

## Il Rene Policistico e l'A.I.R.P. onlus

# Policistosi renale: il punto di vista del pediatra

**L. Massella**

U.O. di Nefrologia e Dialisi, Dip. di Nefrologia e Urologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

### POLYCYSTIC KIDNEY: PEDIATRICIAN'S POINT OF VIEW

**ABSTRACT.** The mostly known cystic renal diseases are, with any doubt, autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), even if "renal cysts" are often represented in very different clinical pictures with onset in paediatric age, especially in rare syndromic disease.

In this paper, two main features concerning polycystic kidney disease in paediatric age have been treated. In the first part, we have considered compare and contrast of these two diseases with regard to incidence, inheritance, imaging and clinical signs, especially when ADPKD onsets very early and the differential diagnosis with ARPKD should be very difficult.

In the second part, the incidence of hypertension in paediatric patients with ADPKD has been evaluated. Recently, it has been reported that the incidence of hypertension in paediatric patients with ADPKD is about 20%. Preliminary data from patients followed in Bambino Gesù Children's Hospital show that the incidence of hypertension is 19%, higher than currently accepted. To this end, we believe that new studies are needed to confirm this trend and to prevent the major hypertensive complications as left ventricular hypertrophy and hypertensive retinopathy.

**KEY WORDS.** Inherited kidney disease, Autosomal dominant polycystic kidney disease, Autosomal recessive polycystic kidney disease, Pediatrics



Laura Massella

In pediatria, le "cisti renali" sono un elemento di non così raro riscontro, solitamente multiple e bilaterali, spesso presenti in piccoli pazienti, che vengono alla nostra osservazione per un quadro sindromico complesso, all'interno del quale i reni cistici sono uno dei segni principali. Come mostrato nella Figura 1, pur trattandosi per lo più di malattie rare come incidenza, sono veramente varie le condizioni in cui possono essere rappresentati i reni cistici, che, peraltro, solitamente, determinano una parte considerevole della sintomatologia clinica (1).

Esistono, poi, le forme non sindromiche, nel senso più ampio della definizione, e tra queste le più note, anche per i pediatri non specificamente coinvolti in materia nefrologica, sono sicuramente le policistosi, a trasmissione dominante (ADPKD-rene policistico dominante) o recessiva (ARPKD-rene policistico recessivo). Il coin-

volgimento renale è sempre presente, ma, in entrambi i casi, non è il solo segno di malattia: la forma dominante, infatti, viene ormai considerata a tutti gli effetti una malattia 'sistemica', potendo coinvolgere, oltre il rene, l'apparato gastrointestinale (fegato, pancreas, intestino), i polmoni, il cuore, il sistema vascolare; nella forma recessiva, invece, sono dominanti l'interessamento renale ed epatico, ma è molto variabile il grado di gravità con cui i due diversi organi possono essere coinvolti nello stesso paziente.

Solitamente, i pazienti con forma dominante vengono seguiti nei Centri di nefrologia per adulti, perché, nella gran parte dei casi, la malattia si manifesta in modo eclatante in età più avanzata, mentre la forma recessiva è appannaggio dei Centri di nefrologia pediatrica, tant'è che, nella vecchia classificazione, le due patologie venivano rispettivamente indicate come rene policistico di 'tipo adulto' e di 'tipo infantile'. In realtà, proprio così non è, perché una piccola percentuale di casi affetti da forma

### Patologie cistiche renali secondo il tipo di trasmissione

#### Malattie autosomiche dominanti

Rene policistico autosomico dominante (ADPKD)  
 Sclerosi tuberosa (2/3 sporadici)  
 Malattia di Von Hippel-Lindau  
 Malattia cistica midollare  
 Rene glomerulocistico

#### Malattie autosomiche recessive

Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD)  
 Nefronoftisi  
 Sindrome epato-renale di Zellweger  
 Sindrome di Meckel-Gruber  
 Sindrome di Bardet-Biedl (prevalentemente recessiva)

