



## Diabetes insípida nefrogénica congénita: uma doença rara a não esquecer

Ana Brett, Ana Teresa Gil, Carolina Cordinhã, Clara Gomes, António Jorge Correia

Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

### Resumo

**Introdução:** A diabetes insípida nefrogénica (DIN) congénita é uma doença hereditária que resulta de resistência à ação da hormona anti-diurética (HAD) a nível do túbulo renal distal. O objetivo deste trabalho foi descrever os doentes com DIN seguidos em consulta de Nefrologia Pediátrica.

**Material e métodos:** Análise retrospectiva das manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e evolução das crianças seguidas por DIN na consulta de Nefrologia de um Hospital Pediátrico nível 3, nos últimos 21 anos.

**Resultados:** Seguidas 5 crianças do sexo masculino, dois gémeos dizigóticos, durante uma mediana de 15 anos. Idade de diagnóstico mediana de 9 meses. Quadro típico em 4 crianças: má progressão ponderal (MPP), polidipsia e poliúria, hipernatremia, com mediana de relação osmolaridade urinária/plasmática 0,32 ( $N \geq 1,5$ ). A prova com desmopressina foi negativa. Uma criança diagnosticada aos 18 meses tinha MPP desde os 2 meses e teste de suor positivo aos 6 e 8 meses. Em contexto de gastroenterite, constatada poliúria, hipernatremia e densidade urinária baixa e a prova com desmopressina foi negativa. Todas as crianças iniciaram dieta hipossalina com aporte hídrico ajustado e terapêutica com hidroclorotiazida e amiloride. Foi associada indometacina entre 1,5 a 5 meses após o diagnóstico. No seguimento, todos apresentaram dificuldades de aprendizagem e os gémeos apresentaram alteração do desenvolvimento do espectro autista.

**Discussão:** Embora a DIN seja rara, é importante evocar o diagnóstico perante um lactente com MPP, podendo a poliúria e polidipsia não ser valorizadas inicialmente. O diagnóstico precoce e a monitorização clínica e laboratorial regulares são importantes para evitar as complicações da DIN.

**Palavras-chave:** diabetes insípida nefrogénica, poliúria, má progressão ponderal, prova com desmopressina

*Acta Pediatr Port 2013;44(3):117-21*

### Congenital nephrogenic diabetes insipidus: a rare disease that must not be forgotten

#### Abstract

**Introduction:** Congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is a hereditary disease that results from resistance to the action of antidiuretic hormone (ADH) in the distal renal tubule. The aim was to describe children with NDI followed in a Paediatric Nephrology clinic.

**Material and methods:** Retrospective analysis of the clinical manifestations, diagnosis, treatment and follow-up of children with the diagnosis of NDI followed in the Nephrology clinic of a tertiary paediatric centre, in the last 21 years.

**Results:** Five boys were followed, two of which dizygotic twins, during a median of 15 years. Median age at diagnosis was 9 months. Typical history in 4 children: failure to thrive (FTT), polydipsia and polyuria, hypernatraemia, with a median urine osmolarity/plasma osmolarity of 0.32 ( $N \geq 1.5$ ). The desmopressin test was negative. A child diagnosed at 18 months had FTT since 2 months of age and a positive sweat test at 6 and 8 months. During an episode of gastroenteritis, polyuria, hypernatraemia and low urinary density were noted, with a negative desmopressin test. All children started therapy with a low-salt diet, adjusted water intake and treatment with hydrochlorothiazide and amiloride. Indomethacin was started between 1.5 and 5 months after diagnosis. On follow-up, all had learning difficulties and the twins were diagnosed with autism spectrum disorder.

**Discussion:** Although NDI is rare, it is important to consider this diagnosis in a child with FTT, as polydipsia and polyuria may not be initially valued. Early diagnosis and regular clinical and analytical monitoring are important to avoid complications of NDI.

