

Diabetes insípida sensible al pitresín y a la hidroclorotiazida

(Presentación de un caso)

Por los Dres.:

LIANE BOBOLLA VACHER(*) y HUGO BENAZET MESA†

La diabetes insípida se define como el estado patológico en el cual se encuentran orinas de baja densidad y abundante volumen, que puede llegar a 10 litros o más diarios, debido a que el riñón, bien por falta de hormona antidiurética o por ausencia de respuesta a la misma, carece de la capacidad de concentrar la orina. Es clásica la sed atormentadora que aparece en estos pacientes cuando se les impide la ingestión de líquidos, lo cual los hace incluso beber sus propias orinas.

Esta entidad puede ser debida a lesiones de la unidad funcional integrada por el lóbulo posterior de la hipófisis, los núcleos supraópticos, paraventriculares y las fibras hipotálamohipofisarias. Estas alteraciones provocan una deficiencia de la hormona antidiurética (diabetes insípida sensible al pitresín). A veces, se trata de un trastorno tubular renal (diabetes insípida nefrogénica).

Sir Thomas Willis² en 1684, ha sido mencionado como el que por primera vez diferenció la diabetes insípida de la diabetes mellitus. Frank² en 1910,

presentó pruebas clínicas de que el daño hipofisario podía provocar la enfermedad, pero llegó a la conclusión errónea de que se trataba de una hipersecreción de la glándula hipofisaria. En 1913, Von der Volden¹⁷ y Farini¹⁷ trabajando separadamente, demostraron que los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis tenían un efecto antidiurético, llegando Du Vigneaud² en 1955, al conocimiento de la estructura química de la hormona.

La diabetes insípida nefrogénica fue descrita por primera vez por Waring, Kadji y Tappan¹⁶ en 1945.

En la literatura cubana, encontramos un trabajo de García López⁶ en que se comenta la prueba de Hickey y Hare.

Con motivo de haber estudiado un caso de un niño de 5 años, nos ha parecido interesante su presentación, en primer lugar por haber visto en el efecto de la hidroclorotiazida a las dosis convencionales y de haber empleado la prueba de Carter y Robbins modificada,⁸ la cual es muy sencilla, poco traumatizante para el paciente y sobre todo de gran valor diagnóstico. Pasamos pues a describir nuestro paciente.

(*) Jefa del Departamento de Pediatría.

(†) Alumno interno vertical de Pediatría, Hospital "Comde. Fajardo".

NUESTRO CASO

J. L. M., H. C.-441574, masculino, blanco, de 5 años de edad, ingresa por poliuria.

Historia de la enfermedad actual: Refiere el padre que el niño, hace aproximadamente un mes y medio, comenzó simultáneamente a presentar sed intensa y frecuente, orinas abundantes, numerosas y claras así como pérdida de peso, aproximadamente 12 libras de entonces a la fecha.

No ha tenido fiebre, vómitos o cefalea. Hace cuatro meses, estando sentado, al levantarse se cayó, dándose un golpe en la cabeza que le produjo una herida en la región parieto-occipital derecha, de la cual conserva la cicatriz. No se notó nada anormal en él, sin embargo, después de dicho trauma.

En los antecedentes, tanto familiares como personales del niño, no se recogen ningún dato de interés. Presenta enuresis desde que tiene la polidipsia. Su peso al nacer fue de 5 lbs.

Examen físico general: Mediciones:

Peso	34 lbs.
Talla	111 cms.
Circunferencia cefálica	53 cms.
Circunferencia torácica	54 cms.
Circunferencia abdominal ..	50 cms.
Brazada	112 cms.
Índice de Wilkins 56/55	mayor de 1.

Su peso equivale al 79% del ideal, correspondiendo a una distrofia grado I de acuerdo con la clasificación de Gómez.

La talla ideal coincide con la real.

El niño muestra una xantosis cutis, una hiperqueratosis folicular de la cara anterior de ambas rodillas, vello escaso en las extremidades. Se nota que la piel es poco sudorosa, el pániculo adiposo está moderadamente disminuido.

Examen físico regional y por aparatos: En la cabeza, se aprecia una cicatriz de pequeño tamaño en región parieto-occipital derecha.

Fórmula dentaria:

$$\frac{2-1-4-1-2}{2-1-4-1-2} \text{ no hay caries.}$$

Al examen del aparato respiratorio, no se encuentran alteraciones. El aparato cardiovascular nos muestra una frecuencia cardíaca de 80 pulsaciones por minuto, un discreto soplo sistólico grado 1/6 en mesocardio, de carácter funcional; la presión arterial es normal para su edad. Aparato digestivo: no existen anomalías.

El aparato genitourinario es normal así como el linfohematopoiético. La exploración neurológica realizada por nosotros y también por un neurólogo fue completamente normal. No se aprecian trastornos emocionales evidentes. El fondo de ojo fue normal.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma: Conteo diferencial: leucocitos: 9,000/cm., polimorfonucleares: 75%, linfocitos: 24%, monocitos: 1%. Hemoglobina: 11.95 mg./100 ml. Hto: 39%. Glicemia: 87 mg./100 ml., urea: 27 mg./100 ml.

Esta prueba se realizó varias veces, siendo siempre la urea normal (27 mg./100 ml., 28 mg./100 ml., 3 veces de 29 mg./100 ml., 30 mg./100 ml. y 31 mg./100 ml.)

Eritrosedimentación: 12 mm. en 1ra. hora; serología: negativa. Las orinas seriadas fueron normales y siempre de densidad baja.

Ionograma: Na: 138 mEq./l, K: 4.8 mEq./l, Cl: 103 mEq./l, RA: 24 mEq./l. Na: 144 mEq./l, K: 5.4 mEq./l, Cl: 103 mEq./l, RA: 25 mEq./l.