#### Malattie legate al cromosoma X

Sindrome oro-faciale-digitale

#### Casi particolari

Sindrome di Beckwith-Wiedemann (85% sporadica-15% familiare)

### Diagnosi differenziale

#### Segni clinici comuni: ADPKD - ARPKD

Reni aumentati di volume  
 Ipertensione  
 Difetto di concentrazione

#### Segni clinici che suggeriscono ARPKD > ADPKD

Storia familiare negativa  
 Consanguineità  
 Presentazione neonatale  
 Progressione verso l'IRT in età pediatrica  
 Epatosplenomegalia  
 Ipertensione portale e varici esofagee  
 Colangiti batteriche

#### Segni clinici che suggeriscono ADPKD > ARPKD

Storia familiare positiva (8-10% de-novo)  
 Cisti extrarenali (epatiche e/o pancreatiche)  
 Storia familiare di aneurismi cerebrali/stroke  
 Essere asintomatici a lungo  
 Presentazione unilaterale  
 Ematuria  
 Infezioni urinarie/Calcolosi renale  
 Bronchiectasie

**Fig. 1 - Classificazione delle malattie o sindromi con cisti renali in base al tipo di trasmissione.**

dominante può dare segno di sé addirittura nel primo anno di vita, simulando un quadro recessivo, così come sono stati segnalati casi di policistosi in età adulta di non facile definizione diagnostica, che sono, in realtà, reni policistici recessivi geneticamente accertati e ad esordio particolarmente tardivo (2).

Non tratteremo, in questa sede, in modo classico e sistematico, il fenotipo clinico delle due diverse forme o i criteri radiologici tanto discussi per la diagnosi, di cui potete ampiamente leggere su molti e accreditati testi e su innumerevoli quanto autorevoli lavori scientifici. Ci soffermeremo, piuttosto, su due aspetti principali, che riteniamo essere quelli maggiormente rilevanti e peculiari, parlando di malattia policistica in età pediatrica.

Il primo è quello di considerare differenze e similitudini fra le due forme, soprattutto quando la policistosi dominante si manifesta molto precocemente e la diagnosi differenziale può diventare complicata (Fig. 2). Il secondo è quello di iniziare a valutare con occhi diversi la forma dominante nella pratica clinica pediatrica: infatti, questi piccoli pazienti, con una diagnosi già chiara in età pediatrica, vengono spesso rinviati a valutazioni oltre i 18 anni, rimandando, in questo modo, in una percentuale di casi probabilmente non trascurabile, una possibile diagnosi di ipertensione; in altre parole, il sintomo, se adeguatamente cercato, potrebbe essere non così scarsamente rappresentato nei bambini affetti, come fino ad oggi largamente ritenuto.

Parlando di diagnostica, dobbiamo innanzi tutto tenere in debito conto la diversa incidenza delle due forme: mentre la forma dominante si presenta con una incidenza, riportata nelle diverse casistiche, che va da 1:400 a

**Fig. 2 - Distribuzione dei principali segni clinici, radiologici e genetici per tipo di malattia.**

**Legenda:** ADPKD=rene policistico autosomico dominante; ARPKD=rene policistico autosomico recessivo.

1:1000 nati vivi, quella recessiva è a tutti gli effetti una malattia rara, con una incidenza riportata pari a 1:20 000 nati vivi (3).

Altro dato importante è il tipo di trasmissione, apparentemente facile da interpretare. I pazienti con forma dominante, hanno infatti una storia familiare suggestiva, mentre i recessivi no. Dobbiamo ricordare, però, che circa l'8-10% dei pazienti con forma dominante può essere portatore di una mutazione *de novo* (ovvero, il probando che viene alla nostra osservazione è il primo di quella famiglia ad aver subito una mutazione genetica tale da indurre la malattia) e che in alcuni parenti di pazienti con forme recessive sono descritte cisti renali più o meno isolate.

