

형제에서 발생한 신성 요붕증의 *AVPR2* 유전자변이 증례보고

충북대학교 의과대학 소아과학교실

김운곤 · 이진석 · 하태선

= Abstract =

A Familial Case of Nephrogenic Diabetes Insipidus Associated with a Mutation of the *AVPR2* Gene

Wun-Kon Kim, M.D., Jin-Seok Lee, M.D. and Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Nephrogenic diabetes insipidus is a rare genetic renal disease characterized by insensitivity of the kidney to the anti-diuretic effect of vasopressin in spite of elevated serum anti-diuretic hormone (ADH). Failure of the kidney to respond to ADH results in impaired osmoregulation and water reabsorption of the kidney, therefore, nephrogenic diabetes insipidus presents with a large amount of hypotonic polyuria, polydipsia, and dehydration. We report our experience of two familial cases of nephrogenic diabetes insipidus in brothers both having c.910+1delG in intron 2 of the *AVPR2* gene with the brief review of related literatures. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2011;15:172-178)

Key Words : Nephrogenic diabetes insipidus, Familial, Genetic disease

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

요붕증이란 신장의 소변 농축 능력이 저하되어 물은 소변을 과다하게 배설하는 질환으로, 요붕증의 원인에는 뇌하수체에서 분비되는 항이뇨 호르몬 분비

저하로 인한 중추성 요붕증과 항이뇨 호르몬 분비는 정상이지만 신장이 항이뇨 호르몬에 반응하지 못하는 신성 요붕증의 두 종류가 있다[1, 2].

신성 요붕증은 혈중 항이뇨 호르몬의 농도가 상승되어 있지만 항이뇨 호르몬에 대한 신장의 반응이 감소되어 있다. 이런 신장의 저항성은 항이뇨 호르몬이 세포 내 cAMP를 증가시키지 못하거나, cAMP가 신장의 집합관에서 물의 투과를 증가시키지 못하는 경우, 또는 이 두 기전의 복합으로 일어난다[3]. 남아의 경우 다뇨증, 고칼슘 혈증, 고체온, 반복적인 탈수에 의한 정신박약 등의 증상을 나타내고, 여아는 나이가 들 때까지 발견을 못할 수도 있는데 이것은 여성은 이

*This work was supported by the research grant of Chungbuk National University in 2010
접수 : 2011년 3월 29일, 수정 : 2011년 5월 11일
승인 : 2011년 5월 13일
책임저자 : 하태선, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62번지
충북대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 043)269-6374 Fax:043)264-6620
E-mail: tsha@chungbuk.ac.kr

형접합체이기 때문이다. 하지만 염색체 불활성화로 인하여 다양한 정도의 다음증, 다뇨증 등의 증상이 나타날 수 있다[1, 2, 4]. 유전성 신성 요붕증은 약 90%에서 성 염색체 열성 유전에 관여하는 arginine-vasopressin receptor-2 gene (*AVPR2*) 유전자변이에서 비롯되며, 나머지 10%에서 aquaporin-2 (*AQP2*) 유전자변이에 의해 야기된다[5].

저자들은 다음, 다뇨 및 성장 장애를 주소로 내원한 형제에서 신성 요붕증을 발견하였고, 이들의 유전자 검사에서 이전 보고된 형태의 *AVPR2* 유전자변이에 대한 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 아: 김○○, 남자 8세

주 소: 다음, 다뇨

현병력: 상기 환아는 생후 10개월에 다음, 다뇨 및 발열을 주소로 본원에 내원하여 신성 요붕증으로 진단받았다. 이노제 및 항소염제 등의 약물을 복용하며 외래 추적 관찰하던 중, 생후 32개월부터 보호자 자의로 투약을 중단하고 지났다. 금번 환아의 동생이 다음, 다뇨 및 성장 장애를 증상으로 내원하여 신성 요붕증으로 진단받음을 계기로 다시 치료를 시작하기 위해 입원하였다.

