Estatura baja y estatura alta

Jurgen H. Bramswig

Hospital Pediátrico Universitario, Münster, Alemania

Palabras clave

Estatura alta • Estatura baja • Trastornos de la talla • Trastornos del crecimiento • Problemas psicosociales

Extracto

Fundamentalmente la estatura baja o la estatura alta es una variación normal en la talla. Forma parte del continuo de la curva de distribución gaussiana normal, que define los límites inferior y superior de la normalidad como los percentiles 3 y 97. Dentro de este contexto, es muy importante diferenciar las variaciones normales en la talla y el crecimiento por medio de los estados patológicos. Las variaciones normales en la talla constituyen la estatura baja o alta familiar e idiopática. Las variaciones normales en el crecimiento se diagnostican como aceleración constitucional o retraso constitucional del crecimiento y la pubertad y se observan en todos los percentiles. Los pacientes con estados patológicos de la talla presentan habitualmente trastornos sindrómicos, esqueléticos o cromosómicos, como el síndrome de Russell-Silver o Marfan, la acondroplasia y el síndrome de Ullrich-Turner o Klinefelter. Muchos de los trastornos con la estatura baja se basan en un retraso intrauterino del crecimiento. La talla final (media) no necesariamente sigue el margen de tallas de referencia, sino que alcanza una talla por debajo o por encima del percentil 3 ó 97 de la población. Los pacientes con estados patológicos del crecimiento pueden presentar estatura baja, normal o alta. Tienen una velocidad de crecimiento reducida o incrementada, causada por una amplia variedad de enfermedades orgánicas o psicosomáticas crónicas. En el momento actual, se dispone del tratamiento con hormona del crecimiento (HC) para pacientes con deficiencia de HC, síndrome de Ullrich-Turner, insuficiencia renal crónica, pequeños para la edad

gestacional y síndrome de Prader-Willi. Hasta la fecha, la indicación del tratamiento con HC para la estatura baja idiopática está sólo aprobada en EE.UU. Los datos de la talla adulta indican que los pacientes con deficiencia de HC documentada alcanzan una talla adulta dentro de su margen de tallas de referencia. Para todas las demás indicaciones se ha documentado una mejoría estadísticamente significativa de la talla adulta. En el seguimiento a largo plazo de estos pacientes debe demostrarse no sólo una mejoría estadísticamente significativa sino también una mejoría clínicamente significativa de la talla adulta. En función de los resultados, podrían tener que reconsiderarse algunas de las indicaciones del tratamiento con HC.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Los datos de la talla normal son imprescindibles para definir la estatura ‘baja’ y la estatura ‘alta’. Los datos de la talla son específicos para una población determinada y varían ampliamente, especialmente con el trasfondo étnico. Se recogen dentro de una población definida a partir de mediciones de la talla, sólo transversales, transversales y longitudinales mixtas, o, en raras ocasiones, a partir de estudios longitudinales prospectivos [1–5].

La estatura baja o alta significa una longitud (desde el nacimiento hasta los 2 años) o una talla (3 a 18 años) por debajo o por encima del percentil 3 ó 97. Esto corresponde a $-1,8$ ó $+1,8$ desviaciones estándar (DE) de la talla media para la edad cronológica. Alternativamente, se utilizan tallas por debajo o por encima de 2 DE (percentil 2,3 ó 97,7) para definir la estatura

Tabla 1. Talla adulta (media/mediana) en hombres y mujeres de varios países

		Talla adulta en hombres, cm				Talla adulta en mujeres, cm			
		media/mediana	DE	+2 DE	-2 DE	media/mediana	DE	+2 DE	-2 DE
Países Bajos	1985	182,0	6,70	195,4	175,3	168,3	6,20	180,7	162,1
Alemania	1992	179,9	6,40	192,7	173,5	167,0	5,10	177,2	161,9
Suecia	1976	179,8	6,69	193,2	173,1	165,9	6,56	179,0	159,3
Bélgica	1986	176,0	6,60	189,2	169,4	163,3	5,71	174,7	157,6
EE.UU.	1977	176,8	6,60	190,0	170,2	163,7	5,93	175,6	157,8
Inglaterra	1995	176,6	6,95	190,5	169,7	163,7	6,02	175,7	157,7
Francia	1979	174,5	6,00	186,5	168,5	163,2	5,60	174,4	157,6
España	1988	175,6	6,04	187,7	169,6	161,3	5,72	172,7	155,6
Turquía	1978	173,5	6,30	186,1	167,2	160,0	5,93	171,9	154,1
México	1975	172,8	7,19	187,2	169,5	160,6	7,39	175,4	153,2
Corea	1979	170,2	5,22	180,6	165,0	157,6	4,76	167,1	152,8
Japón	1990	170,4	5,60	181,6	164,8	157,9	5,00	167,9	152,9

baja o alta. Esta definición implica que un determinado porcentaje de la población será siempre bajo o siempre alto. Por el contrario, no significa que la estatura baja o alta sea necesariamente la consecuencia de enfermedades.

La estatura normal es el resultado de un proceso de crecimiento complejo. En el proceso de crecimiento normal participan el embarazo, influencias genéticas y étnicas, la nutrición, la función endocrina, el estado de salud general y el bienestar psicosocial [6–8]. La consecuencia de este proceso de crecimiento es una talla dentro del margen de los percentiles 3 y 97 o una talla que se desvía escasamente de la normalidad, como en la estatura baja o alta. Es importante recordar que en la mayoría de los casos de talla normal, la estatura baja y la estatura alta son el resultado del crecimiento normal.

La variación étnica en la talla se presenta en la tabla 1 para niñas y niños. Demuestra la considerable variabilidad de la talla entre las poblaciones. La talla adulta normal en los Países Bajos es de 168,3 cm para mujeres y 182,0 cm para hombres [9, 10]. Esta talla se compara con una talla normal media de 157,9 y 170,0 cm en mujeres y hombres japoneses, respectivamente. La diferencia en la talla adulta media normal entre estas dos poblaciones es de 10,4 cm para mujeres y 12,0 cm para hombres. La talla media en los Países Bajos es equivalente a la estatura alta en Japón. La estatura baja en los Países Bajos se sitúa escasamente por debajo de la talla normal media en Japón.

