

A sóláz

Tory Kálmán dr.^{1, 2} ■ Légrádi Regina^{1, 2} ■ Némethi Zaránd^{1, 2}
Kincs Judit dr.¹ ■ Reusz György dr.¹ ■ Tulassay Tivadar dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Budapest

Az *Orvosi Hetilap Szerkesztősége* felkérésére a Magyar Gyermekorvosok Társasága alapításának 100. évfordulója alkalmából készített tanulmány.

Az újszülött- és csecsemőkori hypernatraemia lázat okozó hatására 100 évvel ezelőtt Heim Pál is felhívta a figyelmet. Az évszázados ismeret ellenére ritkán gondolunk ennek lehetőségére. Egy négynapos, láz miatt felvett fiú újszülött esete kapcsán mutatjuk be az újszülöttkori hypernatraemia elkülönítő kórisméjét. A hypernatraemia ebben a korban az esetek döntő részében elégtelen anyatejes táplálás, 10%-ot meghaladó súlyvesztés következménye. A súlyvesztés mértéke arányos a hypernatraemia fokával. A lázért azonban nem a folyadékhiány, hanem a hypernatraemia a felelős, ahogy azt csecsemők sómérgezéssel járó esetei mutatják. Mind a dehidráció, mind a sómérgezés következtében fellépő hypernatraemia fokozott vizeletozmolalítással jár, a frakcionális nátriumkiválasztás azonban csak sómérgezésben magas. A felvett újszülött vizeletozmolalítása azonban alacsony, 100 mOsm/kg alatti, fajsúlya 1005 g/l volt. A hypernatraemia és a hipozmoláris vizelet együttes fennállása diabetes insipidusra utal. Ennek leggyakoribb, X-hez kötött, renális formáját igazolta a genetikai vizsgálat, az *AVPR2* öröklött variánsának kimutatásával. A gyermek polyuriaja hipotiazid- és indometacinkezelés hatására jelentősen csökkent, a folyadékbevitel *ad libitum* biztosításával nem alakult ki a következő hónapokban hypernatraemia.

Orv Hetil. 2024; 165(29): 1107–1111.

Kulcsszavak: hypernatraemia, láz, polyuria, ozmolalítás, diabetes insipidus

Salt fever

The importance of hypernatraemia-induced fever was highlighted in this journal by Pál Heim 100 years ago. Despite the longstanding experience, its possibility is still rarely considered. Here we present the differential diagnosis of neonatal hypernatraemia through the example of a four-day-old boy admitted for fever. Hypernatraemia at this age typically results from inadequate breast feeding, with weight loss exceeding 10% of the birth weight. The degree of weight loss is proportional to the degree of hypernatraemia. Hypernatraemia and not dehydration induces the fever, as cases of infants with salt poisoning have formerly shown. Hypernatraemia secondary to either dehydration or salt toxicity is associated with increased urine osmolality, but the fractional sodium excretion is elevated only in salt poisoning. However, the urine osmolality of the admitted newborn was low, <100 mOsm/kg, the specific gravity was 1005 g/L. The coexistence of hypernatraemia (156 mmol/L) and hyposmolar urine was suggestive of diabetes insipidus. Its most common, X-linked form was confirmed by the identification of a frameshift *AVPR2* variant. The polyuria responded well to hypothiazide and indomethacin treatment, and no hypernatraemia reoccured by ensuring water intake in the next months.

Keywords: hypernatremia, fever, polyuria, osmolality, diabetes insipidus

Tory K, Légrádi R, Némethi Z, Kincs J, Reusz Gy, Tulassay T. [Salt fever]. Orv Hetil. 2024; 165(29): 1107–1111.

(Beérkezett: 2024. április 26.; elfogadva: 2024. május 21.)