가족력 및 과거력: 3형제 중 첫째 아이로 환아의 막내 동생이 본원에서 신성 요붕증 진단 하에 약물 복용중이며, 그외 가족력 상 특이한 병력은 없었다 (Fig. 1). 환아는 만삭 정상 질식분만으로 태어났으며, 출생 시 체중은 3.25 kg이었다. 출생 후 태변 흡입, 뇌수막염, 고나트륨혈증이 있어 5주간 타병원의 신생아 중환자실에서 입원 치료받았다. 생후 10개월에 2주간 지속되는 다음, 다뇨 및 발열을 주소로 본원에 내원하여 요로 감염, 내사시 및 발달 지연을 진단받았고, 뇌자기공명 영상 상 수초화 지연이 있었다. 당시 고나트륨혈증이 있어 시행한 수분 제한 검사 상

신성 요붕증으로 진단되어 hydrochlorothiazide 및 indomethacin 등 약물을 복용하였다. 생후 21개월에 본원 안과에서 내사시 진단 하에 내직근 후전술을 시행하였고, 그 후 32개월까지 본원 소아과 외래 추적 관찰하던 중 추적에서 탈락되어 별다른 치료 없이 지내던 상태였다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수 100 회/분, 호흡수 22 회/분, 체온은 36.5°C, 체중 15.65 kg (3 백분위수 미만, 4세의 50 백분위수), 신장 104.5 cm (3 백분위수 미만, 4.5세의 50 백분위수), 두위 49.7 cm (3 백분위수 미만, 4세의 50백분위수)였다. 전신적으로 아파보지 않았으며, 의식은 명료하였고, 활동성도 좋은 상태였다. 두경부 진찰 상 대광 반사는 양측 눈에서 대칭적으로 정상이었으며, 공막의 황달은 없었으며 결막도 창백해 보이지 않았다. 흉부 진찰에서 심음은 규칙적이었고 호흡음도 깨끗하였으며, 흉벽은 대칭적으로 팽창하였고, 흉벽 함몰은 보이지 않았다. 복부 및 사지 진찰상 특이 소견은 없었고, 신경학적 검사 상 특이소견은 없었다.

검사 소견: 생후 10개월 당시 시행한 검사 상, 말초혈액소견은 혈색소 10.7 g/dL, 적혈구 용적률 33.4%, 백혈구수 12,900/uL (중성구 31%, 림프구 61%, 단핵구 3%, 호산구 5%), 혈소판수 403,000/uL이었다. 말초도말검사 상 이상 소견은 없었다. 생화학검사 상 혈청 칼슘/인 11.2/7.4 mg/dL, 요산 11.6 mg/dL, 혈액요소질소/creatinine 52/0.8 mg/dL, 총단백/알부민 7.4/5.1 g/dL, 콜레스테롤 272 mg/

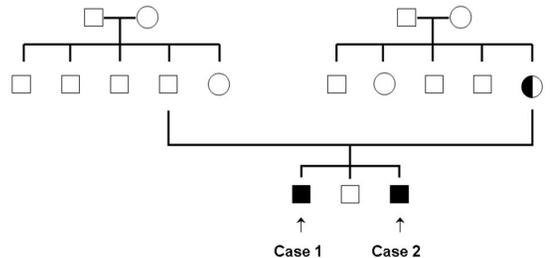


Fig. 1. Pedigree of familial X-linked nephrogenic diabetes insipidus.

dL, AST/ALT 28/26 IU/L이었다. 혈청 전해질은 Na⁺/K⁺/Cl 170/4.2/119 mmol/L, 혈청 삼투압/소변 삼투압 330/155 mOsm/kg이었다. 수분을 제한하지 않을 때 환자의 하루 소변량은 750 mL 정도였다. 수분제한검사 및 desmopressin 검사 상 수분 섭취를 제한하였을 때 체온상승은 없었으나, 고나트륨혈증이 지속되었고(170 mEq/L), 혈청 삼투압이 329 mOsm/kg까지 상승하였으나 소변 삼투압은 계속 200 mOsm/kg 이하였다. 비강내로 DDAVP 10 µg을 투여하였으나 거의 반응을 보이지 않았다 (Table 1, Fig. 2). 방사선검사 상 복부초음파에 수신증 등의 특이소견은 없었다.