Los datos de la tabla 1 demuestran la necesidad de obtener gráficas de crecimiento específicas de poblaciones para definir la estatura baja y la estatura alta. En una sociedad global muy consciente de la talla, la variación en la talla reviste una importancia nacional e internacional con respecto a la adaptación psicosocial. Las respuestas a '¿Qué estatura alta es demasiado alta?' y '¿Qué estatura baja es demasiado baja?' dependen de los

datos de la talla obtenidos en cada uno de los grupos étnicos. Los extremos de la talla pueden definirse y aceptarse, sólo cuando se conoce la varianza normal en la talla de la población de referencia. Para la mayoría de niños, adolescentes y adultos, una talla por debajo del percentil 3 o por encima del percentil 97 debe considerarse como parte de un continuo de una curva de distribución gaussiana normal. Sólo muy pocos presentarán una anomalía definida, es decir, un trastorno de la talla o del crecimiento.

Estatura baja

La estatura baja se define como una talla por debajo del percentil 3. Esto significa que el 3% de la población presenta estatura baja. Esta se define como estatura baja familiar cuando uno sólo o ambos padres tienen una talla por debajo del percentil 3. Los niños y adolescentes con estatura baja idiopática tienen padres con una talla en el margen inferior de la normalidad pero no por debajo del percentil 3. Es probable que su estatura baja represente la variación normal en la talla, que puede observarse en numerosas familias en las que algunos niños son más altos o más bajos que sus hermanos.

La mejor explicación de la estatura baja familiar e idiopática se obtiene estimando la talla de referencia según Tanner [11]. La talla de referencia es la talla media de ambos padres sumando 6,5 cm para obtener la talla de referencia de los hijos y restando 6,5 cm para definir la talla de referencia de las hijas. El margen de las tallas de referencia es de $\pm 8,5$ cm, correspondiente a 2 DE. La talla adulta del 94% de los pacientes con estatura baja familiar o idiopática debe situarse dentro de este margen de tallas de referencia. La mayoría de los pacientes con estatura baja familiar presentarán una talla final por debajo del percentil 3 debido a la estatura baja de sus padres. La mayoría

de los pacientes con estatura baja idiopática presentarán una talla final por encima del percentil 3 debido a la estatura normal de sus padres [12]. La pubertad no debe retrasarse, pero sí iniciarse dentro de los márgenes de edades normales, conocidos en las diferentes etapas de la pubertad [13, 14].

La estatura baja familiar o idiopática se diagnostica a partir de mediciones previas de la talla, que demuestran un crecimiento por debajo del percentil 3 aunque paralelo al mismo. Deben obtenerse y documentarse mediciones de las tallas de ambos padres sobre la gráfica de crecimiento del hijo o la hija, conjuntamente con la talla de referencia y el margen de tallas de referencia. La exploración física y el desarrollo puberal deben ser normales y excluir causas patológicas de la estatura baja, como el síndrome de Russell-Silver, el síndrome de Ullrich-Turner, la hipocondroplasia u otras causas de etiologías sindrómica, cromosómica o esquelética [11, 15]. Es esencial disponer de curvas de crecimiento normales de la población (tabla 1). En la mayoría de los niños, adolescentes y adultos, una talla por debajo del percentil 3 debe considerarse una variación normal en la talla. Muy pocos niños presentarán una anomalía clínica definida.

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes en la llamada estatura baja familiar o idiopática es la variación en el crecimiento, es decir, el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP). También forma parte de un continuo de la curva de distribución gaussiana normal con respecto a la edad en el comienzo de la pubertad y al momento del brote de crecimiento puberal. Estadísticamente, también aparece con una frecuencia del 3%. Una historia de desarrollo puberal tardío podría obtenerse de uno o ambos padres o de hermanos mayores. El diagnóstico de RCCP es un diagnóstico preliminar en la medida en que la pubertad no se ha iniciado. La historia ya mencionada de pubertad tardía en la familia y un retraso en la edad ósea de -2 o más años puede señalar el diagnóstico. El diagnóstico final de RCCP sólo puede establecerse cuando el inicio espontáneo de la pubertad aparece fuera del margen +2 DE de la población de referencia, es decir, 13,3 años para el estadio B2 de Tanner del desarrollo mamario en niñas y 13,6 años para el crecimiento testicular espontáneo >3 ml en niños, con referencia a los datos del Estudio de Crecimiento Longitudinal de Zürich [13, 14]. El retraso en el crecimiento y el desarrollo puberal tardío son los motivos principales para la derivación de pacientes de estatura baja. Las curvas de crecimiento de Tanner para el inicio tardío de la pubertad, así como los datos de Buckler y Wild [16] y Rikken y Wit [17], demuestran claramente que niños y niñas afectados de RCCP no siguen sus percentiles de talla o crecimiento previos debido al inicio tardío de su brote de crecimiento puberal. El adolescente que ya es bajo llegará a ser incluso 'más bajo' en el momento en que las niñas y los niños con un inicio normal de la pubertad presenten su brote de crecimiento puberal. Una desviación de la curva de crecimiento es normal en estos pacientes. Es necesario explicar detalladamente al paciente y a sus padres este fenómeno nor-

mal de estatura baja transitoria combinada con un brote de crecimiento puberal tardío. La talla adulta se situará dentro del margen de tallas de referencia [12]. No es necesaria, y suele ser confusa tanto para los pacientes como para los padres, la realización de una extensa indagación diagnóstica para confirmar o excluir la deficiencia de hormona del crecimiento (DHC), como causa de esta variación normal en el crecimiento. Un gran número de estos pacientes ha sido etiquetado de 'DHC transitoria' [18-20]. Su diagnóstico correcto es más probablemente el de RCCP. Debe destacarse que a pesar de que el RCCP se diagnostica lo más frecuentemente en un paciente con estatura baja, también se observa en adolescentes con estatura normal o alta y aparece, como ya se ha indicado, con una frecuencia del 3%.

Uno de los retos principales en endocrinología pediátrica estriba en diferenciar entre la variación normal en la talla, es decir, la estatura baja familiar o idiopática y la variación normal en el crecimiento, es decir, el RCCP por causas patológicas de estatura baja y crecimiento. Por lo tanto, la patología de la estatura baja incluye los trastornos de la talla y el crecimiento.