L'aspetto radiologico è un altro punto cardine. In entrambi i casi, i reni sono di dimensioni nettamente aumentate. Nel rene policistico recessivo, l'aspetto ecografico dell'organo è caratterizzato da un sovertimento completo e precoce (già alla nascita) della struttura parenchimale, di tipo microcistico, definita da alcuni autori a

<u>M.C. F 13/5/2011</u>	<u>G.R. F 23/9/2011</u>
Familiarità negativa	Familiarità suggestiva
Oligoidramnios	Trasferita in utero c/o ginecologia I livello
TC; EG 31 sett.; PN 1.920 Kg	TC; EG 35 sett. PN 3.320 Kg
Distress respiratorio	APGAR 7-9 (buono)
Sovvertimento struttura renale	Sovvertimento cistico del rene
Fibrosi epatica	Fegato indenne
Icttero colestatico	Non alterazioni funzione epatica
Terapia anti-HTN fin dai primi gg	Terapia anti-HTN fin dai primi gg
Alimentazione x os e x SNG	Alimentazione x os
Inizio DP a 30 giorni di vita	Funzione renale poco ridotta
Terapia con ormone della crescita	Crescita soddisfacente
<b>ARPKD</b>	<b>ADPKD</b>

**Fig. 3 - Casi clinici di rene policistico dominante e recessivo a confronto.**

**Legenda:** ADPKD=rene policistico autosomico dominante; ARPKD=rene policistico autosomico recessivo; TC=taglio cesareo; EG=età gestazionale; PN=peso corporeo alla nascita; Terapia anti-HTN=terapia anti-ipertensiva; SNG=sondino naso-gastrico; DP=dialisi peritoneale; APGAR=indice di adeguatezza cardiocircolatoria alla nascita.

‘tempesta di neve’, termine che rende molto bene l’idea nei casi più tipici. Nella forma dominante, invece, le cisti sono ben definite ed evidenti, aumentano più o meno lentamente di numero e dimensioni, anche se, talvolta, il ‘sovertimento cistico’ completo è presente già nei primi anni di vita. In diversi casi, però, i reni si presentano ecograficamente, solo, molto grandi e iperecogeni, senza possibilità di distinguere chiaramente cisti o microcisti: in questo caso, in assenza di altri fattori che possano orientare in un senso o nell’altro (familiarità, coinvolgimento epatico), la diagnosi differenziale può essere, inizialmente, difficile e definirsi solo con l’aiuto di indagini ulteriori (ad esempio la RMN) o con il passare degli anni (4, 5).

Anche dal punto di vista del fenotipo clinico, esistono delle grandi differenze, ma anche punti di sovrapposizione.

Nella forma recessiva, spesso molto grave già alla nascita, il 25-30% degli affetti muore in età neonatale per distress respiratorio, dovuto all’ingombro dei grandi reni sui polmoni, che nella vita embrionale ne possono impedire un adeguato sviluppo volumetrico. Di quelli che sopravvivono, la metà è già in dialisi nel primo anno di vita e praticamente tutti sono ipertesi, tanto da richiedere una terapia farmacologica (1).

Il coinvolgimento epatico in questa forma è praticamente sempre presente, seppure con un grado di gravità molto variabile, che va dalla iperecogenità del parenchima, senza alterazioni degli esami di laboratorio, fino a quadri precoci di ipertensione portale, con varici esofagee, che necessitano di ripetute legature in epoca di vita molto precoce. I pazienti con forma recessiva ad esordio più tardivo sono poco frequenti; in questi casi, talvolta, le

manifestazioni epatiche possono essere più evidenti di quelle renali, sintomi quali anemia, piastrinopenia, epatosplenomegalia, sanguinamento dalle varici esofagee.