Rövidítések

AVPR1A = arginin-vazopresszin és V_{1A}-receptor; AVPR2 = arginin-vazopresszin és V₂-receptor; cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenzin-monofoszfát; CRP = C-reaktív protein; OTKA = Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok; TKP = Tématerületi Kiválósági Program

Száz évvel ezelőtt a Budapesti Királyi Orvosegyesület 1923. december 22-i ülésén *Heim Pál* előadásában a következők hangzottak el: „Az újszülöttek első életnapjaiban fellépő lázat régen ismerjük... Eleinte ezen lázat infekciókra, nevezetesen köldökinfekciókra vezették vissza.

Am csecsemőnél a hőszabályozó apparatus fejletlensége folytán olyan okokból is keletkezhetik láz, amely okok a későbbi korban ilyen befolyással nincsenek. Így ismertük meg a szomjúság-lázat és a sólázat. Az első napokban fellépő, úgynevezett transitoriás lázat is a víz megvonásával, illetve a bevitt folyadék elégtelen mennyiségével magyarázhatjuk. Az előadás jelentősége, hogy figyelmeztet az enterális fertőzésekre, melyeknek szintén lehet szerepük” – megjelent az *Orvosi Hetilap* 1924. évi 1. számában [1].

Esetismertetés

Egy négynapos kisfiú került láz (rectalis 38,6 °C) miatt felvételre. Első, normohydramnióval járó terhességből, a 39. héten 3460 grammal, császármetszéssel született. Jó állapotban engedték haza kétnaposan, 3110 g súllyal. Két nappal később lett lázas. Súlya ekkor 3160 g volt. Fehérvérszámja 15 G/l, CRP-értéke 0,2 mg/l, szérumkreatinin- és -nátriumszintje 77 µmol/l, illetve 156 mmol/l volt, vizeletfajsúlya 1005 g/l. Antibiotikum és infúzió mellett, jó szopókészséggel engedték ismét otthonába hétnaposan, 147 mmol/l szérumnátriumszint mellett, meghagyva, hogy csökkenő vizeletmennyiség vagy más nyugtalanító tünet esetén hozzák vissza a gyermeket. S ahogy a rosszul diagnosztizált betegek jó esetben teszik, a gyermek másnap vissza is tért, monoszimp-tómás lázzal. Laboratóriumi értékei hasonlóak voltak az első felvételnél észleltekhöz, CRP-értéke 0,2 mg/l, fehérvérszámja 14 G/l volt, szérumnátriumszintje 152 mmol/l. Vércukra normális, a liquor kémiai vizsgálata nem utalt fertőzésre. Sem a fizikális vizsgálat, sem a koponya-ultrahangvizsgálat nem mutatott eltérést. A hypernatraemia szerepe ekkor merült fel. A jó szopókészség, a bőséges anyatejbevitel mellett valószínűtlen volt a táplálás elégtelensége. A vizelet ozmolalitása tette egyértelművé a diagnózist.

Az újszülöttkori hypernatraemia gyakori oka: az elégtelen folyadékbevitel

Az újszülöttkori hypernatraemia messze leggyakoribb oka az elégtelen szoptatás/folyadékbevitel [2]. Elsőszülők gyermekénél fordul elő gyakrabban. A szoptatás elégtelenségéből fakadó hypernatraemia incidenciáját Hollandiában 20/100 000-nek, Angliában 70/100 000-nek találták [3, 4]. Egy Indiában végzett prospektív vizsgálat alapján 34, 145 mmol/l feletti szérumnátriumszint miatt kórházba került érett újszülött több mint 90%-ában egyértelműen az elégtelen szoptatásra volt visszavezethető a hypernatraemia. Az érintettek hozzávetőleg 40%-ában emelkedik a testhőmérséklet az elégtelen szoptatás mellett kialakuló hypernatraemia hatására [2, 5].