Los pacientes con estatura baja causada por trastornos de la talla presentan una estatura baja que sigue una pauta de crecimiento definida, específica de enfermedades. Un ejemplo típico es la chica afectada del síndrome de Ullrich-Turner [21]. Su crecimiento es claramente anormal con respecto a las gráficas de crecimiento normales (fig. 1a); sin embargo, sigue exactamente la pauta específica y, en consecuencia, de crecimiento normal de los pacientes con Ullrich-Turner (fig. 1b). Puede afirmarse lo mismo con respecto a otras muchas enfermedades, como el síndrome de Down [22-25], el síndrome de Noonan [26], la acondroplasia [22, 27, 28] y otros trastornos esqueléticos [29]. Se han diseñado gráficas de crecimiento específicas de enfermedades para estas y otras enfermedades gracias a los esfuerzos laboriosos de médicos interesados y comprometidos. De este modo, los pacientes con trastornos de la talla presentan una estatura baja patológica pero una pauta de crecimiento normal, específica de enfermedades. Con estas gráficas de crecimiento específicas de enfermedades, la talla adulta puede pronosticarse cuando un paciente descubre y sigue su canal de crecimiento individual. La desviación de la curva de crecimiento específica de enfermedades indica la presencia de patología y no sólo requiere evaluación sino tal vez incluso tratamiento.

El patrón de crecimiento es diferente para los pacientes con estatura baja patológica causada por trastornos del crecimiento. La talla de estos pacientes sigue inicialmente el canal de crecimiento normal, basado en la población, indicado por la talla de los padres y el margen de tallas de referencia. En la figura 2 se ilustra el patrón de talla y crecimiento de gemelos y la talla y el margen de tallas de referencia de sus padres. Los gemelos presentan un patrón de talla y crecimiento casi idéntico durante los 4 primeros años. Seguidamente, el gemelo B se desvía del canal de crecimiento previo, mientras que el ge-

Fig. 1. a Curva de crecimiento (●) de una niña con síndrome de Ullrich-Turner que se desvía de los percentiles de talla de la población de referencia. **b** Crecimiento normal de la misma niña utilizando gráficos de crecimiento específicos del Turner.

gemelo A sigue creciendo a lo largo del percentil 50. Desafortunadamente, no se inició una indagación diagnóstica de este patrón patológico de crecimiento, de manera que el diagnóstico de craneofaringioma fue demorado hasta los 8 años de edad.

El crecimiento anormal puede presentar una talla en el margen normal de los percentiles 3 y 97 o como estatura baja o alta. En consecuencia, una talla normal no excluye un proceso de crecimiento patológico. El crecimiento es el componente principal de la normalidad y la patología en la estatura baja, normal o alta.

Una gran variedad de enfermedades predominantemente crónicas cambian la pauta de crecimiento previamente en vigor. La talla se desvía del canal de crecimiento normal cuando la enfermedad específica llega a afectar al crecimiento. La talla puede acelerarse, como en pacientes con pubertad precoz o hi-

Fig. 2. Curvas de crecimiento del gemelo A y el gemelo B, demostrativas de un crecimiento paralelo hasta los 4 años de edad. Subsiguientemente, el crecimiento del gemelo B se desvía de la curva de crecimiento de su hermano. Se estableció un diagnóstico de craneofaringioma a los 8 años de edad.

perplasia suprarrenal congénita, o decelerarse, como en el hipotiroidismo, la DHC, el craneofaringioma u otras enfermedades predominantemente crónicas de diversas etiologías [15, 30, 31].

Una de las causas principales del crecimiento patológico con o sin estatura baja es la DHC. La incidencia varía entre 1:4.000 [32] y 1:10.000 [30]. En muy pocos estudios se ha indagado la incidencia de DHC en la población en general [32]. La mayoría de los trabajos fueron realizados por especialistas en endocrinología pediátrica, que probablemente sobreestiman la incidencia real de DHC.

La DHC orgánica obedece a diversas causas. Entre éstas destacan los tumores de la región hipotalámica-hipofisaria, como craneofaringiomas o germinomas. Puede aparecer también tras intervenciones quirúrgicas en la hipófisis o irradiación craneal por tumores cerebrales en localizaciones alejadas del hipotálamo y la hipófisis, como en el meduloblastoma o en el carcinoma nasofaríngeo. Habitualmente la DHC llega a ser evidente durante la infancia y la adolescencia y, en algunos casos, muy posteriormente, es decir en la edad adulta, mucho tiempo después de practicar la radioterapia [33].

Durante los últimos años nuestro conocimiento sobre la etiología de la DHC en combinación con otras deficiencias hormonales hipofisarias ha progresado considerablemente. Se han descrito varias alteraciones genéticas del desarrollo hipofisario y el eje hormona aliberadora de HC (HCRH)-HC-factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (FCI-1) [34, 35]. La mayoría de las alteraciones se asocian a deficiencias hormonales hipofisarias múltiples y algunas afectan únicamente a la secreción de HC. Los niveles bajos de HC y FCI-1 llevan al diagnóstico de DHC, que podría denominarse 'fallo del crecimiento dependiente de HC'. El tratamiento de elección sería una terapia sustitutiva con HC.

Antes de iniciar el tratamiento con HC debe efectuarse una exploración por imágenes de resonancia magnética (IRM) de la región hipotalámica-hipofisaria. La IRM debe excluir tumores como los craneofaringiomas y los germinomas o mostrar lesiones estructurales del tipo de tallo hipofisario interrumpido, neurohipófisis ectópica o adenohipófisis pequeña o ausente. La detección en la IRM de anomalías congénitas en la región hipotalámica-hipofisaria es importante para explicar y confirmar el diagnóstico de DHC [36-38].

Los resultados a largo plazo de pacientes tratados por DHC han mejorado considerablemente en los últimos años. Las tallas adultas en la DHC confirmada suelen aproximarse a la talla de referencia o situarse dentro del margen de tallas de referencia [39, 40]. Una de las mejoras principales en la administración de las inyecciones de HC ha sido la introducción de inyecciones de HC subcutáneas diarias en lugar de inyecciones intramusculares 3 veces por semana gracias al trabajo de Kastrup y cols. [41].

En otros casos se afecta el receptor de HC y el sistema FCI-1 [34, 35]. Los niveles de HC se elevan y los niveles séricos de FCI-1 se reducen. Esta forma de DHC constituiría un 'fallo del

crecimiento dependiente de FCI-1'. Otras hormonas hipofisarias suelen ser normales. El tratamiento de elección sería la terapia sustitutiva con FCI-1, una opción de la que no se dispone ampliamente hasta la fecha.