**Key words:** nephrogenic diabetes insipidus, polyuria, failure to thrive, desmopressin test

*Acta Pediatr Port 2013;44(3):117-21*

**Recebido:** 22.03.2013  
**Aceite:** 02.10.2013

**Correspondência:**  
Ana Brett  
anabrett@gmail.com

## Introdução

A manutenção do balanço hídrico é dependente do reflexo da sede intacto, da síntese adequada de vasopressina ou hormona anti-diurética (HAD) e da resposta tubular renal à ação desta. A diabetes insípida surge perante um desequilíbrio num destes fatores. Caracteriza-se pela eliminação de grandes quantidades de urina, muito diluída, apesar de desidratação progressiva e colapso circulatório, na presença de hipernatremia severa<sup>1</sup>.

Cerca de 10-12% do volume do filtrado glomerular é reabsorvido no nefrónio distal. A reabsorção de água a nível do túbulo coletor é dependente da HAD secretada pela hipófise e da hiperosmolalidade medular, efetuando-se através de canais de água (aquaporinas). Assim, para ocorrer a reabsorção fisiológica de água é necessária a ligação da HAD aos recetores V2 (*arginine vasopressin recetor 2* - AVPR2) na membrana do tubo coletor. Esta ligação conduz à ativação de uma cascata enzimática com consequente fosforilação dos canais de água (AQP2) previamente formados e sua mobilização, inserindo-se estes na membrana celular, tornando-se desta forma o túbulo coletor permeável à água. Logo, a síntese e mobilização dos canais AQP2 é regulada pela estimulação da HAD<sup>1</sup>. Quando a síntese hipotalâmica, armazenamento na hipófise e libertação de HAD se encontram intactas, estamos perante uma alteração da resposta tubular à sua ação, característica da diabetes insípida nefrogénica (DIN)<sup>2,3</sup>.

A DIN pode ser adquirida (distúrbios metabólicos – hipocaliémia, hipercalcémia; lesão medular – pielonefrite crónica, leucemia, linfoma, amiloidose, insuficiência renal crónica, uropatia obstrutiva; ou por drogas - lítio, anfotericina B, rifampicina) ou congénita<sup>(2, 4)</sup>. A DIN congénita é uma doença hereditária rara, que se traduz pela incapacidade do túbulo renal concentrar urina, apesar de níveis normais ou aumentados de HAD<sup>2,5</sup>.

É mais frequentemente ligada ao X, localizada na região cromossómica Xq28 (90%), traduzindo uma mutação no recetor HAD (AVPR2), com mais de 180 mutações descritas. Pode também ser herdada de forma autossómica recessiva (9%) ou autossómica dominante (1%), quando ocorre uma mutação no canal de água sensível à HAD (AQP2), na região cromossómica 12q13<sup>1,2,5</sup>.

Este trabalho pretende caracterizar os doentes com DIN seguidos em consulta de Nefrologia Pediátrica de um Hospital Pediátrico nível 3, nos últimos 21 anos, quanto à sua forma de apresentação, alterações laboratoriais e evolução clínica.

## Material e métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo, cujo método de colheita de dados foi retrospectivo, sendo incluídas todas as crianças com diagnóstico de DIN seguidas na Unidade de Nefrologia de um Hospital Pediátrico de nível 3, durante um período de 21 anos (janeiro de 1991 a dezembro de 2011).

Foi definida DIN como a diminuição da capacidade de concentração urinária que resulta de resistência a nível do túbulo renal à ação da HAD.

Os parâmetros avaliados no estudo foram: sexo, idade de diagnóstico, tempo de seguimento, forma de apresentação, exames complementares de diagnóstico, tratamento e evolução.

A diurese inicial foi quantificada em regime de internamento ao longo de 24 horas. Poliúria foi definida como diurese persistentemente > 3 mL/kg/hora ou > 80 mL/m<sup>2</sup>/hora. A polidipsia não foi quantificada.