금번 내원 당시 시행한 생화학 검사 상 혈청 칼슘/인 9.3/5.0 mg/dL, 요산 7.0 mg/dL, 혈액요소질소/creatinine 18/0.7 mg/dL, 총단백/알부민 6.7/4.0

g/dL, 콜레스테롤 272 mg/dL, AST/ALT 22/17 IU/L이었다. 혈청 전해질은 Na⁺/K⁺/Cl 158/3.2/120 mmol/L, 혈청 삼투압/소변 삼투압은 326/310 mOsm/kg이었다. 금번 내원 시에는 수분 제한 검사 및 desmopressin 검사는 시행하지 않았으며, 수분을 제한하지 않을 때 환자의 하루 소변량은 2,200 mL 정도였다.

외래 추적 관찰 중에 17세에 가족유전자검사 (Seoul Clinical Genomics, Inc.)를 시행하였으며, 환자에서 AVPR2 유전자에서 hemizygous c.910 delG mutation이 관찰되었다. 이는 어머니로부터 유전되어 p.Gly(GGG)304fs 또는 intron 2의 abnormal splicing을 유발하였다(Fig. 3).

현재 hydrochlorothiazide을 복용 중이며, 최근 시행한 혈청 전해질은 Na⁺/K⁺/Cl 145/3.5/101 mmol/L으로, 고나트륨혈증은 어느 정도 호전된 양상이나 신경학적 후유증은 지속되고 있다.

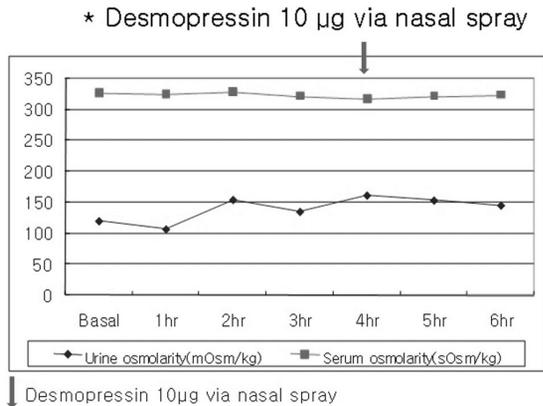


Fig. 2. The result of water deprivation and desmopressin test of case 1.

증례 2

환 아: 김○○, 남자 14개월

주 소: 다음, 다뇨, 성장 지연

현병력: 상기 환아는 생후 14개월 당시까지 고형식을 먹지 않고 분유만 먹으려하며, 물을 좋아하여 하루 1,500 mL 이상의 다음과 다뇨를 보이며 성장 장애가 있어 내원하였다.

가족력 및 과거력: 환아는 3형제 중 세째 아이로, 환아의 형이 본원에서 신성 요붕증을 진단받았다

Table 1. The Result of Water Deprivation Test and Desmopressin Test (Case 1)

Time	Basal	1hr	2hr	3hr	4hr*	5hr	6hr
Body weight (kg)	5.75	5.76	5.68	5.65	5.67	5.65	5.68
Body temperature (°C)	36.5		36.5		36.7		36.8
Urine output (mL/hr)		40	25	16	15	20	
Urine osmolarity (mOsm/kg)	120	107	154	135	161	153	145
Serum osmolarity (mOsm/kg)	327	325	329	322	317	322	324