En los últimos años, el diagnóstico de DHC verdadera ha llegado a ser cada vez más difícil. Esta dificultad ha llegado a plasmarse cuando el diagnóstico de DHC no podía confirmarse durante el seguimiento a largo plazo de pacientes pediátricos con DHC aislada. Las pruebas de estimulación de HC eran normales en un porcentaje muy elevado de los pacientes en quienes se evaluó nuevamente la presencia de DHC después de finalizar el tratamiento con HC [42, 43]. Hasta la fecha no se han podido explicar los motivos por los que aparece este cambio en la secreción de HC. Una de las posibles explicaciones es la presencia de una DHC transitoria [19] y la otra razón es un diagnóstico erróneo. Cuando se establece el diagnóstico de DHC, estos pacientes son todavía prepuberales, con una edad cronológica de 11 a 13 años. Presentan velocidades de crecimiento muy bajas, aunque 'normales', muy similares a los pacientes afectados de RCCP [16, 17]. Durante este periodo la secreción de HC se reduce obviamente en respuesta a las pruebas de estimulación de HC. Los pacientes suelen presentar una DHC aislada, experimentan un brote de crecimiento puberal tardío, aunque normal, y alcanzan una talla adulta dentro del margen de tallas de referencia. Cuando se repiten las pruebas de estimulación de HC después de finalizar el tratamiento con HC, se obtienen frecuentemente resultados normales. Por lo tanto, para evitar un diagnóstico 'erróneo' de DHC en este grupo particular de pacientes, podría ser necesario reducir los valores límite normales para los niveles séricos de HC estimulada a <10 ng/ml o realizar una preparación con estrógeno o testosterona antes de practicar la prueba de estimulación de HC.

Los valores límite para la HC tras las pruebas de estimulación de HC han cambiado desde 1965. Cuando se disponía únicamente de una cantidad limitada de HC hipofisaria se eligió un nivel máximo de HC estimulada <5 ng/ml. Este nivel, en cierto modo arbitrario, se cambió a <7 ng/ml en 1975 y a <10 ng/ml en 1985 [44]. No existían motivos evidentes para este cambio, dado que ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados señalaron que los niveles de HC entre 5 y 10 ng/ml también indicaban la presencia de una DHC.

Actualmente, el tratamiento con HC es también posible en pacientes de estatura baja sin DHC. El tratamiento con HC ha sido aprobado para niñas con síndrome de Ullrich-Turner desde 1991, para pacientes con síndrome de Prader-Willi desde 2001, para niños nacidos pequeños para la edad gestacional desde 2003 y para niños con insuficiencia renal crónica desde 1995. La secreción de HC es en general normal y, en ocasiones, incluso está aumentada como en la insuficiencia renal crónica, lo que permite suponer una insensibilidad a la HC como posible causa del fallo del crecimiento. Además, la respuesta al tratamiento con HC varía excesivamente y normalmente no es comparable a la respuesta del crecimiento observada en niños con DHC confirmada.

La verdadera ganancia de talla media sobre la talla pronosticada en niñas afectadas por el síndrome de Ullrich-Turner varía en los diferentes estudios de 3,6 a 16,9 cm por encima de la talla pronosticada [45–47]. Se han descrito ganancias de talla por encima de 10 cm en estudios basados en dosis considerablemente superiores a la dosis terapéutica recomendada de 0,035 mg/kg/día. Algunos de los autores han afirmado que las dosis superiores no están justificadas con miras a la precaria ganancia adicional de la talla [45, 48–51].

Los efectos de la HC en pacientes con síndrome de Prader-Willi no sólo están relacionados con la talla sino también con el peso [50, 51]. Aunque los trabajos iniciales fueron prometedores, es imprescindible disponer de datos a largo plazo para evaluar los beneficios del tratamiento con HC.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional pueden ser tratados con HC, con arreglo a las aprobaciones de la Food and Drug Administration en 2001 y de la Agencia Preceptiva Europea, EMEA, en 2003. Un análisis reciente del tratamiento con HC a largo plazo permite suponer un incremento de la talla adulta en 1 o más puntos de desviación estándar (PDE), que es aproximadamente 5 a 7 cm en función del patrón demográfico [52, 53]. Los niños con deficiencia de la talla máxima ajustada a la talla parental y los niños tratados en una edad más temprana presentan una respuesta mejor a la HC. La ganancia de la talla es aproximadamente 0,4 PDE, en líneas generales 2,4 cm mayor cuando se administra una dosis más elevada de HC. Al respecto, puede plantearse la misma pregunta: ¿Pueden justificar los costes adicionales y el posible incremento de los efectos secundarios la dosis más elevada de HC? La dosis recomendada en Europa es de 0,035 mg/kg/día.

Niños con insuficiencia renal crónica se han beneficiado del tratamiento con HC en los primeros años del mismo. Los datos limitados que proceden de trabajos de seguimiento a largo plazo describen ganancias de talla de 7 a 11 cm aproximadamente [54–56].

Después de que llegara a disponerse de estos datos iniciales y a largo plazo de pacientes con estatura baja sin DHC, no fue sorprendente que se iniciaran estudios para documentar la respuesta del crecimiento a la HC en niños con estatura baja idiopática que no presentaban deficiencia de HC [57–60]. Con los resultados de estos estudios y una ganancia descrita de la talla adulta de aproximadamente 7 cm, la Food and Drug Administration de Estados Unidos constató algunas pruebas de la eficacia de la HC en el tratamiento de niños con estatura baja idiopática. Los niños con una talla de más de 2,25 DE (o menos del percentil 1,2) por debajo de la media para la edad y el sexo pueden ser tratados con HC después de excluir otras causas de estatura baja y cuando presenten una respuesta de HC normal en pruebas de provocación, epífisis abiertas con una edad ósea dentro de 2 DE de la edad cronológica y una velocidad de crecimiento que muestra la improbabilidad de que el niño alcance una talla adulta dentro del margen normal. El límite inferior de la talla adulta normal se

define como 160,0 cm en hombres y 149,9 cm en mujeres. No se ha indicado qué método debe utilizarse para pronosticar fiablemente esta talla adulta, especialmente en niños con antecedentes de RCCP.