Foram analisados os seguintes exames complementares de diagnóstico: ureia, creatinina, sódio, gasometria, osmolaridade plasmática [osm(p)], densidade e osmolaridade urinária [osm(u)]. Foi considerada hipernatremia quando Na<sup>+</sup> > 145 mmol/L, hiper-osmolaridade plasmática se osm(p) > 295 mOsm/L, hipo-osmolaridade urinária se osm(u) < 250 mOsm/L e densidade urinária baixa quando < 1005<sup>(1)</sup>. Foi considerada uma relação osm(u)/osm(p) normal quando ≥ 1,5<sup>1</sup>.

Todas as crianças realizaram ecografia renal na altura do diagnóstico e durante o seu seguimento.

O teste de privação de água com administração de desmopressina (substituto sintético da HAD) foi utilizado para estabelecer o diagnóstico. A prova de restrição hídrica foi contraindicada nos casos em que a osm(p) > 295 mOsm/L e Na<sup>+</sup> > 145 mmol/L, fazendo-se apenas a prova com desmopressina.

De acordo com o protocolo usado, a prova teve início após a primeira micção da manhã, não sendo fornecido qualquer tipo de líquido até ao final da prova. Foram registados inicialmente o peso corporal, a natremia e a osm(p). Depois foram registados em todas as micções: o volume, a densidade e a osm(u), o peso e os sinais vitais de 2/2 horas durante as primeiras 4 horas e depois de hora a hora. No final da prova foi novamente avaliada a osm(p), bem como a osm(u) e a densidade urinária. A prova teve duração de 7 horas, ou até um dos seguintes critérios ser cumprido: perda ponderal > 3-5%, aparecimento de sinais de desidratação, ou densidade urinária/osm(u) atingir plateau em 2-3 amostras consecutivas (variações de densidade » 1). Existe defeito grave de concentração se no final da prova a osm(u)/osm(p) < 1,5.

Continuou-se a prova com desmopressina (nos doentes com contra-indicação à restrição hídrica realizou-se apenas esta prova). Após uma micção espontânea, administram-se 10 µg de desmopressina intranasal. Recolheu-se a urina das micções espontâneas até 5 horas após o início, valorizando-se a que tinha maior osm(u)/densidade. Durante 10-12 horas os líquidos administrados não ultrapassaram a diurese para evitar a intoxicação com água, mas a criança pôde alimentar-se. Para o diagnóstico de DIN, considerou-se osm(u)/osm(p) persistente < 1,5.

Os dados foram tratados estatisticamente com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS Inc., Chicago, IL) versão 19. A caracterização da população foi feita pelo cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

## Resultados

Durante os 21 anos do estudo foram diagnosticadas cinco crianças com DIN, todas do sexo masculino. Destas, duas eram gémeos dizigóticos. Nenhuma tinha história familiar de DIN.

A idade mediana de diagnóstico foi de 9 meses (mínimo 6 meses, máximo 18 meses), sendo a mediana de tempo de seguimento de 15 anos (mínimo 10 anos, máximo 17 anos).

### Apresentação clínica típica

Quatro lactentes apresentaram um quadro clínico típico, caracterizado por má progressão ponderal (MPP) acompanhada de poliúria e polidipsia. Um lactente apresentava ainda clínica de obstipação acentuada e febre recorrente sem foco. A idade mediana de início da MPP foi aos 4 meses de idade. A média da poliúria à data de diagnóstico foi de 9,32 mL/kg/h (Quadro I, casos A-D).

amento, foi constatada poliúria e polidipsia, tendo sido colocada a hipótese diagnóstica de DIN, confirmada por prova com desmopressina negativa (Quadro I, caso E).

### Tratamento

Todas crianças diagnosticadas com DIN iniciaram dieta hipossalina com aporte hídrico ajustado e terapêutica com hidroclorotiazida (2 mg/kg/dia) e amiloride (0,3 mg/kg/dia). Foi necessário associar indometacina (2 mg/kg/dia) entre 1,5 a 5 meses após o diagnóstico em todos os casos.