Az elégtelen táplálásból fakadó hypernatraemiára akkor kell számítani, ha a születést követő testsúlyvesztés

megaladja a 10%-ot [2]. A szérumnátriumszint emelkedése arányos a súlyvesztés mértékével. A legmagasabb leírt nátriumszint egy elégtelenül táplált újszülöttek összefoglaló közlemény alapján 214 mmol/l volt, de ez már extrém, 27%-ot meghaladó súlyvesztés mellett alakult ki. A 10–20% közötti születéssúly-csökkenések esetén az átlagos szérumnátrium-érték 155 és 170 mmol/l közötti, a legmagasabb érték 193 mmol/l volt [2].

A sóláz eredete: hypernatraemia vagy dehidráció?

A kérdésre egy többször előforduló, szomorú esemény adott választ. Az 1950-es évek végén egy otthon lévő öthetes csecsemő esetében [6], 1962-ben pedig egy New York állambeli kórházban fordult elő, hogy a tápszer keverésekor összetévesztették a cukrot és a sót [7]. Olyan tápszerrel itattak így a kórházban 14 csecsemőt, amelyek a sótartalma 740–1170 mmol/l volt. Ez ~100-szorosa az érett anyatejének (6–9 mmol/l), három-négyszerese a vizelet felnőttekben sóterheléssel (32 g/nap) és korlátlan vízbevitellel meghatározott maximális nátriumkoncentrációjának (270–290 mmol/l) [8]. A csecsemőkkel megitatott napi sémennyiség akkora volt, mint a felnőtteknél kísérletesen, korlátlan vízbevitellel bevitt mennyiség. Miután a csecsemőknek adott tápszer nátriumkoncentrációja többszörösen meghaladta a legmagasabb ozmolalitású kiválasztott vizelet nátriumtartalmát, a szérumnátrium koncentrációja elkerülhetetlenül emelkedett. Az öthetes csecsemő maximális vizelet-nátriumkoncentrációja 188 mmol/l volt, 193 mmol/l szérumnátriumszint mellett, tükrözve a kompenzáció lehetetlenségét. Hányás, láz (39,2 °C) és dyspnoe voltak a felvételkor a tünetei, két nappal a mérgezett tápszer fogyasztását követően [6]. Ezek röviddel a felvételt követően idegrendszeri görcsrel társultak, és hosszú távon súlyos neurológiai károsodáshoz vezettek.

A kórházban táplált csecsemők csak akkor kezdték elutasítani az extrém sótartalmú tápszerrel, amikor már kifejezett tünetek voltak; kezdetben a szomjúságuk dominált, és bőven ittak belőle [7]. A 14 csecsemőből 6 elhunyt az első esetekben fel sem ismert hypernatraemia következtében. A 8 túlélőből 3 tünetmentes maradt, mert a tápszer mellett anyatejet is kaptak, és 162–164 mmol/l volt a legmagasabb szérum-nátriumkoncentrációjuk. Az 5, tüneteket mutató túlélő legmagasabb szérum-nátriumkoncentrációja 160 és 274 mmol/l között volt. Izomrángás, idegrendszeri görcs, tachypnoe, orrszárnny légzés voltak a tünetek. Négy újszülöttet – köztük a 3 legsúlyosabban érintett, 244–274 mmol/l nátriumszintet elszendvedőt – hasi dialízissel kezeltek. A 10 újszülött nem, de a 4 (tíznapos, egy, két és három hónapos) csecsemő lázas volt. A túlélők a sómérgezést követő hat hónapban megfelelően fejlődtek.

S hogy a sómérgezés nem letűnt korok veszélye, azt tükrözi egy 17 napos francia újszülött 2006-ban leírt esete, akinek a tápszer helytelen arányú hígítása követ-

keztében lett 174 mmol/l szérumnátriumszintje és 39,5 °C-os láza [9]. A vizelet nátriumkoncentrációja 104 mmol/l, ozmolalitása 510 mOsm/l volt.