Se han publicado datos de la talla final en el tratamiento con HC de la estatura baja idiopática [59, 61, 62]. La ganancia media de la talla sobre la talla pronosticada o un grupo de control varía entre 3,7 [59] y 5,4 ó 7,2 cm cuando se administraba HC a una dosis de 34 ó 53 µg/kg/día [58, 61].

El impacto psicosocial de la estatura baja ha sido evaluado en varios estudios, en los que se obtuvieron resultados contróvertidos [63–68]. Algunos autores describen problemas sociales, escolares y conductuales con autoestima baja, especialmente en pacientes derivados a centros médicos para evaluar su estatura baja [63–68]. Otros afirman que no hay datos de problemas psicológicos importantes en el grupo general de niños, adolescentes o adultos con estatura baja [63–68]. En consecuencia, será objeto de investigación ulterior la cuestión de si debemos ofrecer tratamiento con HC o tratamiento psicosocial en casos de estatura baja. Los efectos del tratamiento con HC sobre la talla adulta, incluso si son estadísticamente significativos, no necesariamente resuelven los problemas psicosociales. En consecuencia, sería apropiado iniciar y realizar estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para examinar los efectos del tratamiento médico frente al tratamiento psicosocial sobre la actividad psicosocial durante el tratamiento con HC y durante un periodo de seguimiento observacional en la edad adulta. Previendo las dificultades de un estudio de esta índole, los investigadores deben evaluar retrospectivamente el funcionamiento psicosocial de pacientes tratados con HC. Los resultados deben compararse con un grupo de control cuidadosamente seleccionado de adolescentes y adultos bajos. Una actitud sensata podría ser la de retrasar el tratamiento a gran escala de los pacientes con estatura baja sin deficiencia de HC hasta disponer de los resultados del mencionado estudio.

Estatura alta

La estatura alta se define como una talla por encima al percentil 97. Esto significa que el 3% de la población presenta una estatura alta. Esta se denomina estatura alta familiar cuando uno o ambos padres tienen una talla superior al percentil 97. Los padres de los niños y adolescentes con estatura alta idiopática tienen una talla situada en el margen superior de la normalidad pero por debajo del percentil 97. Es probable que su estatura alta represente la variación normal en la talla dentro de una familia o la tendencia secular positiva en la talla.

El diagnóstico de estatura alta familiar o idiopática puede establecerse en general a partir de mediciones previas de la talla que demuestran un crecimiento por encima del percentil 97 pero paralelo al mismo y una exploración física normal. Para

este diagnóstico de variante normal de la talla se precisan curvas de crecimiento de referencia de la población (tabla 1).

El diagnóstico diferencial comprende síndromes de sobrecrecimiento, como el síndrome de Sotos, o trastornos de los cromosomas sexuales como el síndrome de Klinefelter [69, 70]. Es infrecuente que la estatura alta se deba a un exceso de secreción de HC causado por un adenoma hipofisario o por un tumor ectópico productor de HCRH. La estatura alta transitoria se observa en pacientes con pubertad precoz verdadera y pubertad pseudo precoz. Cuando se dejan sin tratar, estos pacientes presentan una talla final por debajo de su talla de referencia, en ocasiones incluso una talla por debajo del percentil 3.

Las niñas son referidas más frecuentemente que los niños para evaluar una estatura alta familiar o idiopática. Siendo ya altas les gustaría conocer cuál será su talla en la edad adulta. De este modo, las predicciones de la talla adulta desempeñan un papel importante en el tratamiento de la estatura alta. Cada vez que las predicciones de la talla excedan una talla determinada, habitualmente 3 DE por encima de la media de la población, los pacientes, los padres y los médicos podrían considerar el tratamiento de la estatura alta.

Se dispone de varios métodos para la predicción de la talla. En general, están basados en la evaluación de la edad ósea y algunas variables relacionadas con la talla. Para evaluar la edad ósea, los métodos utilizados más corrientemente son el Atlas de Greulich-Pyle [71] y el método de Tanner-Whitehouse de determinación de la edad ósea [72]. Las tablas de predicción de la talla de Bayley y Pinneau [73] y de Roche y Wettenhall [74] remiten al Atlas de Greulich-Pyle y los métodos Mark I o Mark II de Tanner-Whitehouse [72, 75] remiten al método de Tanner-Whitehouse de determinación de la edad ósea. Además de las predicciones de la talla relacionadas con la edad ósea, puede utilizarse la talla de referencia según el método de Tanner [11]. Esta es la talla medioparental +6,5 cm para niños y -6,5 cm para niñas, con un margen de $\pm 8,7$ cm.

La mayoría de los métodos de predicción de la talla derivan de los datos de la talla de niños que crecen en el seno de los percentiles 3 y 97. No se ha efectuado ningún intento especial para incluir a niños con estatura alta o baja. En consecuencia, cuando se aplica a niños con estatura alta, que no han sido tratados, la utilidad de cada uno de los métodos de predicción debe valorarse críticamente. Diferentes autores han evaluado la exactitud de diversos métodos de predicción en niños y niñas con estatura alta no tratados [70, 76] y sus resultados han sido resumidos por Drop y cols. [69]. Existen diferencias importantes entre los 3 métodos. Algunos sobreestiman y otros subestiman la talla final. Con algunos métodos no hay una tendencia uniforme a sobreestimar o subestimar la talla adulta. Mientras que el método de Bayley-Pinneau tiende a sobreestimar la talla adulta en todos los grupos de edad ósea en niños con estatura alta, el método Mark I de Tanner-Whitehouse sobreestima la talla adulta en edades óseas más jóvenes y la subestima en edades óseas más avan-

zadas, presentando de este modo el mejor resultado para el grupo total [69, 70]. El método de Roche-Wainer-Thissen [74] subestima la talla adulta, exceptuando los niños de 13 años. En general, los métodos de predicción de la talla llegan a ser más exactos a medida que crece la edad, fenómeno que no debe sorprendernos. El error más considerable en la predicción de la talla aparece cuando se realiza el método de la talla de referencia. Las niñas altas y los niños altos exceden su talla de referencia en un promedio de 9,36 cm o 13,37 cm, respectivamente [70].

No se dispone de criterios establecidos y en general aceptados sobre el tratamiento de un adolescente con estatura alta. Por el contrario, el tratamiento de la estatura alta conlleva una controversia persistente [77]. Por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse únicamente después de que el paciente y sus padres hayan sido informados minuciosamente acerca de la exactitud del método de predicción de la talla y los resultados y efectos secundarios del tratamiento.