### Evolução

Verificou-se dificuldade inicial na estabilização clínica em todas as crianças, com necessidade de ajustes terapêuticos frequentes. Na última observação, só uma criança estava medicada apenas com hidroclorotiazida e amiloride.

**Quadro I.** Descrição da clínica e exames complementares de cada caso

Caso	A	B	C	D	E
<b>Diagnóstico</b> (idade, meses)	9	9	7	6	18
<b>Início MPP</b> (idade, meses)	4	4	3,5	4	2
<b>Aleitamento materno exclusivo</b> (idade, meses)	2	2	0,25	4	2
<b>Diurese</b> (mL/kg/hora)	9	12	10	9	6,6
<b>Natrémia</b> (mmol/L)	164	166	159	153	168
<b>Densidade (u)</b>	1005	1003	1001	1003	1005
<b>Osmolaridade (u)</b> (mOsm/L)	137	152	52	80	--
<b>Osmolaridade (p)</b> (mOsm/L)	356	359	305	310	347
<b>Relação osmolaridade (u/p)</b>	0,38	0,45	0,17	0,26	--

MPP – má progressão ponderal; (u) – urinário; (p) - plasmático

Os exames complementares de diagnóstico mostraram: hipernatrémia (média 162 mmol/L) e hiper-osmolaridade plasmática (média 332,5 mOsm/L) concomitantes com densidade urinária baixa (média 1003,4) e hipo-osmolaridade urinária (média 105,25 mOsm/L). A média da relação osm(u)/osm(p) foi de 0,315 (Quadro I, casos A-D). Nenhum doente apresentava acidose metabólica.

A prova com desmopressina foi negativa nos quatro lactentes (exemplo no Quadro II). Em todos foi realizada ecografia renal, que foi normal.

### Apresentação clínica atípica

A criança com diagnóstico mais tardio, aos 18 meses, apresentava MPP desde os 2 meses de idade. Tinha antecedentes familiares (dois primos paternos em 2º grau) de fibrose quística. Neste contexto fez investigação alargada, tendo tido dois testes de suor positivos (235 e 272 mOsm/kg), aos 6 e 8 meses de idade. Apesar de não apresentar clínica sugestiva de fibrose quística, nomeadamente intercorrências respiratórias ou diarreia crónica, este diagnóstico foi assumido como provável. Aos 18 meses, em contexto de gastroenterite, foi realizada investigação analítica que mostrou hipernatrémia (167 mmol/L), ureia (20 mmol/L) e creatinina (80 µmol/L) elevadas, e densidade urinária baixa (1005). Durante o inter-

Na criança do caso E repetiu-se o teste de suor aos 22 meses, com a natrémia dentro dos valores normais, tendo sido negativo.

No seguimento, o crescimento estato-ponderal foi regular em todas as crianças. Todos apresentaram dificuldades de aprendizagem. Aos gémeos foi diagnosticada patologia do espectro autista; num dos gémeos a ressonância magnética crânio-encefálica não revelou alterações. Nenhum apresentou alterações nas ecografias renais de controlo.

## Discussão

Embora a DIN adquirida, na sua forma ligeira, seja uma doença relativamente comum em adultos, em particular idosos, a DIN congénita é rara, ainda que seja a causa mais frequente de resistência à ação de HAD em crianças. Esta série comprova a sua raridade, com apenas cinco doentes diagnosticados durante um período de 21 anos.

São escassas as casuísticas publicadas sobre as manifestações clínicas de doentes com DIN congénita<sup>6,7</sup>, sendo mais frequentemente encontrados casos isolados. A maioria dos estudos sobre DIN congénita é focada na vertente genética, nomeadamente na descoberta de novas mutações do gene AVPR2 e AQP2, incluindo alguns estudos englobando várias famílias<sup>8-11</sup>.