A hypernatraemia tehát akkor is okozhat lázat, ha az sómérgezés, nem pedig dehidráció következménye. Ismert az arginin-vazopresszin és a V1a-receptor (AVPR1A) szerepe a termoregulációban [10, 11], de a kapcsolat a hypernatraemia és a láz között, mely centrális és renalis diabetes insipidusban, illetve sómérgezésben is kialakulhat, nem tisztázott.

A vizeletozmolalítás jelentősége a differenciáldiagnosztikában

A vizelet ozmolalitása dehidrációban és sómérgezésben is emelkedett: dehidrációban a fokozott vízviasszívás, sómérgezésben a magas nátriumkiválasztás miatt (1. táblázat). Különbséget köztük a frakcionális nátriumkiválasztás nagysága tesz: dehidrációban ez 1% alatti, sómérgezésben kifejezetten magas, több százalék [12]. Hypernatraemia mellett az alacsony vizeletozmolalítás mindenképpen inadekvát válasz, és arra utal, hogy ez a hypernatraemia eredete. Az ajánlások alapján 300 mOsm/l alatti vizeletozmolalítás igazolja diabetes insipidus fennállását. Fontos, hogy az egészséges, jól táplált újszülött vizeletozmolalítása is jellemzően 300 mOsm/l alatti [13]. A hipozmoláris vizelet tehát csak hypernatraemia mellett utal diabetes insipidusra. Az arginin-vazopresszin hatásának teljes kiesése esetén a vizelet ozmolalitása jellemzően 50 és 100 mOsm/l között van [14]. A vizsgált újszülött vizeletozmolalítása is ebben a tartományban volt a vizsgálatok többségében.

1. táblázat | Szérum- és vizeletkoncentráció csecsemőkorú kórállapotokban

	Egészséges állapot	Só-mérgezés	Hypernatraemiás dehidráció	
			Elégtelen anyatej-bevitel	Diabetes insipidus
Szérumnátrium (mmol/l)	135–145	145–280	145–215	145–180
Szérumozmolalítás (mOsm/kg)	260–300	>300	>300	300–320
Vizeletnátrium (mmol/l)	<20	>100	10–125	<20
Vizeletozmolalítás (mOsm/kg)	40–400	>>500	400–860	<300 (50–100)
FeNa	<1,5%	>>2%	<1%	<1%

A hypernatraemiával járó állapotokban a diabetes insipidust a hipozmoláris vizelet különíti el a többi eredettől, míg a sómérgezést az emelkedett frakcionális nátriumkiválasztás

FeNa = frakcionális nátriumkiválasztás

A vízviasszívás mechanizmusa

A gyűjtőcsatorna kezdetén a vizelet híg, ozmolalitása 50–100 mOsm/kg. A vizelet koncentrációja a gyűjtőcsatorna vízpermeabilitásától függ, melyet az arginin-vazopresszin szabályoz. Ez a hormon 275–280 mOsm/kg szérumozmolalítás felett választódik el, és 290–295 mOsm/kg szérumozmolalítás mellett már eléri hatása maximumát [15]. Az arginin-vazopresszin a G-fehérjekapcsolt kettes receptorához (AVPR2) kötődve serkenti az adenilát-cikláz, növelve a cAMP mennyiségét. A cAMP által aktivált proteinkináz-A foszforilálja a homotetramereket képző akvaporin-2-molekulákat, melyek a foszforiláció hatására kihelyeződnek a sejtmembránba, és így átjárhatóvá teszik azt a víz számára [14, 16]. Ez a vesevelő magas interszticiális ozmolalitása révén lehetővé teszi a víz viasszívását, így akár 1200 mOsm/kg sűrűségű vizelet képzését is. Hypernatraemiás dehidráció esetén a vizelet ozmolalitása ezért lesz magas. Amennyiben a hypernatraemiához <300 mOsm/kg vizeletozmolalítás társul, az ennek a mechanizmusnak az elégtelenségét tükrözi, és diabetes insipidus fennállására utal [14]. Egészséges újszülöttekre is igaz, hogy a csökkent glomerularis filtrációhoz csökkent vizeletkoncentráló képesség társul. Ez részben az arginin-vazopresszin által indukált csökkent cAMP-képződéssel, részben az akvaporin-2 kisebb mértékű kifejeződésével magyarázható [17]. Az akvaporin-2 kifejeződése glükokortikoid adásával kísérletesen növelhető [18].