La forma dominante ha una sequenza di presentazione dei sintomi molto più lenta, ma una percentuale, che va dal 2 al 5% dei casi, può essere sintomatica già in epoca neonatale, con presenza di ipertensione a funzione renale conservata o poco ridotta fino alla necessità molto precoce di dialisi: in questi casi, non è così immediato distinguere le due forme (6, 7). Nella Figura 3 sono riassunti e presentati due casi clinici, uno recessivo e l’altro dominante, ad esordio precoce. Scorrendo riga per riga, si possono osservare sia le differenze (non sempre così facilmente definibili e interpretabili al primo approccio con il paziente), ma anche e soprattutto il punto in comune, ovvero la presenza di ipertensione, con necessità di trattamento farmacologico in entrambi i casi.

Per riassumere, quindi, nella pratica clinica, al nefrologo pediatra si può porre un notevole problema di diagnosi differenziale, nel caso in cui si presenti un bambino molto piccolo o appena nato, con presenza di piccole cisti multiple bilaterali o solo con reni grandi iperecogeni, storia familiare non informativa e con ipertensione arteriosa molto precoce.

Di fatto, pur tralasciando i casi più estremi di forma dominante con sintomi molto precoci, tanto intriganti ed eclatanti quanto poco frequenti, inizia ad essere evidente in letteratura come una consistente percentuale di bambini affetti da ADPKD presenti ipertensione già in età pediatrica, con necessità di terapia farmacologica, diversamente da quanto, ancora oggi, comunemente ritenuto. Veniamo quindi al secondo punto della nostra trattazione.

**Indicazioni per l'utilizzo del bracciale adeguato per una rilevazione pressoria corretta**

Età	Larghezza(cm)	Lunghezza(cm)	Circonferenza massima del braccio (cm)*
Neonato	4	8	10
Lattante	6	12	15
Bambino	9	18	22
Adolescente	10	24	26
Adulto	13	30	34

\*Calcolata in modo che la parte gonfiabile del bracciale avvolga il braccio per almeno l'80 % della sua circonferenza massima (tradotto da *Pediatrics* 2004)

**Fig. 4 - Indicazioni per la scelta del corretto bracciale per la misurazione della pressione arteriosa in età pediatrica.**

A tutt'ora, non esistono ancora indicazioni chiare, basate sull'evidenza, su come debba essere organizzato il follow-up di un bambino affetto da forma dominante: se sia utile la diagnosi precoce, ogni quanto debba essere effettuato il controllo ecografico o della pressione arteriosa. Già nel 2008, Rizk e Chapman avevano riportato una percentuale di ipertensione pari al 22% in pazienti pediatrici con ADPKD e altre segnalazioni sono state riportate da allora nella stessa direzione (8).

Dai pochi dati pubblicati sull'argomento e dalla revisione dei nostri casi, iniziano ad emergere alcuni aspetti, cui sembra veramente doveroso dedicare attenzione.

Attualmente, presso l'U.O. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, sono seguiti 104 pazienti (89 con forma dominante e 15 con forma recessiva). Di fatto, 5 sono deceduti: 1 con forma dominante e 4 con forma recessiva. L'età media è rispettivamente pari a 10.1 (ADPKD) e 3.9 anni (ARPKD) nei due diversi gruppi.

Tutti i pazienti con forma recessiva assumono (o hanno assunto) terapia farmacologica antipertensiva, e questo è un dato atteso; ma quello più interessante, è rappresentato dalla incidenza di ipertensione arteriosa nelle forme dominanti. Sul totale dei pazienti considerati, questa era presente in 17/89 di essi (19%), con età media all'insorgenza pari a 13.2 anni.

Questo dato è molto importante e induce a una serie di riflessioni e, conseguentemente, di azioni da intraprendere.