Líquido céfalorraquídeo: Presión: 180 mm. de agua, aspecto claro, células 2,5; proteínas: 27 mg./100 ml., cloruros: 347 mg./100 ml. Pandey y Ross Jones: negativos, estudio bacteriológico: negativo.

Electroencefalograma: Normal.

Placa de cráneo: Aumento discreto de impresiones digitiformes, al parecer sin significación patológica; silla turca normal, no alteraciones de los huesos de la bóveda craneal.

Edad ósea: Corresponde a un promedio de 4 a 5 años.

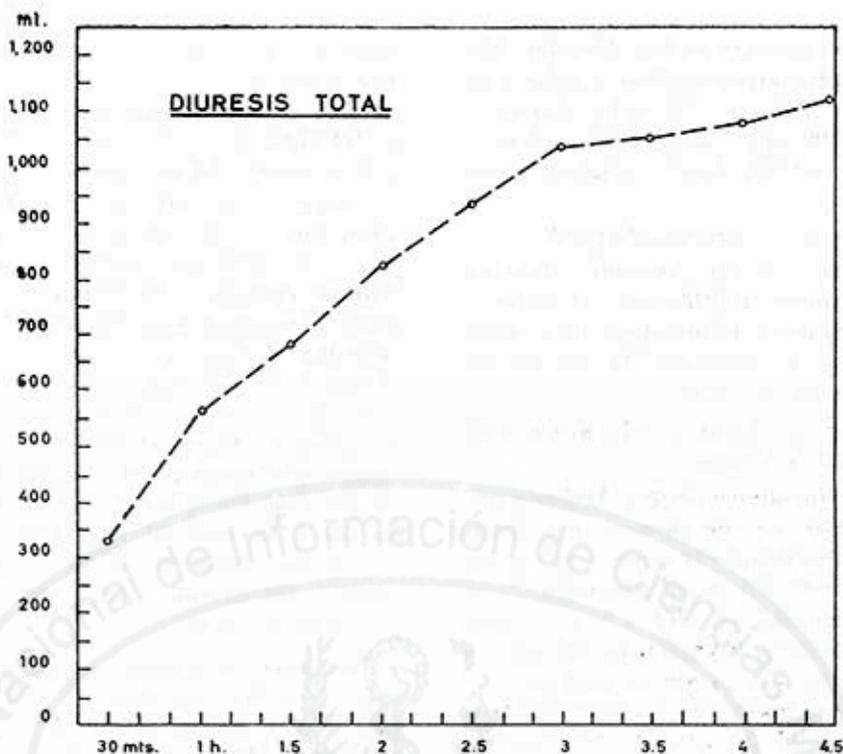
Pielografía descendente: Ambas sombras renales son de tamaño más bien pequeño, no calcificaciones, la eliminación del contraste renal fue normal así como la morfología del sistema pielo-calicial, uréteres y vejiga. El urocultivo y el conteo de bacterias por cc. de orina fueron normales. La densidad urinaria se midió diariamente así como la diuresis total. La primera fue casi siempre de 1000, oscilando hasta 1003 y 1004 en dos ocasiones. La eliminación urinaria diaria fue entre 2000 a 5000 ml. Se administró pitresin después de realizar las pruebas que veremos a continuación como tratamiento, la respuesta al principio no fue muy concluyente por lo que se cambió el producto, estimando que su efecto no fuera adecuado, sustituyéndolo por otro, con el cual se obtuvo buen resultado. Se le dio también por separado hidrocortizida, durante 14 días a razón de 2 mg. por kilogramo de peso por día, con lo cual disminuyó la diuresis, se atenuó la sensación de sed pero la densidad urinaria no se modificó.

MÉTODOS

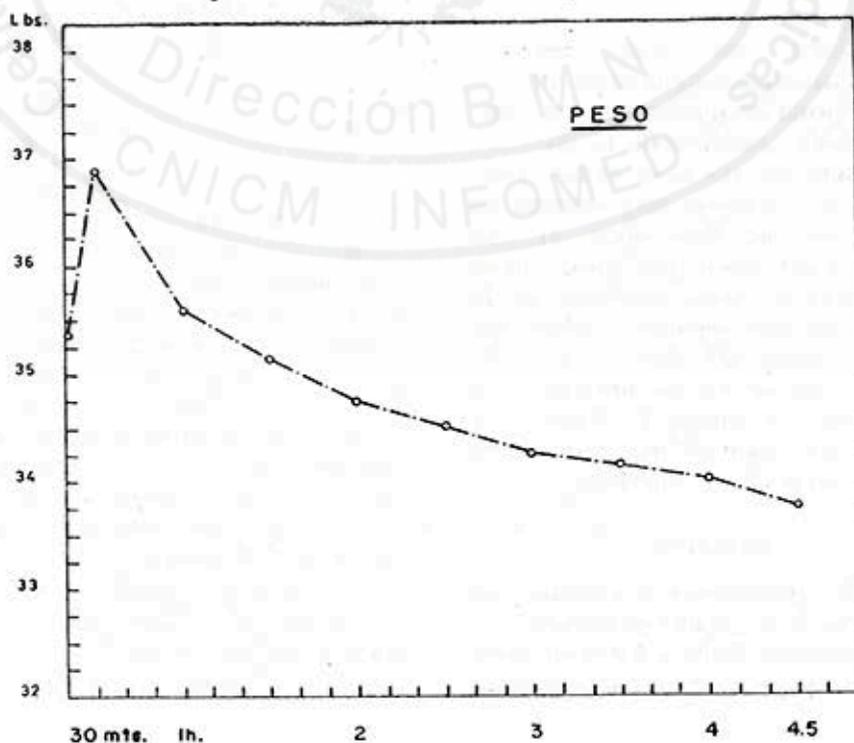
Se midió diariamente la diuresis y la densidad de la orina, obteniéndose cifras que oscilaron de 2,000 a 5,000 ml. para la primera y de 1,000 a 1,004 para la