A diabetes insipidus elkülönítő kórisméje

Újszülöttkorban akkor okoz tüneteket a diabetes insipidus, ha az arginin-vazopresszin hatása teljes mértékben kiesik. Ez rendszerint az arginin-vazopresszin kettes receptorát kódoló, X-kromoszómán lévő gén, az AVPR2 hemizigóta funkcióvesztő variánsából fakad fiúknál, vagy ritkábban az akvaporin-2-csatornát kódoló AQP2 gén biállélikus funkcióvesztő variánsából mindkét nemben [19]. Ezek a formák adják a renalis diabetes insipidust.

Centrális diabetes insipidust okoz az arginin-vazopresszint kódoló AVP gén domináns variánsa, mely nem okoz teljes funkcióvesztést, a betegség ezért rendszerint csak 1–6 éves korban kezdődik. Egyetlen családban, vérrokon házasságból született testvérekben írtak le az AVP gén biállélikus variánsából fakadó, autoszomális receszív, újszülöttkorban megjelenő centrális formát [20]. Centrális diabetes insipidus újszülöttkorban elsősorban akkor jelentkezik, ha a hypophysis fejlődése zavart szenved, ez szinte minden esetben adenohipophysishormon-hiányokkal, így újszülöttekben hypoglykaemiával, cryptorchismussal, micropenisissal jár [21]. A hypophysis fejlődési zavara emellett más szervek malformatióival is társulhat [21].

Malformatio és egyéb tünet hiányában a teljes funkcióvesztésre utaló fenotípus az érintett fiúban az AVPR2

gén szerepét valószínűsítette. Megerősítette ezt, hogy nem reagált dezmozpresszin adására. Az *AVPR2* gént szekvenálva megtaláltuk a tünetmentes (heterozigóta) édesanyjától örökölt kóroki hemizigóta kereteltolódást okozó variánst (c.809_810delTG, p.Val270Glufs*86).

Terápiás megfontolások

A diabetes insipidus kezeletlenül hypernatraemiás dehidrációhoz vezet. A legtöbb sürgősségi protokoll izozmoláris infúzió adását javasolja hypernatraemiás dehidrációban, elkerülendő a túl gyors ozmolalitáscsökkenést. Egy diabetes insipidusban szenvedő betegnek azonban nemcsak a perspirációval veszett testfolyadékai, hanem a vizelete is hipozmoláris. Izotóniás folyadék bevitele esetén ezért nőni fog a szérum nátriumszintje. Izotóniás folyadék adása ezért csak akkor indokolt, ha a dehidráció már keringési kollapszushoz vezet, ami hypernatraemiás dehidrációban rendkívül ritka. Amennyiben erre nincs szükség, akkor hipotóniás oldat bevitele javasolt enteralisán vagy parenteralisan. Az utóbbi esetben NaCl-t nem vagy esetleg kis koncentrációban (35 mmol/l) tartalmazó glükózoldat adása a megfelelő, abban az ütemben, hogy a szérumnátriumszint 10–12 mmol/l/napnál nagyobb mértékben ne csökkenjen.

1 g só 17 mmol NaCl-t jelent (34 mOsm), melynek kiválasztásához egy 100 mOsm/l ozmolalitású vizeletet kiválasztó betegnek 340 ml vizeletet kell produkálnia, míg 3 g só kiválasztásához 1 l-t. A folyadékbevitel biztosítása mellett ezért különösen fontos a sóbevitel csökkentése, illetve az urea képződése miatt szintén fokozott ozmotikus terhelést jelentő fokozott fehérjebevitel kerülése [14].