Intanto, è necessario riflettere sulla possibilità di effettuare una diagnosi precoce di ipertensione: questo

comporterebbe, ovviamente, che i bambini vengano controllati molto prima rispetto a quanto molti non suggeriscano adesso. D'altro canto, siamo convinti che, prima di dare questa indicazione, sia necessario progettare studi e raccolte dati *ad hoc*, che confermino o, addirittura, rinforzino questo dato. I nostri risultati, assolutamente preliminari, infatti, ci suggeriscono proprio questo: valutare adeguatamente la pressione arteriosa e, ove necessario, trattarla, potrebbe evitare lo sviluppo di patologie secondarie, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, il danno retinico e, non possiamo escludere, anche una più veloce evoluzione del danno renale (9-11).

A questo punto, si apre il problema della corretta misurazione e valutazione della pressione arteriosa in età pediatrica.

Nel 2004, sono state pubblicate su *Pediatrics* le indicazioni per una corretta misurazione pressoria nei bambini (12).

Per prima cosa, è fondamentale usare un bracciale adeguato alla taglia del bambino: si può facilmente identificare la taglia giusta a partire dalla circonferenza del braccio del piccolo paziente, dal neonatale fino alla taglia adulta, usando lo schema riportato nel lavoro, di molto facile utilizzo (Fig. 4).

Una volta misurata la pressione, questa deve essere, ancora una volta, riferita alla taglia del bambino, perché è facile immaginare che un neonato di 3-4 kg di peso non può avere la stessa pressione di un bambino alto 80 cm, né quest'ultimo può essere equiparato ad un adolescente con statura definitiva quasi raggiunta. Vengono quindi proposte delle tavole, dove, indicando l'età e il centile

**Esempio di utilizzo delle tavole di riferimento per una corretta interpretazione dei valori pressori**  
(particolare della tabella tradotta da *Pediatrics* 2004)

Età	PA	PAS (mmHg)							PAD (mmHg)							
		Centile di altezza							Centile di altezza							
(Anni)	Centile	5°	10°	25°	50	75°	90°	95°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	
12	50°	102	103	104	105	107	108	109		61	61	61	62	63	64	64
	90°	116	116	117	119	120	121	122		75	75	75	76	77	78	78
	95°	119	120	121	123	124	125	126		79	79	79	80	81	82	82
	99°	127	127	128	130	131	132	133		86	86	87	88	88	89	90
<b>Maschi</b>																

**Fig. 5 - Particolare della tavola per la lettura del centile pressorio adeguato all'età e all'altezza del paziente e diversificato per sesso. Esempio per un bambino maschio di 12 anni.**  
**Legenda: PA=pressione arteriosa; PAS=pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica.**

staturale del paziente, si ottengono il 50° centile pressorio (centile ottimale) e il 90° (limite oltre il quale la pressione non è più adeguata). Nella Figura 5 è riportato un esempio di lettura del 50° centile pressorio per un maschio, di 12 anni con altezza al 75° percentile.

Tale verifica è estremamente importante quando il pediatra si accinge a misurare la pressione a un bambino, così come seguirne la crescita sulle tavole auxologiche: una valutazione approssimativa dei valori rilevati produce una interpretazione scorretta del problema, più spesso una sottostima e ne rimanda, quindi, l'inizio del trattamento. La misurazione ambulatoriale correttamente valutata può, poi, essere completata con un monitoraggio pressorio delle 24 ore e/o con un test da sforzo, a giudizio del curante.

Come già detto, non esistono ad oggi linee guida o anche solo semplici raccomandazioni su come e quando sia meglio iniziare i controlli in un bambino affetto da ADPKD; anzi, si discute se sia corretto effettuare a tutti i figli dei soggetti affetti una ecografia per una diagnosi precoce.

All'interno della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica, sta nascendo un gruppo di studio *ad hoc*, che attraverso una raccolta dati nei Centri pediatrici, cercherà di mettere a fuoco il problema, allo scopo di identificare, quantomeno, linee di comportamento condivise, che possano essere utili nella prevenzione di complicanze correlate a una diagnosi tardiva di ipertensione.