segunda, siempre inferiores a 1,005 sin tratamiento. Se realizó la prueba de Hickey y Hare modificada por Carter y Robbins,³ la cual pasamos a describir: previo ayuno de ocho horas, se da agua a razón de 20 ml. por kilogramo de peso, por vía oral en un período de una hora; 30 minutos después se pasa un catéter vesical, recolectándose la orina cada 15 minutos y calculándose en cada muestra el flujo de orina por minuto después de dos tomas de control; se pasa entonces por vía endovenosa una solución de ClNa al 2.5%, durante 45 minutos, si no responde con antidiuresis después de 30 minutos, se inyecta pitresin a la dosis de 0.1 Unidad por vía endovenosa; los resultados de esta prueba no fueron concluyentes quizás por defecto de técnica.

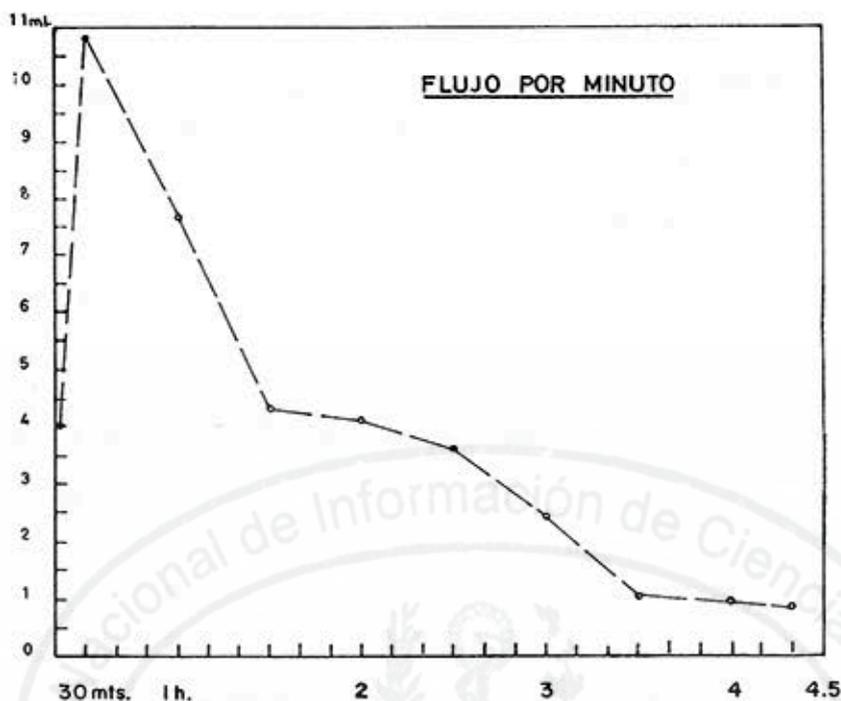
Se realizó la prueba de la sed o de concentración (Gráfica 1); previo ayuno de tres horas, se administró agua a la dosis de 20 ml. por kilogramo de peso, se obtuvieron medidas cada 30 minutos, simultáneamente de las variables: diuresis total, flujo por minuto-peso, densidad urinaria, hematocrito, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria durante un tiempo total de 4 horas y media, momento en que fue necesaria suspenderla por la deshidratación del paciente; la diuresis total fue de 1,104 ml. (Gráfica 1-A) durante este intervalo. El peso bajó de 36 lbs. y 14 onzas después de la ingestión de líquido a 33 lbs. y 12 onzas (Gráfica 1-B); el flujo por minuto disminuyó de 10.8 ml. por minuto en la muestra inmediata a la toma de agua a 0.8 ml. por minuto en intensa deshidratación (Gráfica 1-C); la densidad sólo se elevó a un valor de 1,001 durante toda la prueba, el hematocrito ascendió de 30% a 39% al final de la prueba (Gráfica 1-D), subiendo también la frecuencia respiratoria y cardíaca a medida que progresaba la deshidratación (Gráfica 1-E y F).



Gráfica 1-A. Prueba de concentración, se observa a las 4½ horas de la prueba un volumen urinario de 1,104 ml.



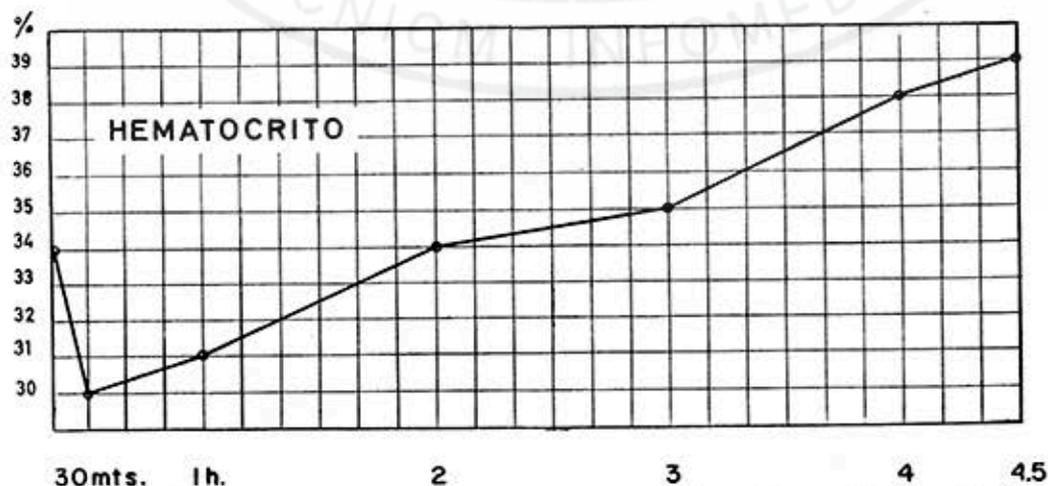
Gráfica 1-B. Notar la caída del peso de 36 lbs. 14 onzas, a 33 lbs. 12 onzas.