En EE.UU. existe un sesgo de sexo con respecto al tratamiento. El tratamiento de la estatura alta es aceptable en niñas, pero raramente se realiza en varones. Además, el tratamiento de la estatura alta se efectúa infrecuentemente en poblaciones con una talla media más baja, aunque el fenómeno de la estatura alta es el mismo tanto como el del número de niños con una talla por encima del percentil 97 o por encima de 3 DE.

Los criterios de la estatura alta y, por tanto, la indicación para el tratamiento, difieren de un autor a otro y han cambiado con el tiempo. Las tallas adultas pronosticadas y publicadas que se utilizan como indicación para el tratamiento varían entre 175 cm en niñas suizas [78, 79] y 185 cm en niñas alemanas u holandesas [69, 70]. En niños, las tallas comunicadas son tan bajas como 195 cm [80] y tan altas como 205 cm. La mayoría de los trabajos proceden de Europa, Australia o EE.UU.

Para el tratamiento de la estatura alta se utilizan habitualmente dosis elevadas de estrógenos o testosterona. La pauta terapéutica para los varones varía sólo levemente en las diferentes publicaciones. Se administra enantato de testosterona en dosis de 500 mg i.m. cada 2 semanas. El tratamiento continúa hasta una edad ósea de 17 años, momento en el que se alcanza el 99% de la talla adulta, según el modelo de predicción de Bayley-Pinneau. El etinilestradiol y los estrógenos conjugados son la base del tratamiento de las niñas altas. Mientras que la dosis de estrógenos conjugados permanece constante en 0,625 mg/día, las dosis de etinilestradiol se han ido reduciendo de 0,5 a 0,3 mg y, actualmente, a 0,1 mg/día [69, 70]. Los estrógenos se administran de forma continua, sin interrupción. Se añade un gestágeno, por ejemplo, acetato de noretisterona, a una dosis de 10 mg/día, o acetato de medroxiprogesterona a una dosis de 5 mg/día, del día 19 hasta el día 28 de cada ciclo seguido de sangrado menstrual.

El efecto del tratamiento, es decir, la diferencia entre la talla prevista y la talla adulta, varía con la edad al inicio y la duración del tratamiento, el método predictivo de la talla utilizado y la edad en el momento de medir la talla final. Se recomienda

habitualmente un seguimiento más prolongado, de 2 a 3 años después de la terminación del tratamiento, hasta que pueda medirse la talla final 'real'.

Las reducciones medias de la talla varían de 4,8 a 12,7 cm en varones y de 3,6 a 5,3 cm en niñas [69, 70]. Los datos específicos de la edad ósea demuestran que la reducción de la talla depende claramente de la edad ósea al comienzo del tratamiento. En una edad ósea más joven, la talla se reduce notablemente más; se sitúa en 21,3 ó 16,6 cm en el grupo de edad ósea más joven y en 2,8 ó 2,9 cm en el grupo de edad ósea mayor en niños y niñas, respectivamente [70]. Las tallas de la mayoría de estos pacientes se midieron al final del tratamiento, cuando la edad ósea en los varones era de 17 años y en las niñas, 15 años. Cabe prever cierto crecimiento adicional que aumentará probablemente la talla adulta en 1 a 2 cm en niñas y 2 a 3 cm en varones. La reducción de la talla adulta al final del tratamiento es aproximadamente del 50 al 70% de la diferencia entre la talla antes del tratamiento y la talla adulta pronosticada utilizando el método de Bayley-Pinneau de predicción de la talla [70]. Dado que cabe esperar cierto crecimiento adicional, la reducción de la talla adulta representa aproximadamente el 40 al 50% de la ganancia de la talla pronosticada sin tratamiento. Esta reducción de la talla en porcentaje de la ganancia de talla pronosticada es obviamente independiente de la edad ósea en la que se inicia el tratamiento. Puede servir como 'regla empírica' para pacientes y padres con objeto de describir la magnitud de la reducción de la talla que puede ser alcanzada a través del tratamiento. Como se ha indicado, subsistirán considerables variaciones individuales.

Algunos pacientes abandonaron el tratamiento por motivos diversos antes de alcanzar la edad ósea recomendada de 17 años en varones. En un seguimiento a largo plazo pudimos demostrar que la reducción de la talla adulta era similar en estos pacientes cuando se comparaba con los tratados hasta una edad ósea de 17 años. Por esta razón, iniciamos un estudio a corto plazo, de 6 meses, en niños altos, con un seguimiento a largo plazo, y comparamos los resultados con el grupo de tratamiento a largo plazo histórico [81]. Los varones recibieron habitualmente un tratamiento con testosterona en dosis elevadas durante un promedio de 14 meses. Comparamos el resultado del tratamiento en este grupo con los resultados obtenidos en el grupo del estudio de 6 meses. La reducción de la talla fue similar en ambos grupos, con 7,5 y 7,555 cm en cada grupo, respectivamente. Es importante saber que estos resultados no fueron confirmados por otro grupo con un número menor de pacientes [82].

Se reportaron efectos secundarios del tratamiento a corto plazo y algunos a largo plazo, tanto en niños como en niñas. Si bien los efectos secundarios inmediatos son suficientemente conocidos, se sabe menos sobre los efectos secundarios a largo plazo en mujeres y hombres al cabo de 30 a 40 años del tratamiento. Las dosis altas de estrógenos y testosterona suprimen el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, fenóme-

no bien conocido en mujeres usuarias de tratamiento anti-conceptivo. La recuperación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal fue demostrada por varios investigadores [83]. En la mayoría de las pacientes ocurrieron periodos menstruales espontáneos a los 3-6 meses tras la finalización del tratamiento. En hombres, la concentración de espermatozoides y otros parámetros de la eyaculación se situaron en el margen normal o sólo ligeramente por debajo de la normalidad en comparación con un grupo de control formado por hombres con estatura alta no tratados [84] o un grupo de hombres con estatura normal seleccionados aleatoriamente [85].