*Desmopressin 10 µg via nasal spray

(Fig. 1). 환아는 만삭 정상 질식 분만으로 태어났으며, 출생 시 체중은 3.6 kg이었다. 환아의 신장, 체중, 머리 둘레는 7개월의 50 백분위수에 해당하였고, 한국판 DDST상 발달은 7개월에 해당하는 성장 및 발달 장애가 있었다. 생후 14개월이지만, 엄마, 아빠 두 단어만 말할 수 있었고, 앉혀 놓으면 혼자 앉아 있는 정도로, 혼자 일어서지 못하였다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수 112/분, 호흡수 36/분, 체온은 36.4°C, 체중 6.6 kg (3 백분위 미만; 7개월의 50 백분위수), 신장 72 cm (3 백분위수 미만, 7개월의 50 백분위수), 두위 42.5 cm (3 백분위수 미만, 7개월의 50 백분위수)였다. 의식 상태는 명료하였고 아파보지 않았으며, 활동성도 좋은 상태였다. 두경부 진찰 상 두부 모양은 정상이었고 대광 반사는 양측 눈에서 대칭적으로 정상이었다. 공막의 황달은 없었고 결막도 창백해 보이지 않았다. 흉부 진찰에서 심음은 규칙적이었고 호흡음도 깨끗하였다. 흉벽은 대칭적으로 팽창하였고, 흉벽 함몰은 없었다. 복부 진찰에서 복부는 부드럽고 평탄하였으며, 장음은 정상적이었고, 장, 비장 혹은 종괴 등은 촉진되지 않았다. 복부의 피부 긴장도는 잘 유지되어 있었다. 신경학적 검사는 정상이었다.

검사 소견: 말초혈액 소견은 혈색소 10.0 g/dL, 적혈구 용적률 31.3%, 백혈구수 7,670/uL (중성구 41%, 림프구 50%, 단핵구 4%, 호산구 4%), 혈소판수 208,000/uL였다. 말초도말검사 상 이상 소견은 없었다. 생화학검사 상 혈청 칼슘/인 10/4.8 mg/

dL, 요산 6.3 mg/dL, 혈액요소질소/creatinine 34/0.4 mg/dL, 총단백/알부민 7.5/4.2 g/dL, 콜레스테롤 272 mg/dL, AST/ALT 54/31 IU/L이었다. 혈청 전해질은 Na+/K+/Cl 169/4.5/129 mmol/L, 혈청 삼투압/소변 삼투압 334/166 mOsm/kg이었다. 수분을 제한하지 않을 때, 환아의 하루 소변량은 1,500 mL 정도였다. 수분제한검사 및 desmopressin 검사 상 수분섭취를 제한하였을 때 체온상승은 없었으나, 고나트륨혈증이 지속되었고(160 mEq/L), 혈청 삼투압이 339 mOsm/kg까지 상승하였으나, 소변 삼투압은 계속 200 mOsm/kg 이하였다. 비강내로 DDAVP 10 µg을 투여하였으나 거의 반응을 보이지 않았다(Table 2, Fig. 4). 방사선 검사 상 복부초음파에서 수신증 등의 특이소견 없었으며, 뇌자기공명영상에서 arachnoid 낭종 외에 특이소견은 관찰되지 않았다.

외래추적관찰 중, 10세 때 증례 1과 함께 가족유전자검사(Seoul Clinical Genomics, Inc.)를 시행하였으며, 환아는 형과 같은, *AVPR2* 유전자에 hemizygous c.910delG mutation이 관찰되었다. 이는 형과 같이 어머니로부터 유전되어 p.Gly(GGG)304fs 또는 intron 2의 abnormal splicing을 유발하였다(Fig. 3).

현재 hydrochlorothiazide 복용 중이며, 최근 시행한 환아의 혈청 전해질은 Na+/K+/Cl 136/3.5/96 mmol/L으로, 고나트륨혈증은 정상치의 하한 수준으로 유지 중이다.

Table 2. The Result of Water Deprivation and Desmopressin Test (Case 2)

Time	Basal	1hr	2hr	3hr	4hr*	5hr	6hr
Body weight (kg)	6.30	6.25	6.10	6.25			
Body temperature (°C)	36.5		36.5		36.7		36.8
Urine output (mL/hr)		50	40	35	35	20	50
Urine osmolarity (mOsm/kg)	120	131	138	156	158	178	157
Serum osmolarity (mOsm/kg)	326	330	335	339	333	327	324
	22.3					28.5	