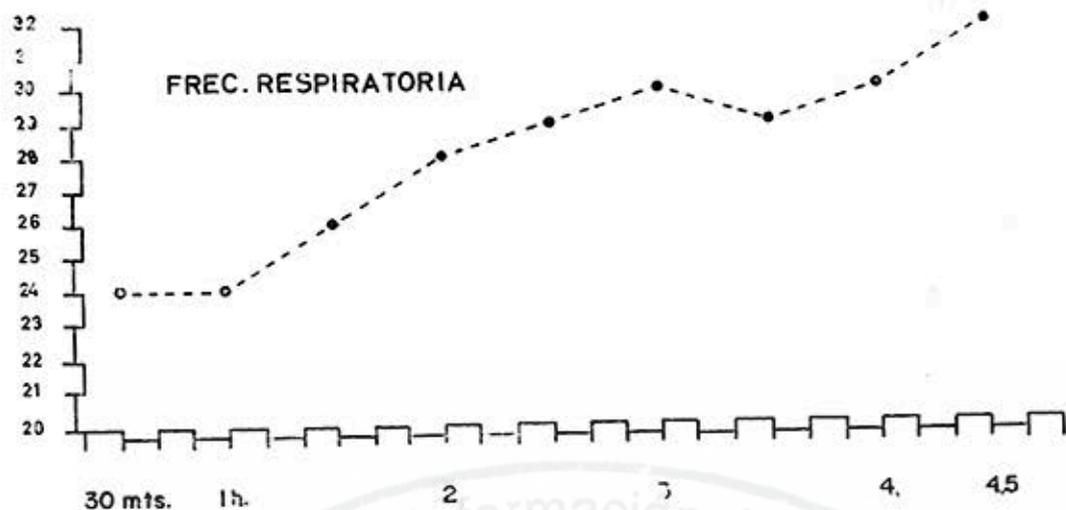
Gráfica 1-C. Véase como en plena deshidratación el flujo por minuto persiste en 0.8 ml. por minuto.

La temperatura se elevó también al final de 37.2°C a 38°C (Gráfica 1-G). Evidentemente el paciente no concentra-

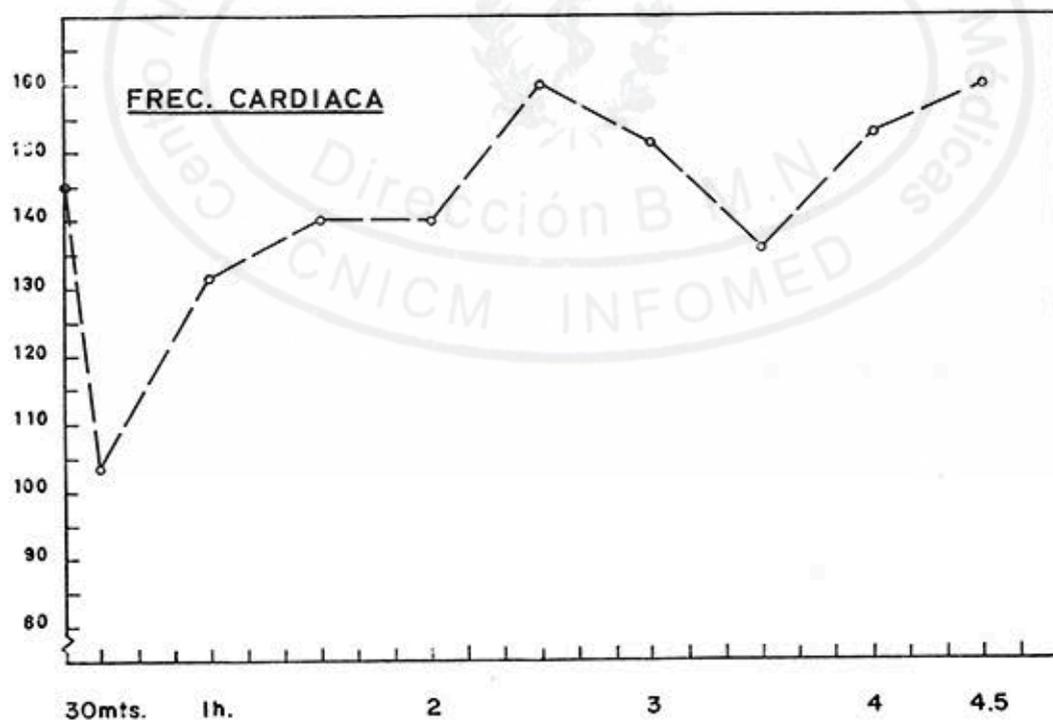
ba la orina llegando a la deshidratación en solo cuatro horas y media. Posteriormente se hidrató rápidamente con la