I pediatri, infatti, si trovano in una posizione privilegiata rispetto ai medici dell'adulto relativamente al

problema 'prevenzione' e non devono mancare l'occasione, potendo offrire a questi pazienti, che si preparano ad affrontare una lunga storia di malattia, una opportunità di effettiva prevenzione del danno d'organo secondario, in grado di modificare realmente la loro sopravvivenza a lungo termine.

Attualmente, in assenza di raccomandazioni standardizzate, proponiamo che, per quei piccoli pazienti con familiarità positiva per ADPKD venga suggerito di effettuare regolari controlli pressori. La pressione arteriosa potrebbe essere rilevata nel corso delle visite pediatriche di routine e sarebbe sicuramente più utile di ripetuti controlli ecografici, che non modificano poi in alcun modo l'ulteriore atteggiamento diagnostico o terapeutico. Utilizzando la sede della visita pediatrica di controllo, il bambino non viene sovraccaricato di visite mediche aggiuntive, si trova in un ambiente familiare e ha la possibilità di evidenziare questo eventuale problema al momento giusto per essere sottoposto a ulteriori indagini o essere inviato presso un Centro specialistico.

### Riassunto

Fra le malattie renali di tipo cistico, il rene policistico dominante (ADPKD) e quello recessivo (ARPKD) sono, senza dubbio, le più conosciute. In realtà, in pediatria, le cisti renali, sono rappresentate in diversi quadri clinici, spesso sindromici, quasi sempre in ambito di malattie rare. In questo lavoro, vengono affrontati, in particolare,

due diversi aspetti riguardanti il rene policistico, sia dominante che recessivo, in età pediatrica.

Nella prima parte, abbiamo considerato similitudini e differenze tra la policistosi dominante e quella recessiva, che possono rendere difficile la diagnosi differenziale in età pediatrica, specialmente quando la forma dominante si manifesta in età molto precoce.

Nella seconda parte, abbiamo valutato l'incidenza di ipertensione nella popolazione pediatrica con ADPKD. L'ipertensione è, di fatto uno dei segni clinici principali di entrambe le forme, ma nella popolazione pediatrica affetta da policistosi dominante, questa potrebbe essere sottostimata. Recentemente, è stata riportata una incidenza di ipertensione in pazienti pediatrici con ADPKD pari al 20% circa. Dati preliminari relativi a pazienti pediatrici con ADPKD seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, mostrano una incidenza pari al 19%. A tale proposito, noi riteniamo che siano necessari studi rigorosi per confermare o meno questo dato allo scopo di prevenire in modo efficace le principali complicanze della ipertensione arteriosa, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra e la retinopatia ipertensiva.

**Parole Chiave:** Rene policistico recessivo, Rene policistico dominante, Età pediatrica

*Indirizzo degli Autori:*

Laura Massella, MD

U.O. di Nefrologia e Dialisi

Dipartimento di Nefrologia e Urologia

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

Piazza S. Onofrio 4

00165 Roma

laura.massella@opbg.net

## Bibliografia

1. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(5): 339-47.
2. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, Lukose L, Edwards H, Garcia A, Ausavarat S, Ziegler SG, Piwnica-Worms K, Bryant J, Bernardini I, Fischer R, Hui-zing M, Guay-Woodford L, Gahl WA. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol Genet Metab* 2010; 99(2): 160-73.
3. Sweeney WE Jr, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(5): 675-92.
4. Bergmann C, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369(9580): 2157.
5. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatr Radiol* 2010; 40(6): 939-46.
6. Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(11): 2275-82.
7. Chapman AB, Guay-Woodford LM. Renal volume in children with ADPKD: size matters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4): 698-9.
8. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(7): 1029-36.
9. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; 74(9): 1192-6.
10. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4): 820-9.
11. Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2439-43.
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114 (2 Suppl 4th Report): S555-76.