*Desmopressin 10 µg via nasal spray

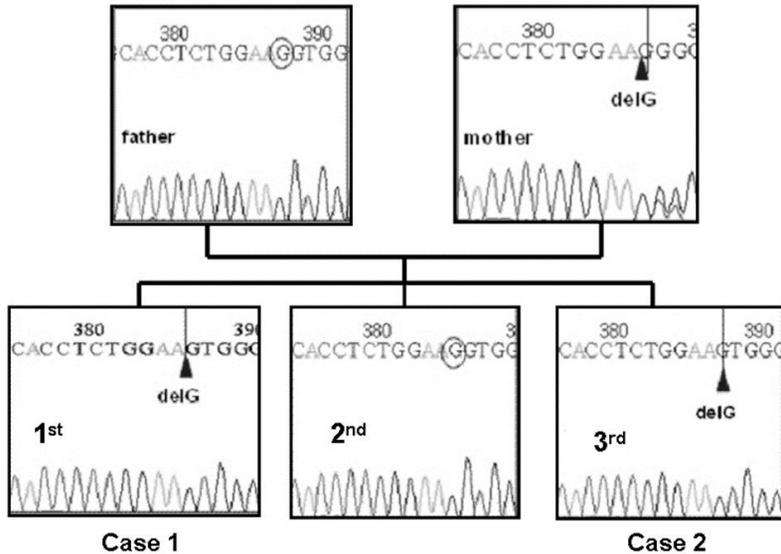


Fig. 3. Mutational analysis of the family by Seoul Clinical Genomics, Inc. c.910+1delG in intron 2 of the AVPR2 gene, which is inherited from mother, causing p.Gly(GGG)304fs or abnormal splicing in intron 2.

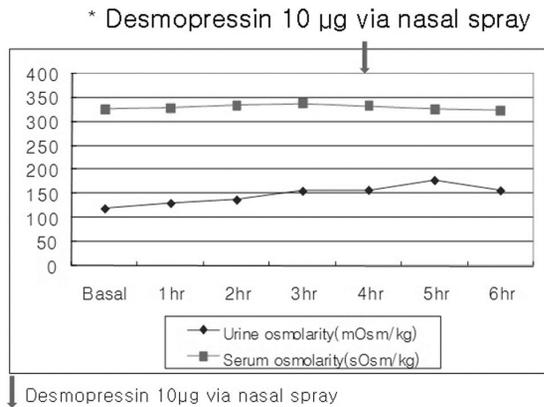


Fig. 4. The result of water deprivation and desmopressin test of case 2.

고 찰

선천성 신성 요붕증은 항이뇨 호르몬에 대한 신세뇨관의 저항성으로 인하여 요농축의 장애를 특징으로 하는 드문 유전성 질환이다[1, 2]. 유병률은 250,000명의 남자 중 1명 정도이고, 보인자의 빈도는 7.4×10^{-6} 이다[2]. 신성 요붕증의 임상 증상은

생후 첫 주부터 발견되는데, 이환된 환아는 보채고, 계속 젖꼭지를 빨기를 원하나 우유보다는 물을 더 잘 먹는다. 환아의 어머니는 변비, 체중 증가부진, 이유를 설명할 수 없는 발열 등을 호소한다[1, 2]. 또한 땀을 잘 흘리지 않고, 발열이 있거나 더운 날씨에 상기 증상들이 악화되기도 한다. 일찍 진단이 되지 않으면, 환아는 고장성 탈수를 여러 번 경험하고, 합병증으로 경련을 하거나 드물게 사망할 수도 있으며, 정신 지체가 되기도 한다. 다량의 소변이 배출되므로 흔히 하루 요량이 확장된다. 다량의 수분을 섭취하며, 염분과 단백질을 섭취를 제한하면 저칼로리성 왜소증이 될 수도 있다[1, 2].