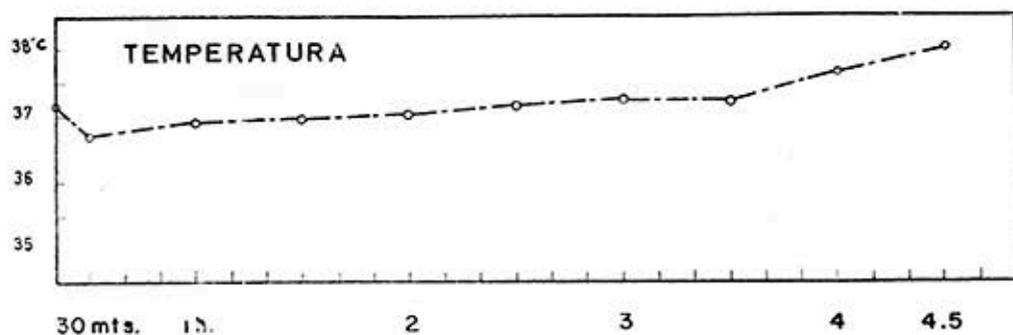
Gráfica 1-D. El hematocrito cae al 30% a los 30 minutos de la prueba ascendiendo a 39 al terminarse ésta.



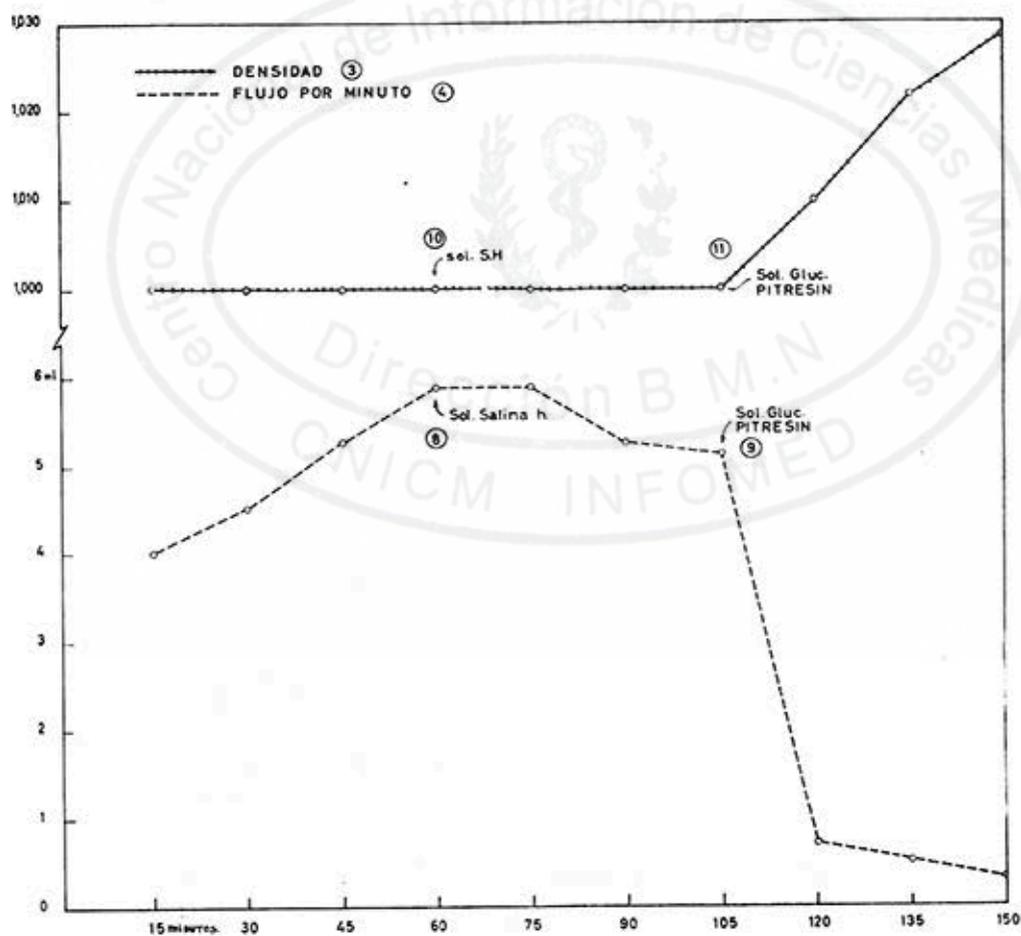
Gráfica 1-E



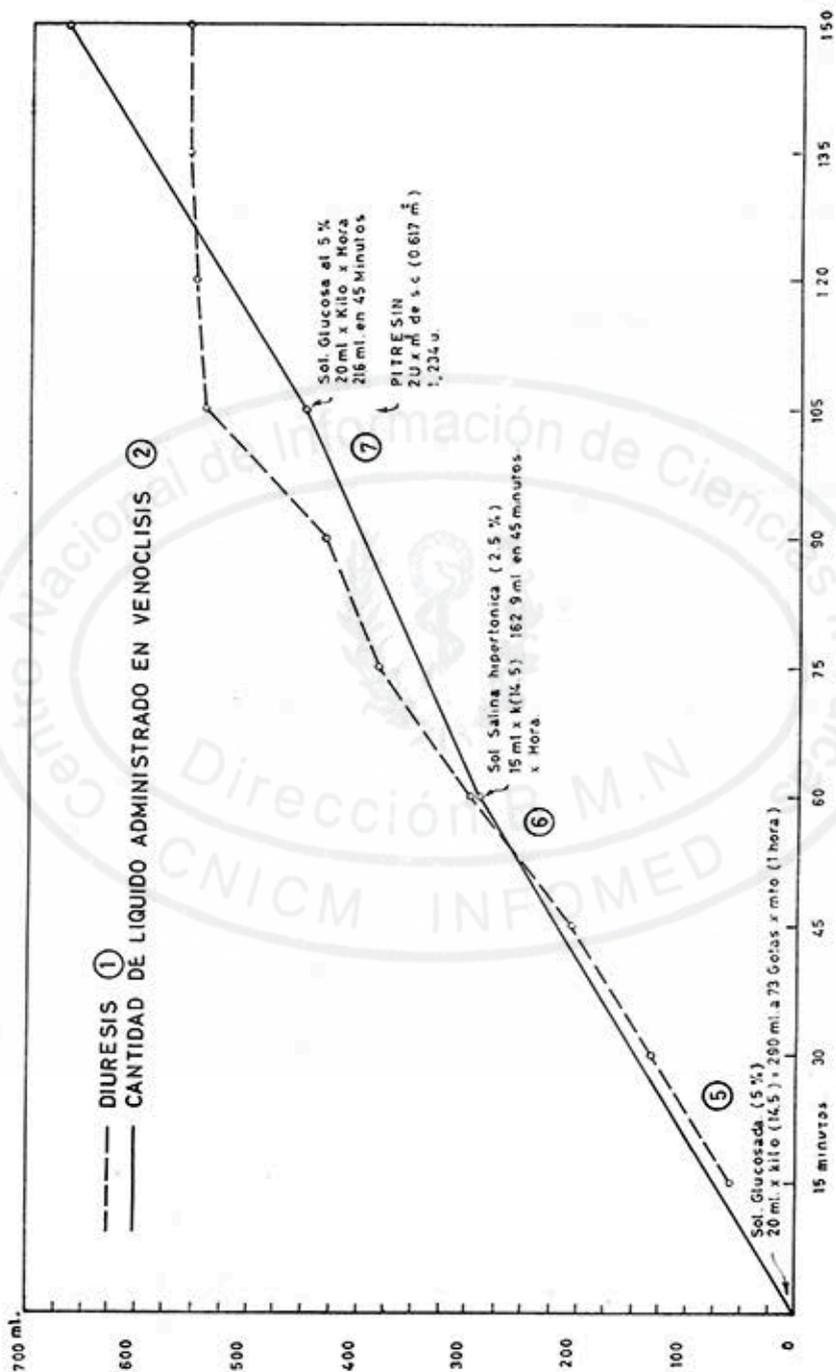
Gráfica 1-E-F. Son evidentes las modificaciones de la frecuencia respiratoria y del pulso en el transcurso de la prueba de concentración.



Gráfica 1-G. Ascenso de la temperatura por deshidratación durante la prueba de concentración.



Gráfica 2. Prueba de Carter y Robbins modificada, se observa la respuesta al pitresin al final de la prueba.



Gráfica 3. Prueba de Carter y Robbins modificada, después de la inyección de pitresin es evidente la disminución del flujo por minuto, y aumento de la densidad urinaria.

ingestión abundante de líquidos según el deseo del paciente.

También se realizó la prueba de Carter y Robbins modificada,⁸ la cual consiste en: Previo ayuno de 4 horas antes de la prueba, se inyecta por vía endovenosa una solución glucosada al 5% en agua durante una hora a razón de 20 ml. por kilogramo de peso por hora durante una hora; posteriormente la diuresis se mantiene pasando el suero glucosado al 5% en agua a dosis de 15 ml. por kilogramo de peso por hora durante 45 minutos. Después, se transfunde endovenosamente suero salino al 2.5% durante 45 minutos a la dosis de 15 ml. por kilogramo de peso.

Si no se obtiene antidiuresis en 30 ó 45 minutos como se ve en la Gráfica 2, se vuelve a administrar suero glucosado al mismo ritmo que el primero y conjuntamente se inyecta por vía intramuscular o endovenosa (en nuestro caso se utilizó esta última vía), pitresin a la dosis de 2 Unidades por metro cuadrado de superficie corporal.