Renalis diabetes insipidusban oki terápia nem áll rendelkezésre. Véletlenül került felismerésre, és a mai napig sem teljesen tisztázott annak a mechanizmusa, hogy a hidroklorotiazid csökkenti renalis diabetes insipidusban a vizeletmennyiséget. Ez valószínűleg a glomerularis filtráció csökkentése révén valósul meg. A gyógyszeres terápia másik pillére a prosztaglandinszintézis gátlása indometacin adásával, mely valószínűleg a proximális tubulusban történő só- és vízvisszaszívás fokozása révén hat [14].

Sólaz, miért csak csecsemőkorban?

Hypernatraemia számos kórképben kialakulhat gyermek- és felnőttkorban egyaránt, de lázat, ahogy Heim Pál megfogalmazta, csak kisgyermekkorban okoz. A láz növeli a perspirációval történő hipozmoláris folyadékvesztést, tovább rontja a szérum hiperozmolalitását, élet-tani előnye így aligha van. Nem csak a láz jelentkezése teszi kivételessé a csecsemőkori hypernatraemiát. A diabetes insipidus által okozott hypernatraemia akkor veszélyes, ha az érintett nem jut korlátlanul vízhez: csecsemőkorban. A hypernatraemiában kialakuló csecsemőkori

láznak közvetlen gyakorlati szerepe lehet: jelzi a szülőknek, hogy a csecsemő bajban van, törődést igényel. A folyadékbevitel biztosítása nélkül, évtizedekkel ezelőtt, a nátriumszint drasztikus változása súlyos neurológiai károsodáshoz vezetett. Minél korábban ismerjük fel a diabetes insipidust, annál nagyobb eséllyel előzhető meg ez a szövődmény. Ezért fontos, hogy ne felejtsük Heim Pál szavait: „csecsemőnél olyan okokból is keletkezhetik láz, amely okok a későbbi korban ilyen befolyással nincsenek”.

Következtetés

- Ahogy arra Heim Pál 100 évvel ezelőtt is felhívta a figyelmet, a láz csecsemőkorban fakadhat hypernatraemiából [1].
- A magas sótartalmú tápszert nem utasítja el a csecsemő, így az fatális sómérgezéshez is vezethet.
- A hypernatraemia és a hipozmoláris vizelet, de csökkent frakcionális sókiválasztás dehidrációra utal.
- A hypernatraemia és a fokozott frakcionális sókiválasztás sómérgezést valószínűsít.
- A hypernatraemia és a csökkent vizeletozmozolalítás diabetes insipidusra utal. A más hormonhiánnyal nem társuló, újszülöttkorban megjelenő formák szinte kivétel nélkül renalisak, arginin-vazopresszin pótlására nem reagálnak.
- A vizelet maximális koncentrációjánál magasabb nátriumtartalmú folyadék bevitele emeli a szérumnátriumszintet. Diabetes insipidusban ezért csak hipotóniás infúzió mellett várható a szérumnátriumszint csökkenése.

Anyagi támogatás: A Nephrogenetikai Kutatócsoportot a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIA/OTKA K135798, 2023-1.2.1-ERA_NET-2023-00013), valamint az Innovációs és Technológiai Minisztérium a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból a TKP2021-EGA és a TKP2021-NVA támogatási program keretében támogatja (TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15). A közlemény első szerzője, Tory Kálmán a European Diseases European Rare Kidney Diseases Reference Network (ERKNet) tagja.

