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 52:911-916, 1997
2. Hoopes RR Jr, Hueber PA, Reid RJ Jr, Braden GL, Goodyer PR, Melnyk AR, Midgley JP, Moel DI, Neu AM, VanWhy SK, Scheinman SJ. CLCN5 chloride-channel mutations in six new North American families with X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 54:698-705, 1998
3. Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, Yamanaka T, Tsuchida S, Akagi K. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 69:242- 247, 1995
4. Lloyd SE, Pearce SH, Fisher SE, Steinmeyer K, Schwappach B, Scheinman SJ, Harding B,

유전성 신질환

Bolino A, Devoto M, Goodyer P, Rigden SP, Wrong O, Jentsch TJ, Craig IW, Thakker RV. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 379:445-449, 1996

5. Scheinman SJ, Cox JP, Lloyd SE, Pearce SH, Salenger PV, Hoopes RR, Bushinsky DA, Wrong O, Asplin JR, Langman CB, Norden AG, Thakker RV. Isolated hypercalciuria with mutation in *CLCN5*: relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 57:232-239, 2000

· Gitelman/Bartter 증후군

1. Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, Colussi G, De Fusco M, Sereni F, Ballabio A, Casari G. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome. *Am J Hum Genet* 59:1019-1026, 1996
2. Mastroianni N, De Fusco M, Zollo M, Arrigo G, Zuffardi O, Bettinelli A, Ballabio A, Casari G. Molecular cloning, expression pattern, and chromosomal localization of the human Na-Cl thiazidesensitive cotransporter (*SLC12A3*). *Genomics* 35:486-493, 1996
3. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 12:24-30, 1996
4. Takeuchi K, Kure S, Kato T, Taniyama Y, Takahashi N, Ikeda Y, Abe T, Narisawa K, Muramatsu Y, Abe K. Association of a mutation in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter with familial Gitelman's syndrome. *J Clin Endocr Metab* 81:4496-4499, 1996.

· 신성 요붕증

1. Cheong HI, HW Park, Ha IS, Moon HN, Choi Y, Ko KW, Jun JK. Six novel mutations in the vasopressin V2 receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *Nephron* 1997;75:431-437.
2. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 8:1951-1958, 1997
3. Knoers NV, Monnens LL. Nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 19:344-352, 1999
4. Oksche A, Rosenthal W. The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 76:326-33, 1998.

· 기타 유전성 신질환

1. Mrowka C, Schedl A. Wilms' Tumor Suppressor Gene WT1. From Structure to Renal Pathophysiologic Features. J Am Soc Nephrol 11:S106-S115, 2000
2. Gubler MC. WT1, a Multiform Protein. Contribution of Genetic Models to the Understanding of its Various Functions. J Am Soc Nephrol 13:2192-2194, 2002
3. Chesney RW. Why is the oncogene WT1 in the developing kidney and what is it doing there ? Pediatr Nephrol 17:990-992, 2002
4. Cheong HI, Chae JH, Kim JS, Park HW, Ha IS, Hwang YS, Lee HS, Choi Y. Hereditary glomerulopathy associated with a mitochondrial tRNA^{Leu} mutation. Pediatr Nephrol 13:477-480, 1999