Al comienzo se coloca una sonda vesical y las orinas se recogen cada 15 minutos. Evidentemente el ingreso de una solución salina hipertónica no alteró la densidad de la orina de nuestro enfermo, disminuyendo muy ligeramente el flujo por minuto, por lo tanto la hipófisis no responde al estímulo de los osmorreceptores, no liberándose hormona antidiurética al elevarse la osmolaridad plasmática. Tan pronto como se pasa el pitresin acuoso por vía endovenosa (Gráfica 2), cae el flujo por minuto, subiendo la densidad de la orina hasta 1,028 observándose perfectamente el entrecruzamiento de las líneas de aporte de líquido y diuresis total (Gráfica 3). Obsérvese que la densidad se eleva a pesar de un ingreso constante de líquido por vía endovenosa, de tal manera que en esos 15 minutos se aportan 216 ml., mientras que sólo orina el

paciente 20 ml., siendo obvio que se trataba de una diabetes insípida sensible al pitresin.

También se ensayó en este paciente la terapéutica con hidrocortizida a la dosis convencional de 2 mg. por kilogramo de peso, siendo administrada durante dos semanas consecutivas; se vio una disminución de la diuresis en un 34.4% con respecto a la diuresis promedio del paciente fuera de tratamiento, no elevándose la densidad urinaria; cuando se suspendió el medicamento, la eliminación urinaria ascendió de nuevo a 4,000 a 4,600 ml. diarios. Durante el tratamiento con tiazida el paciente fue sometido a un ayuno de cuatro horas, durante las cuales no mostró signos de deshidratación y no presentó sed, por lo tanto nuestro enfermo fue sensible a la hidrocortizida a la dosis habitual de esta droga, pero debido a la toxicidad de estos fármacos y su buena respuesta al pitresin, se prefirió éste último para su tratamiento definitivo, disminuyendo la diuresis con él en un 36.4% siendo la terapéutica antidiurética con el pitresin satisfactoria después del alta del servicio.