질환의 원인과 유전 양상을 보면 제1형 신성 요붕증의 경우 성염색체 열성(X-linked recessive)으로 유전되는 질환으로, 선천성 신성 요붕증의 90%를 차지하며, X 염색체 장완 28부분(Xq28)에 존재하는 AVPR2 유전자(arginine-vasopressin V2 receptor gene)에 결함이 생겨 신장에서 AVP(arginine-vasopressin)에 대한 receptor에 이상이 생기는 질환으로, 이로 인해 신장이 AVP에 대한

반응을 할 수 없어 여러 임상적 문제가 발생하게 된다[4-8]. *AVPR2* 유전자변이는 크게 3가지로 나뉘며[5, 9], 제1형 유전자변이 수용체는 세포표면에 도달하지만 리간드 결합에 이상이 생겨, 정상 cAMP 생성을 하지 못하게 한다. 제2형 유전자변이 수용체는 세포 내 transporter의 결합으로, 세포표면에 도달하지 못하여, 세포 내에 갇히게 된다. 제3형 유전자변이 수용체는 부적절한 전사로, 불완전한 mRNA를 생성하여 급속히 퇴화된다[5, 9]. 대부분의 *AVPR2* 유전자변이는 제2형 유전자변이 수용체에 의해서 야기된다. *AVPR2* 유전자변이의 유형은 크게 14가지가 있으며[5], 그 중 이번 증례의 경우, splicing 변형은 전체 선천성 신성 요붕증 유전자변이의 1.42%, 가족성 신성 요붕증의 0.92%를 차지하며, 가장 많이 차지하는 유형은 missense type으로 전체 선천성 신성 요붕증 유전자변이의 48.34%, 가족성 신성 요붕증의 55.83%를 차지한다[5].

제2형 신성 요붕증은 극히 희귀하고, 상염색체 열성(autosomal recessive)으로 유전된다. 12번 염색체 장완 13부분(12q13)에 존재하는 *AQP2* (aquaporin-2)에 결합이 생겨 AVP에 민감한 이동통로(AVP-sensitive channel)에 이상이 생기는 질환이다[7]. 수분이동통로(water channel)에 이상이 생기므로 수분의 수송에 문제가 생기며 수분의 재흡수 능력을 잃어버려 AVP가 제대로 분비된다 하더라도 역시 그에 반응하지 못하는 결과를 가져온다. 고나트륨혈증과 희석뇨를 보이며, 확진방법은 arginine vasopressin 0.1-0.2 unit/kg을 근주하거나 desmopressin 10-20 µg을 코에 분무한 후 4시간 동안 혈청 및 뇨 삼투압을 측정 후 혈청 및 뇨 삼투압의 반응이 없으면 신성 요붕증으로 진단할 수 있다[10].

제1형 신성 요붕증의 진단은 남아에서 병력과 가족력에 의해 진단할 수 있는데, 본 저자들은 이번 증례에서 두 환자의 병력과 형제간에 발생한 가족력과 다음, 다뇨, 성장 장애 및 발달 장애의 임상 증상과 임상 검사를 통하여 X-linked 제1형 신성 요붕증으

로 진단하였다. 또한, 신성 요붕증은 산전 진단이 매우 중요하며 이는 *AVPR2* 유전자에 대한 염기서열과 제한효소절단 등의 방법으로 *AVPR2* 유전자의 돌연변이를 검색할 수 있다[11-14]. 신성요붕증의 경우에 매우 다양한 돌연변이에 의해서 AVP 수용체에 이상이 생긴다. 이 수용체의 구조에서 돌연변이에 의해 자주 결합이 생기는 부분도 있으나, 그 외에도 수용체의 기능과 관련이 적다고 여겨지는 부분에서도 다양한 돌연변이가 유발되어 신성 요붕증을 발병시킨다. 최근 연구 동향은 이들 다양한 돌연변이를 나타내는 수용체의 기능에 관련된 연구가 수행되고 있다.