El embarazo y la paternidad constituyen la prueba 'final' de la recuperación completa del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal suprimido. Esto ha sido documentado, pero con menos frecuencia. En un trabajo reciente realizado en Australia [86, 87], las tasas de embarazos entre 371 mujeres tratadas y 409 mujeres no tratadas fueron del 77,4 y el 76,5%, respectivamente, mientras que las tasas de nacimientos vivos fueron del 66,9% y 65,3%, respectivamente. De las participantes en el estudio se obtuvieron datos adicionales, demostrativos de la mayor probabilidad de que las mujeres tratadas hubiesen intentado, durante 2 o más meses, quedar embarazadas sin éxito, de la mayor probabilidad de que hubiesen consultado a un médico por sus dificultades para quedar embarazadas y, por último, de la mayor probabilidad de que hubiesen tomado fármacos activadores de la fertilidad. Los resultados de este estudio y el número limitado de otros estudios hacen necesario agregar información adicional de mujeres y hombres tratados previamente. En el momento de interpretar los resultados próximos debe tenerse en cuenta el patrón de cambio de parejas, matrimonios y partos.

Algunos pacientes experimentan diferentes efectos secundarios durante el tratamiento. La mayoría de éstos son leves y reportados únicamente por un escaso número de pacientes. Entre los efectos secundarios documentados más frecuentemente destacan el acné en hombres y un incremento del peso considerable en mujeres. Al comienzo del tratamiento puede aparecer un edema periférico tanto en niñas como en varones. Suele desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento y se reinicia al cabo de unas pocas semanas con la misma dosis o una dosis inicialmente menor, que luego se incrementa hasta la dosis recomendada al cabo de unas pocas semanas.

La ganancia de peso en las niñas es de 5 a 10 kg o incluso más durante los 6 primeros meses de tratamiento. Esto constituye un problema, especialmente para aquellas pacientes que presentan ya una tendencia al sobrepeso antes del tratamiento. Conviene saber que la ganancia de peso es considerablemente menor durante los siguientes meses de tratamiento. Es probable que la ganancia de peso total no exceda la ganancia de peso normal durante la pubertad, si bien se concentra al comienzo del tratamiento.

Los aspectos psicosociales de la estatura alta motivan a los pacientes y a sus padres a recabar información y tratamiento. El impacto de la estatura alta sobre los niños o niñas está bas-

tante bien documentado para aquellos pacientes que buscan información o tratamiento de la estatura alta [88]. En un grupo de pacientes no seleccionados existen muy pocos datos, una situación similar a la de pacientes con estatura baja. Afortunadamente, la aceptación de este tratamiento es elevada incluso varios años después de su inicio. De 91 hombres y 202 mujeres, el 91,2% y el 89,6% aceptaron su tratamiento cuando sus edades eran de $21,2 \pm 2,2$ y $20,2 \pm 2,3$ años, respectivamente. Las mujeres y los hombres tratados presentaban una talla de $180,6 \pm 4,1$ ó $197,5 \pm 4,4$ cm. Cuando se les preguntó sobre la talla que les gustaría tener, la respuesta fue de $175,3 \pm 3,8$ cm en niñas y $190,5 \pm 5,9$ cm en niños, lo que corresponde aproximadamente al percentil 75 e indica que la talla real es todavía algo demasiado alta para la mayoría de los pacientes tratados.

Conclusión

El tratamiento de la estatura alta es y seguirá siendo una cuestión polémica. La indicación para el tratamiento, la exactitud de las predicciones de la talla, los efectos del tratamien-

to con respecto a una reducción de la talla adulta o los efectos secundarios a largo plazo son sólo algunas de las numerosas cuestiones objeto de debate. A la lista de las controversias pueden añadirse los problemas éticos relacionados con la manipulación indebida del crecimiento normal y la talla excesiva. Algunos de los problemas, como la función gonadal y la fertilidad, podrían resolverse obteniendo datos de seguimiento a largo plazo en la edad adulta posterior; otros requieren probablemente estudios prospectivos, aleatorizados y controlados cuando la cuestión de la reducción de la talla entre pacientes tratados y pacientes sin tratar requiere una respuesta clara.

En consecuencia, el adolescente alto y sus padres necesitan información completa antes de iniciar el tratamiento. Debe obtenerse un consentimiento informado por escrito del paciente y sus padres. El tratamiento de la estatura alta se realiza por motivos psicosociales y, sólo en raras ocasiones, por motivos médicos. En consecuencia, los pacientes y sus padres deben saber que el tratamiento de la estatura alta puede suspenderse en cualquier momento cuando los pacientes ya no lo desean o experimentan efectos secundarios adversos.

Bibliografía

- 1 Tanner JM, Whitehouse RH: Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-179.
- 2 Hesse V, Jaeger U, Kromeyer K, et al: What body height do our children have today? (The body height and body weight of 0- to 16-year-old children, the Jena studies) (in German). *Pädiatr Grenzgeb* 1990;29:125-127.
- 3 Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al: Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
- 4 Reinken L, van Oost G: Longitudinal physical development of healthy children 0 to 18 years of age. Body length/height, body weight and growth velocity (in German). *Klin Pädiatr* 1992;204:129-133.
- 5 Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 1989;52:1-125.
- 6 Buckler JM: Growth at adolescence; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 179-194.
- 7 Stirling HF, Kelnar CJ: Growth in infancy and childhood; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 159-178.
- 8 Holmes R, Saenger P: Normal fetal growth; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 143-158.
- 9 Roede MJ: The secular trend in The Netherlands. The third nation-wide growth study. *Arztl Jugendkd* 1990;81:330-336.
- 10 Roede MJ, van Wieringen JC: Growth diagrams 1980. Netherlands third nation-wide survey. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1985;63(suppl):1-34.
- 11 Tanner JM: *Growth at Adolescence*, ed 2. Oxford, Blackwell, 1962.
- 12 Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, et al: Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr* 1990;117:886-891.
- 13 Largo RH, Prader A: Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:229-243.
- 14 Largo RH, Prader A: Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:211-228.
- 15 Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P: *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998.
- 16 Buckler JM, Wild J: Longitudinal study of height and weight at adolescence. *Arch Dis Child* 1987;62:1224-1232.
- 17 Rikken B, Wit JM: Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 1992;67:1277-1280.
- 18 Deal C: Is congenital growth hormone deficiency ever transient? *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(suppl 3):355-362.
- 19 Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F: Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979;13:221-224.
- 20 Polychronakos C, Abu-Srair H, Guyda HJ: Transient growth deceleration in normal short children. A potential source of bias in growth studies. *Eur J Pediatr* 1988;147:582-583.
- 21 Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al: Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-88.
- 22 Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, Stoll C: Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet* 1999;42:81-90.
- 23 Myreliid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G: Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002;87:97-103.