COMENTARIOS

Actualmente se conocen dos tipos de diabetes insípida: la sensible al pitresin, que puede ser a su vez primaria y secundaria y la de tipo nefrogénica, en la cual el túbulo no responde al pitresin, siendo una afección hereditaria de tipo recesiva ligada al sexo,¹⁷ aunque han sido señalados casos en las hembras, en que es muy raro.¹⁰ Según Wilkins,¹² el que aparezca poliuria en las hembras de familias con varios casos de diabetes insípida nefrogénica hace sospechar que sea transmitida por un gen dominante que afecte poco a las mujeres.

Los síntomas fundamentales son la poliuria, la polidipsia y consecuencia

de esto la enuresis, la sed, disminución de la secreción salival y tendencia a las caries, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas frecuentes pérdida de peso,¹⁴ aumento de la susceptibilidad a las infecciones, febrícula en horas de la tarde, hidronefrosis (en la forma hereditaria) o incluso la muerte por deshidratación hipertónica o daño residual cerebral en algunos casos. Sólo se ha observado retraso mental en la de tipo nefrogénico,¹⁵ pero ha sido descrito en ambas disminución de la sudoración, encontrándose elevados los electrolitos del sudor en la nefrogénica, lo cual ha sido propuesto como una prueba diagnóstica en los lactantes.⁹ En la diabetes insípida sensible al pitresín secundaria, ésta se acompañará del resto del cortejo sintomático de la entidad responsable (por ejemplo, secuelas de traumatismo cerebral grave, encefalitis o meningitis, tumores cerebrales, sífilis, tuberculosis y retículoendoteliosis).

El diagnóstico diferencial comprende la diabetes mellitus, en que se encuentra una densidad urinaria elevada; la cifra de 1.010 no se sobrepasa nunca en la diabetes insípida, incluso en deshidratación grave;⁸ las enfermedades renales pueden confundir el diagnóstico, pero el sedimento urinario, la retención de urea, la anemia e hipertensión lo aclaran. La respuesta a la hormona anti-diurética diferencia las causas anteriormente mencionadas y a la poliuria psicogénica;⁹ la hipercalcemia de cualquier tipo da poliuria pero lo aclara la prueba de Sul-kowitch y la calcemia. Nuestro caso es un ejemplo evidente de diabetes insípida sensible al pitresín y a la hidroclorotiazida, desconociéndose su verdadera etiología, suponiendo la posibilidad traumática por los antecedentes, aunque el paciente no perdió la conciencia, siendo lo suficientemente intenso como para provocar una cicatriz externa, o quizás se trate de un proceso tumoral

incipiente pequeño que por el momento no produce síntoma o signo aún al estudio complementario minucioso realizado.

Los métodos utilizados para el diagnóstico de la diabetes insípida son: la medida de la diuresis, la densidad urinaria, la prueba de la sed, la prueba de Hickey y Hare, la misma modificada por Carter y Robbins³ y la de Carter y Robbins modificada,⁸ además aunque no la hemos visto descrita como usada en el niño, se cita la prueba de la nicotina, y suero salino hipertónica, las curvas de tolerancia a la glucosa que son variables y nos lucen de poco valor y la prueba de tolerancia al alcohol.² En los casos de diabetes insípida secundaria serán necesarios otros exámenes complementarios como radiografía de cráneo, punción lumbar, electroencefalograma, neumoventriculografía, etc. En la nefrogénica se ha visto hiperlipemia, hipercolesterolemia, aumento de la alfa 2 y gammaglobulinas con hígado sano.⁸

El pronóstico, a no ser en las de tipo secundario, es relativamente bueno, respondiendo bien a la terapéutica substitutiva; en la nefrogénica las mejorías clínicas obtenidas con el uso de las tiazidas, compensan el peligro del empleo de estas drogas,^{10, 11} aunque esta variedad es de pronóstico más reservado. Realizando un diagnóstico precoz es posible evitar las secuelas de la deshidratación hipertónica tan frecuente en estos pacientes, dando a veces, daño cerebral secundario.

El tratamiento es en todo caso de sostén, pero no curativo, sólo quizás en algunas variedades de diabetes insípida secundaria. Se utiliza en la sensible al pitresín, el tanato de pitresín manteniendo su efecto de 36 a 48 horas o el acuoso con grandes variaciones en cuanto a la tolerancia, siendo las dosis recomendadas actualmente de 1 a 3 ml. para el acuoso, por vía subcutánea (1

ml=20 U, 2 a 4 veces al día y para el oleoso, que es generalmente el preferido, de 0.25 a 0.5 ml. por metro cuadrado de superficie corporal, por vía intramuscular, una vez al día o en días alternos (1 ml.=5 U).

En caso de intolerancia al medicamento, se podría recurrir a la 8-lisina vasopresina, derivado sintético utilizado por atomización nasal, bien tolerado por el paciente, lo cual se ha mostrado muy efectivo en estos casos,¹² o bien las propias tiazidas.^{1, 11}