**Quadro II.** Prova de restrição hídrica, seguida de provocação com hormona anti-diurética do caso C

Hora	0	3	4	7	8	10	15
<b>Peso (g)</b>	5525	5450	5400	5350	5373	5425	5450
<b>Sangue</b>							
Ureia (mmol/L)	1,93			2,03			
Creatinina (µmol/L)	58			58			
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	153			158			
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4,1						
Osmolaridade (mOsm/L)	310			320			
<b>Urina</b>							
Densidade	1003	1002	1002	1006	1006	1005	1004
Osmolaridade (mOsm/L)	80	80	70	115	145	125	85

↑  
Restrição hídrica

↑  
Desmopressina 10 µg

↑  
Liberalização da ingestão hídrica

A principal consequência clínica dos defeitos genéticos presentes na DIN é a poliúria, com consequente desidratação e polidipsia secundária. No entanto, na infância, os lactentes apresentam uma variedade de outros sinais clínicos, nomeadamente vômitos, anorexia, MPP, irritabilidade, febre recorrente inexplicada e obstipação<sup>6,7</sup> por não terem acesso livre a ingestão hídrica. A presença de poliúria ou polidipsia não é valorizada numa fase inicial pelos pais, sendo constatada posteriormente na elaboração da história clínica<sup>7</sup>.

Nesta série, todos os lactentes tiveram MPP como forma de apresentação. Apenas em um caso não era evidente a presença de poliúria e polidipsia e perante um teste do suor positivo, houve um atraso no diagnóstico. Apesar disso, a mediana de idade de diagnóstico de 9 meses é inferior à descrita nas outras duas casuísticas publicadas, com uma mediana de 24 meses<sup>7</sup> e de 2,5 anos<sup>6</sup>. É importante lembrar que a hipernatrémia pode ser uma causa de falsos positivos no teste de suor.

Os lactentes com DIN podem apresentar clínica nas primeiras semanas após o nascimento, mas nem sempre evidente, em particular em situações de aleitamento materno. O leite humano tem um baixo conteúdo de sal e proteínas, e logo uma carga osmolar renal baixa<sup>1,2</sup>, dificultando o diagnóstico que ocorre mais frequentemente aquando do início da diversificação alimentar. Nesta série nenhuma criança estava sob aleitamento materno exclusivo na altura do início dos sintomas (Quadro I).

Os lactentes com DIN apresentam habitualmente hipernatrémia, que contraindica o teste de privação de água, sendo o teste com desmopressina conclusivo da origem renal da poliúria.

Todos os doentes eram do sexo masculino, o que poderá sugerir que tenham uma mutação no gene do recetor V2, a forma mais comum. No entanto, dado o diagnóstico de DIN não necessitar de confirmação genética, esta não foi realizada.

Atualmente, não há nenhuma terapêutica eficaz para a DIN. O seu tratamento é focado na redução da poliúria, para evitar desidratação e consequente hipernatrémia, prevenindo desta forma complicações. Em lactentes e crianças pequenas é

necessário, oferecer água com frequência (2/2h, mesmo de noite) para evitar desidratação e hipernatrémia, uma dieta hipossalina com aporte calórico adequado, bem como micções regulares que podem evitar hidronefrose. Embora as tiazidas tenham mostrado boa resposta no tratamento precoce, o seu efeito parece diminuir com o tempo<sup>7</sup>. O efeito destas é mediado por um aumento na reabsorção de sódio e água a nível proximal induzido por hipovolémia, diminuindo desta forma a quantidade de água nos túbulos coletores e consequentemente a diurese.

A combinação de hidroclorotiazida e amiloride tem mostrado boa eficácia, sendo mais benéfico que a hidroclorotiazida isolada, pois evita a hipocaliémia e arritmias cardíacas decorrentes do seu uso prolongado<sup>12,13</sup>. Outra possível associação é de hidroclorotiazida e indometacina, que aumenta a capacidade de concentração ao antagonizar o efeito das prostaglandinas. No entanto, com esta terapêutica ainda pode ocorrer hipocaliémia, bem como outros efeitos adversos graves induzidos pela indometacina, como complicações renais, gastrointestinais e hematopoiéticas<sup>13-15</sup>. Nos casos em que há resposta parcial à desmopressina (nenhum caso nesta série), esta pode ser incluída como associação no tratamento<sup>16</sup>. Nesta série, por má resposta terapêutica inicial à combinação hidroclorotiazida e amiloride, optou-se por associar indometacina, com boa resposta clínica e sem efeitos colaterais descritos.