- 24 Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G: Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr* 1996;85:1102-1106.
- 25 Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, et al: Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1996;40:412-420.
- 26 Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, et al: Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148:220-227.
- 27 Horton WA, Rottler JL, Rimoin DL, et al: Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978;93:435-438.
- 28 Shurov VA, Kudrin BI, Diakin VM, Vlasova SS: Growth characteristics of children and adolescents with achondroplasia (in Russian). *Pediatr* 1982;11:61-62.
- 29 Horton WA, Hall JG, Scott CI, et al: Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am J Dis Child* 1982;136:316-319.
- 30 Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, et al: Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-165.
- 31 Clayton PE, Cohen P, Tanaka T, et al: Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. On behalf of the Growth Hormone Research Society. *Horm Res* 2000;53(suppl 3):30.
- 32 Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al: Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35.
- 33 Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM: GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:129-135.
- 34 Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG: Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:39-49.
- 35 Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al: Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:134-141.
- 36 Arslanoglu I, Kutlu H, Isguven P, et al: Diagnostic value of pituitary MRI in differentiation of children with normal growth hormone secretion, isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:517-523.
- 37 Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, et al: Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res* 1991;35:104-108.
- 38 Ochi M, Morikawa M, Yoshimoto M, et al: Growth retardation due to idiopathic growth hormone deficiencies: MR findings in 24 patients. *Pediatr Radiol* 1992;22:477-480.
- 39 Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K: Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1995;43:126-128.
- 40 Rikken B, Massa GG, Wit JM: Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Dutch Growth Hormone Working Group. *Horm Res* 1995;43:135-137.
- 41 Kastrup KW, Christiansen JS, Andersen JK, Orskov H: Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104:148-152.
- 42 Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, et al: Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1284-1289.
- 43 Clayton PE, Price DA, Shalet SM: Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Arch Dis Child* 1987;62:222-226.
- 44 Hintz RL: The role of auxologic and growth factor measurements in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Pediatrics* 1998;102:524-526.
- 45 van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al: Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119-1125.
- 46 Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, et al: Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002;147:625-633.
- 47 Stahnke N, Keller E, Landy H: Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:129-138.
- 48 Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, et al: Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1462-1466.
- 49 Carel JC: Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3793-3794.
- 50 Eiholzer U, l'Allemand D: Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000;53:185-192.
- 51 Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, et al: Improving body composition and physical activity in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2003;142:73-78.
- 52 Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, et al: Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-3590.
- 53 Dahlgren J, Wikland KA: Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216-222.
- 54 Fine RN: Growth hormone treatment of children with chronic renal insufficiency, end-stage renal disease and following renal transplantation - update 1997. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:361-370.
- 55 Fine RN, Sullivan EK, Tejani A: The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height. *Pediatr Nephrol* 2000;14:679-681.
- 56 Haffner D, Schaefer F: Does recombinant growth hormone improve adult height in children with chronic renal failure? *Semin Nephrol* 2001;21:490-497.
- 57 Zadik Z, Zung A: Final height after growth hormone therapy in short children: correlation with siblings' height. *Horm Res* 1997;48:274-277.
- 58 Wit JM, Boersma B, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al: Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Dutch Growth Hormone Working Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:365-372.
- 59 Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al: Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148.
- 60 Quigley CA: Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:131-186.
- 61 Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al: Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:45-53.
- 62 Crowe BJ, Rekers-Mombarg LT, Robling K, et al: Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:169-175.
- 63 Busschbach JJ, Rikken B, Grobbee DE, et al: Quality of life in short adults. *Horm Res* 1998;49:32-38.

- 64 Erling A: Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems? *Eur J Endocrinol* 2004;151(suppl 1):S35-S39.
- 65 Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, et al: Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000;136:96-102.
- 66 Noeker M, Haverkamp F: Adjustment in conditions with short stature: a conceptual framework. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1585-1594.
- 67 Sandberg DE, Voss LD: The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:449-463.
- 68 Voss LD: Short normal stature and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:701-711.
- 69 Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19:540-558.
- 70 Bramswig J: Diagnosis and treatment of tall stature. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2004;152:509-516.
- 71 Greulich WW, Pyle SI: *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, ed 2. Stanford, Stanford University Press, 1959.
- 72 Tanner JM, Landt KW, Cameron N, et al: Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 1983;58:767-776.
- 73 Bayley N, Pinneau SR: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-441.
- 74 Roche AF, Wettenhall HN: Stature prediction in short boys. *Aust Paediatr J* 1977;13:261-264.
- 75 Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS: Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for mid-parent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14-26.
- 76 Joss EE, Temperli R, Mullis PE: Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Arch Dis Child* 1992;67:1357-1362.
- 77 Bruinsma FJ, Venn AJ, Patton GC, et al: Concern about tall stature during adolescence and depression in later life. *J Affect Disord* 2006;91:145-152.
- 78 Zachmann M, Ferrandez A, Murset G, Prader A: Estrogen treatment of excessively tall girls. *Helv Paediatr Acta* 1975;30:11-30.
- 79 Zachmann M, Manella B, Eiholzer U, et al: Influence of oestrogen in high and low doses on plasma steroid concentrations in girls with tall stature and Turner syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:368-373.
- 80 Binder G, Grauer ML, Wehner AV, et al: Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997;156:905-910.
- 81 Bramswig JH, von Lengerke HJ, Schmidt H, Schellong G: The results of short-term (6 months) high-dose testosterone treatment on bone age and adult height in boys of excessively tall stature. *Eur J Pediatr* 1988;148:104-106.
- 82 Bettendorf M, Heinrich UE, Schonberg DK, Grulich-Henn J: Short-term, high-dose testosterone treatment fails to reduce adult height in boys with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr* 1997;156:911-915.
- 83 Hanker JP, Schellong G, Schneider HP: The functional state of the hypothalamo-pituitary axis after high-dose oestrogen therapy in excessively tall girls. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;91:19-29.
- 84 Lemcke B, Zentgraf J, Behre HM, et al: Long-term effects on testicular function of high-dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:296-301.
- 85 de Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al: Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child* 1995;73:311-315.
- 86 Pyett P, Rayner J, Venn A, et al: Using hormone treatment to reduce the adult height of tall girls: are women satisfied with the decision in later years? *Soc Sci Med* 2005;61:1629-1639.
- 87 Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al: Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004;364:1513-1518.
- 88 Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB: Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics* 2004;114:744-750.