Las dietas hiposódicas disminuyen la cantidad de hormona necesaria en el tratamiento.^{1, 2} Para la variedad nefrogénica, se usan las tiazidas.^{9, 10, 12, 13, 14} Muchos trabajos se han publicados desde que Crawford y Kennedy⁴ las emplearon por primera vez. Estas drogas se utilizan también en los casos de diabetes sensible al pitresín que hacen alergia o resistencia al mismo, no siendo recomendadas en el resto de los enfermos por su toxicidad;^{12, 10, 8} las tiazidas se dan en dosis altas (50 y 5 mg. por kilogramo de peso para la clorotiazida y la hidroclorotiazida respectivamente,^{5, 10, 13} habiéndose encontrado su efecto potencializado cuando se asocia a la aminopiridina;⁵ con el tratamiento por tiazidas disminuye la diuresis de un 22 al 50%, elevándose la osmolaridad de un 45 a 70%;¹⁰ sólo se ha señalado un paciente que se hizo refractario al tratamiento, pero este volvió a ser efectivo al aumentar la dosis;¹⁰ los esteroides antagonizan el efecto de las tiazidas;⁷ lo cual fue perfectamente ostensible en un paciente con diabetes insípida secundaria a una enfermedad de Hand-Schuller-Christian, que estaba recibiendo metilprednisolona,¹⁰ su acción ha sido achacada en parte a la disminución del "clearance" de agua libre,¹⁰ a la disminución de la filtración glomerular,^{1, 10, 11} a la depleción salina,^{1, 5, 10, 11} a la dis-

minución del índice potofílico, lo cual pudimos comprobar en nuestro paciente.

Todos estos mecanismos de acción se discuten ampliamente en la literatura, pero no se ha llegado a ninguna conclusión sólida definitiva sobre el por qué actúan las tiazidas en la diabetes insípida.

La espironolactona muestra un efecto similar a las tiazidas pero mucho menos intenso, según Crawford y Kennedy⁴ habiéndose también hallado una acción aditiva con la terapéutica combinada.^{5, 13} Ha sido mencionada una acción no tan potente ni duradera con los mercuriales^{1, 10} y más ligera aun con la benzotiazida y los derivados de la aminopiridina.⁵

CONCLUSIONES

Presentamos un caso de diabetes insípida sensible al pitresín de etiología no comprobada. Se ensayó la terapéutica con pitresín e hidroclorotiazida por separado, obteniéndose una respuesta anti-diurética en ambos casos. Se realizó la prueba de Carter y Robbins modificada, la cual recomendamos en la práctica diaria por lo sencilla de su técnica, su inocuidad y su gran valor diagnóstico.

CONCLUSIONS

A case of diabetes insipidus is presented, which is sensible to pitresin and whose etiology is uncertain. A therapeutic trial with pitresin and hidrochlorothiazide was essayed, each of them separately, and we obtained an antidiuretic response with both. We made the Carter and Robbins modified test, which we recommend in daily practice, for the simplicity of its technique, for being innocuous, and for its great diagnostic value.

CONCLUSIONS

Nous présentons un cas de diabetes insipide sensible au pitressin, et d'etiologie indeterminée. Nous avons essayé

la preuve thérapeutique avec le pitressin et l'hydrochlorothiazide séparément et nous avons obtenu une réponse antidiurétique avec les deux drogues; nous avons fait la preuve de Carter et Rob-

bins modifiée laquelle nous recommandons dans la pratique quotidienne pour la simplicité de sa technique, pour être inoffensive et pour sa grande valeur diagnostique.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Blom, P. S.: Sodium Economy in the proximal and distal parts of the nephron studied in patients with diabetes insipidus, *Acta med. Scandinav.*, 174: 701-13, 1963.
- 2.—Blotner, H.: *Diabetes insipidus*, Oxford University Press, New York, 1951, p. 194.
- 3.—Carter, A. C., and Robbins, J.: The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia, *J. Clin. Endocrinol.*, 7: 753-66, 1947.
- 4.—Crawford, J. D., and Kennedy, G. C.: Chlorothiazide in diabetes insipidus *Nature*, 183: 891-96, 1959.
- 5.—Dies, F.: Treatment of diabetes insipidus with orally administered compounds, *Clin. Pharm. Ther.*, 4: 602-11, 1963.
- 6.—García López, A.: La prueba de Hare en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicogénica, *Acta Endocrinol. Cubana*, 2: 43-8, 1953.
- 7.—Kennedy, G. C., and Crawford, A.: A comparison of the effects of adrenalectomy and chlorothiazides in experimental diabetes insipidus, *J. Endocrinol.*, 22: 77-86, 1961.
- 8.—Lelong, M., Alagille, D., Gentil, Cl., et Chaon, P.: Diabetes insipide néphrogénique occulte chez un nourrisson de 2 mois, *Arch. Franç. Pédiat.*, 2: 249-60, 1960.
- 9.—Lobucc, C. C.: Study of sweat in pitressin resistant diabetes insipidus, *J. Pediat.*, 62: 868-75, 1963.
- 10.—Schotland, M. G., Grumbach, M. M., and Strauss, J.: The effects of chlorothiazides in nephrogenic diabetes insipidus, *Pediatric*, 31: 741-53, 1963.
- 11.—Skadhauge, E.: Investigations into the thiazide induced antidiuresis in patients with diabetes insipidus, *Acta med. Scandinav.*, 174: 739-49, 1963.
- 12.—Spiegelman, A. R.: Treatment of diabetes insipidus with synthetic vasopressin, *J. A. M. A.*, 184: 657-58, 1963.
- 13.—Todd: Modifications produced by thiazides and spironolactone in the diuresis of nephrogenic diabetes insipidus, *Bol. Med. Hosp. Infant. México*, 19: 55-63, 1962.
- 14.—Vest, M.: Hypocaloric dwarfism and hydronephrosis in diabetes insipidus, *Am. J. Dis. Child.*, 105: 175-81, 1963.
- 15.—Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 2nd. Ed. Thomas, Springfield, 1950, p. 400.
- 16.—Waring, A. J., Kadji, L., and Tappan, V.: A congenital defect of water metabolism, *Am. J. Dis. Child.*, 69: 323-26, 1945.
- 17.—Yi-Yung-Hsia, D.: *Inborn Errors of Metabolism*, Year Book Med. Pub., Inc., Chicago, 1960, p. 267.