신성 요붕증의 치료는 충분한 수분 및 열량을 공급하고 뇨의 용질부하를 감소시키는 것이 치료의 요점이다. 자연스럽게 물을 섭취하지 못하는 아이에게는 낮과 밤에 2시간마다 물을 공급해 주어야 하며 출생 후 수년간 체온, 식욕, 그리고 성장 등을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 저삼투압 및 저나트륨 식사를 하고 수분 배설을 감소시키는 hydrochlorothiazide, indomethacin 등이 치료에 도움이 된다[1, 2, 14]. 이때 저칼륨혈증에 주의한다. 저용질 식이 및 이뇨제에 반응하지 않는 경우에는 prostaglandin 합성 억제제를 투여하는데 이는 선천성 신성 요붕증에서 요량을 감소시키며 AVP에 대한 반응을 증가시켜 집합세뇨관에서 수분 재흡수를 증가시키는 것으로 여겨지고 있다[1, 2, 15].

저자들은 형제에서 발생한 신성 요붕증에서 이미 보고된 바 있는[16], c.910+1delG in intron 2 of the *AVPR2* gene으로 abnormal splicing을 일으킨 *AVPR2* 유전자변이에 대한 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

신성 요붕증은 항이뇨 호르몬의 혈중 농도가 높음에도 불구하고, 신장이 항이뇨 호르몬에 반응하지 못하여 생기는 유전질환이다. 신장이 항이뇨 호르몬

에 반응하지 못하면 신장의 농도 조절 작용과 수분 재흡수의 기능이 상실되어 많은 양의 저장(hypotonic) 상태의 뇨를 체외로 배출함으로써 탈수증에 이르게 된다. 저자들은 가족성 신성 요붕증으로 진단받은 형제에서 AVPR2 유전자의 hemizygous c.910 delG mutation를 발견하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

감사의 글

본 증례의 가족유전자검사를 시행하여준 서울대학교 소아병원의 정해일 교수님과 검사실에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Adam P. Evaluation and management of diabetes insipidus. *Am Fam Physician* 1997;55:2146-53.
- 2) Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med* 1998;105:431-42.
- 3) Homma S, Gapstur SM, Coffey A, Valtin H, Dousa TP. Role of cAMP-phosphodiesterase isoenzymes in the pathogenesis of murine nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol* 1991;261:345-53.
- 4) Bichet DG, Hendy GN, Lonergan M, Arthus MF, Ligier S, Pausova Z, et al. X-linked nephrogenic diabetes insipidus: from the ship Hopewell to RFLP studies. *Am J Hum Genet* 1992;51:1089-102.
- 5) Spanakis E, Milord E, Gagnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: review and missense mutation significance. *J Cell Physiol* 2008;217:605-17.
- 6) Knoers N, van der Heyden H, van Oost BA, Ropers HH, Monnens L, Willems J. Diabetes insipidus: close linkage with markers from the distal long arm of the human X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1988;80:31-8.
- 7) Bichet DG, Bimbaumer M, Lonergan M, Arthus MF, Rosenthal W, Goodyer P, et al. Nature and recurrence of AVPR2 mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1994;55:278-86.
- 8) Deen PM, Koers NV. Vasopressin type-2 receptor and aquaporin-2 water channel mutants in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Sci* 1998;316:300-9.
- 9) Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2836-46.
- 10) Shimura N. Urinary arginine vasopressin (AVP) measurement in children: water deprivation test incorporating urinary AVP. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:320-4.
- 11) Wenkert D, Merendino JJ Jr, Shenker A, Thambi N, Robertson GL, Moses AM, et al. Novel mutations in V2 vasopressin receptor gene of patient with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 1994;3:1429-30.
- 12) Faa V, Ventruto ML, Loche S, Bozzola M, Podda R, Cao A, et al. Mutations in the vasopressin V2 receptor gene in three families of Italian descent with nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 1994;3:1685-6.
- 13) Oksche A, Mller A, Dickson J, Rosendahl W, Rascher W, Bichet DG, et al. Two novel mutations in the aquaporin-2 and the vasopressin V2 receptor genes in patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Genet* 1996;98:587-9.
- 14) Oksch A, Rosenthal W. The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 1998;76:326-37.
- 15) Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994;83:522-5.
- 16) Arthus MF, Lonergan M, Crumley MJ, Naumova AK, Morin D, De Marco LA, et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1044-54.