Dada a ocorrência esporádica de DIN congénita, é difícil determinar a prevalência das várias características e em particular das complicações da doença. Além disso, os casos mais graves são os mais descritos na literatura, podendo levar a uma sobrevalorização das complicações apresentadas<sup>7</sup>.

A longo prazo, as complicações mais frequentes são uma estatura inferior à estimada e a ocorrência de hidronefrose e disfunção vesical<sup>6,17</sup>. É usualmente considerado que os doentes com DIN apresentam maior risco de défice cognitivo, bem como de episódios convulsivos e calcificações cerebrais, em consequência da desidratação hipernatrémica associada à DIN. No entanto, um estudo que avaliou a função cognitiva e psicossocial destes doentes, concluiu que a maioria tinha

um nível de inteligência dentro dos padrões normais, embora com perturbação de défice de atenção e hiperatividade em metade<sup>18</sup>. Nesta série, constatou-se dificuldades de aprendizagem em todas as crianças e em duas, os gémeos dizigóticos, foram diagnosticadas alterações do espectro autista. Existe apenas uma referência na literatura a uma possível associação entre polimorfismos nos recetores de vasopressina e autismo, mas os achados eram preliminares<sup>19</sup>.

Em conclusão, a poliúria e polidipsia podem não ser evidentes em crianças pequenas com DIN. A MPP, uma das formas de apresentação clássica, como neste estudo, deve evocar este diagnóstico. O tratamento em pequenos lactentes nem sempre é fácil, sendo necessários ajustes terapêuticos frequentes. A monitorização clínica e analítica regular são importantes para evitar as complicações da DIN.

### Referências

1. Linshaw MA. Back to basics: congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2007;28:372-80.
2. Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2183-204.
3. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1951-8.
4. Devuyst O. Physiopathology and diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:128-9.
5. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:96-104.
6. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1958-64.
7. Mizuno H, Sugiyama Y, Ohro Y, Imamine H, Kobayashi M, Sasaki S, et al. Clinical characteristics of eight patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Endocrine* 2004;24:55-9.
8. 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.
9. Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD, Niaudet P, Dechaux M, Antignac C. Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1855-62.
10. Kuwahara M, Iwai K, Ooeda T, Igarashi T, Ogawa E, Katsushima Y, et al. Three families with autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by aquaporin-2 mutations in the C-terminus. *Am J Hum Genet* 2001;69:738-48.
11. Knoers NV, van den Ouweland AM, Verdijk M, Monnens LA, van Oost BA. Inheritance of mutations in the V2 receptor gene in thirteen families with nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 1994;46:170-6.
12. Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999;80:548-52.
13. Knoers N, Monnens LA. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 1990;117:499-502.
14. Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994;83:522-5.
15. Monnens L, Jonkman A, Thomas C. Response to indomethacin and hydrochlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Sci (Lond)* 1984;66:709-15.
16. Mizuno H, Fujimoto S, Sugiyama Y, Kobayashi M, Ohro Y, Uchida S, et al. Successful treatment of partial nephrogenic diabetes insipidus with thiazide and desmopressin. *Horm Res* 2003;59:297-300.
17. Ulinski T, Grapin C, Forin V, Vargas-Poussou R, Deschenes G, Bensman A. Severe bladder dysfunction in a family with ADH receptor gene mutation responsible for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2928-9.
18. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LA, Hulstijn-Dirkmaat GM, Knoers VV. Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996;61:81-8.
19. Thibonnier M. Genetics of vasopressin receptors. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:21-6.