Szerzői munkamegosztás: T. K.: A bemutatott beteg diagnózisa, kezelése és a közlemény írása. L. R.: Irodalomkutatás. N. Z.: A genetikai vizsgálat végzése. K. J., R. Gy.: A bemutatott beteg gondozása, illetve konzultációja. T. T.: A közlemény konzultációja, korrekciója. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Presentation of Pál Heim on neonatal fever at the Royal Medical Association on December 22, 1923, in Budapest. [Heim Pál előadása az újszülöttek első életnapjaiban fellépő lázról, a Budapesti Királyi Orvosegyesület 1923. december 22-i ülésén.] *Orv Hetil.* 1924; 68: 11–12. [Hungarian]
- [2] Lavagno C, Camozzi P, Renzi S, et al. Breastfeeding-associated hypernatremia: a systematic review of the literature. *J Hum Lact.* 2016; 32: 67–74.
- [3] Oddie SJ, Craven V, Deakin K, et al. Severe neonatal hypernatraemia: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F384–F387.
- [4] Pelleboer RA, Bontemps ST, Verkerk PH, et al. A nationwide study on hospital admissions due to dehydration in exclusively breastfed infants in the Netherlands: its incidence, clinical characteristics, treatment and outcome. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 807–811.
- [5] Arora I, Juneja H, Bhandekar H, et al. Neonatal hypernatremic dehydration in breastfed neonates: a prospective study unmasking the influences of breastfeeding practices and early weight monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024; 37: 2299568.
- [6] Finberg L. Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. I. Clinical observations of infants. *Pediatrics* 1959; 23: 40–45.
- [7] Finberg L, Kiley J, Luttrell CN. Mass accidental salt poisoning in infancy. A study of a hospital disaster. *JAMA* 1963; 184: 187–190.
- [8] Plough IC, Baker EM. Maximum physiological concentration of sodium in human urine. *J Appl Physiol.* 1959; 14: 1036–1038.
- [9] Caillaux G, Denizot S, Roze JC, et al. Shock revealing salt poisoning in a neonate. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 748–750.
- [10] Xu JH, Hou XY, Tang Y, et al. Arginine vasopressin antagonizes the effects of prostaglandin E₂ on the spontaneous activity of warm-sensitive and temperature-insensitive neurons in the medial preoptic area in rats. *Neurosci Lett.* 2018; 662: 59–64.
- [11] Tang Y, Yang YL, Wang N, et al. Effects of arginine vasopressin on firing activity and thermosensitivity of rat PO/AH area neurons. *Neuroscience* 2012; 219: 10–22.
- [12] Forman S, Crofton P, Huang H, et al. The epidemiology of hypernatraemia in hospitalised children in Lothian: a 10-year study showing differences between dehydration, osmoregulatory dysfunction and salt poisoning. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 502–507.
- [13] Feldman W, Drummond KN. Serum and urine osmolality in normal full-term infants. *Can Med Assoc J.* 1969; 101: 73–74.
- [14] Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 576–588.
- [15] Bianchetti MG, Bettinelli A. Differential diagnosis and management of fluid, electrolyte, and acid-base disorders. In: Geary DF, Schaefer F. (eds.) *Comprehensive pediatric nephrology.* Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, 2008; pp. 395–431.
- [16] Kamsteeg EJ, Heijnen I, van Os CH, et al. The subcellular localization of an aquaporin-2 tetramer depends on the stoichiometry of phosphorylated and nonphosphorylated monomers. *J Cell Biol.* 2000; 151: 919–930.
- [17] Waters AM. Functional development of the nephron. In: Geary DF, Schaefer F. (eds.) *Comprehensive pediatric nephrology.* Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, 2008; p. 115.
- [18] Yasui M, Marples D, Belusa R, et al. Development of urinary concentrating capacity: role of aquaporin-2. *Am J Physiol.* 1996; 271: F461–F468.
- [19] Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92–95.
- [20] Willcutts MD, Felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1303–1307.
- [21] Djermane A, Elmaleh M, Simon D, et al. Central diabetes insipidus in infancy with or without hypothalamic adipsic hypernatremia syndrome: early identification and outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 635–643.

(Tory Kálmán dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: tory.kalman@semmelweis.hu)

(Tulassay Tivadar dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: tulassay.tivadar@semmelweis.hu)