

Evolución espontánea de la talla baja idiopática. Análisis de un grupo de 42 niños hasta talla final

J.P. López Sigüero, M^a J. Martínez-Aedo, M. Paz Cerezo, A. Martínez Valverde

Resumen. Fundamento: La talla baja idiopática es un problema pediátrico frecuente, de carácter heterogéneo y evolución desconocida hacia la talla final.

Objetivos: El principal es conocer la evolución espontánea de la talla y la influencia de parámetros auxológicos pre y puberales sobre la talla final. El secundario es constituir con este grupo de pacientes un grupo control histórico a comparar con otros en los que se hayan realizado intervenciones terapéuticas.

Pacientes y métodos: Es un estudio prospectivo observacional de los pacientes de sexo masculino, prepuberales que acudieron a consulta por talla baja antes de 1986, hasta talla final, sin haber recibido terapia farmacológica promotora del crecimiento. Estadística descriptiva (medias, desviación estándar e intervalo de confianza de las diferencias). Comparación de medias (t de Student apareado). Análisis multivariante construyendo modelos descriptivo y predictivo de la variable dependiente (talla final). Una *p* inferior a 0,05 fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados: Se analizaron 42 niños con una edad inicial de 10,8 (2,2) años de media. La talla inicial mejoró espontáneamente en $0,37 \pm 0,24$ SDS ($p < 0,05$), pero fue inferior a la diana ($p < 0,05$) en $0,59 \pm 0,26$ SDS. La talla, el pronóstico de talla y la edad iniciales fueron los principales predictores de la talla final en estos niños ($R^2 = 0,58$). La talla final no fue diferente entre los subgrupos de talla baja familiar y la no familiar.

Conclusión: El grupo de niños estudiado alcanza una talla final algo inferior a la diana. La talla inicial fue el mejor predictor de la final. Este grupo puede constituir un control histórico para posibles terapias con fármacos promotores del crecimiento.

An Esp Pediat 1998;48:261-266.

Palabras clave: Crecimiento. Talla baja idiopática. Pubertad.

SPONTANEOUS ADULT HEIGHT IN IDIOPATHIC SHORT STATURE

Abstract. Idiopathic short stature is a common pediatric problem that has a heterogeneous nature and an unknown outcome concerning adult height (AH).

Objective: The main objective of this study was to assess the spontaneous adult height and the influence of several pre and post pubertal predictors over AH. The secondary objective was to create an historical control group to compare these patients with others that had been treated with growth-promoting therapies.

Sección de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil de Málaga.

Correspondencia: Juan Pedro López Sigüero. S. de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Avda. Arroyo de los Angeles s/n. 29011 Málaga.

Recibido: Enero 1997
Aceptado: Octubre 1997

Patients and methods: A prospective observational study was made with prepubertal male patients who consulted for short stature before 1986 until they reached AH. They did not receive any treatment. The data are shown as mean and standard deviation. Student's paired t test was used for comparison of groups. Predictive and descriptive models over final height were performed with multivariate analysis. A "*p*" value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Data of 42 children was analyzed. Mean age was 10.8 (2.2) years. The standard deviation score (SDS) for adult height spontaneously increased in 0.37 ± 0.24 ($p < 0.05$), but it was under target height by 0.59 ± 0.26 ($p = 0.05$). Main predictors of AH were: initial height, prognosis of AH and initial age ($R^2 = 0.58$). Final height was no different between children with familial or non-familial short stature.

Conclusions: This group of children had a mean loss of 4 cms below their target height. These children may be considered as an historical control group to evaluate the treatment with growth-promoting therapies.

Key words: Growth. Idiopathic short stature. Puberty.

Introducción

La talla baja es un motivo frecuente de consulta en pediatría. La mayoría de estos pacientes no presentan ninguna enfermedad y a estos niños se les suele aplicar entonces el diagnóstico de talla baja idiopática (TBI). Por su propia indefinición diagnóstica estos pacientes constituyen un grupo muy heterogéneo.

Dentro del grupo TBI se incluyen otros como son: "Variante normal de estatura corta", "Talla baja familiar", "Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo", "Talla baja constitucional", etc... Normalmente los niños con TBI son diagnosticados de talla baja familiar, retraso constitucional, o bien de una combinación de ambas entidades. Esta asignación diagnóstica parece ser irrelevante con respecto al futuro de la talla, al demostrarse que la talla final en casos de talla baja no familiar es tan sólo 3 ó 4 cm inferior a la familiar⁽¹⁾. Ante esta confusión semántica un grupo de expertos ha llegado a un consenso para evitar que los problemas terminológicos perjudiquen a los pacientes con TBI⁽²⁾.

Los niños con TBI responden bien a las pruebas de estímulo clásicas para hormona del crecimiento (GH)⁽³⁾. Las concentraciones integradas nocturnas de GH son también normales⁽⁴⁾ e incluso superiores a cifras normales (3,2 ng/ml) en un 10% de los pacientes. Este dato, acompañado de la evidencia de una dis-

minución de los niveles de la proteína transportadora de GH (GHBP)⁽⁵⁾ y de mutaciones del receptor de GH⁽⁶⁾, pone de manifiesto que alguno de estos pacientes pueden tener una insensibilidad parcial a la GH⁽⁷⁾. No está demostrado si en otros pacientes hay anomalías postreceptor o insensibilidad al factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).

La mayoría de los estudios de crecimiento hasta talla final se han realizado con niños que tienen una velocidad de crecimiento normal. En nuestro caso, los niños han tenido una velocidad de crecimiento disminuida en el último año, aunque conocemos que la velocidad de crecimiento no es un parámetro muy estable en el tiempo⁽⁸⁾. A este tipo de niños, se les ha indicado, en ocasiones, un tratamiento empírico con GH, sin conocer la evolución espontánea de su talla.

Los objetivos del estudio son: 1. Conocer la evolución espontánea hasta la talla final y la influencia de parámetros auxológicos pre y puberales sobre la misma. 2. Ante una posible intervención terapéutica con hormona de crecimiento en un grupo similar de niños, situar los datos obtenidos como controles históricos. Población de estudio: niños con talla y velocidad de crecimiento disminuidas que han acudido a una consulta de Endocrinología Pediátrica en un hospital terciario y que cumplieron los criterios de inclusión.

Pacientes y metodología

Es un estudio prospectivo observacional de pacientes que acudieron por primera vez, antes del año 1986, a la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga con el diagnóstico de talla baja y que fueron valorados de forma periódica hasta que alcanzaron la talla final. Los pacientes fueron seleccionados durante un período de 5 años (1981-1986). Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Talla inferior o igual a -1,9 SDS.
- 2.- Prepuberales de sexo masculino.
- 3.- Velocidad de crecimiento inferior a 4,5 cm por año con intervalo de medida mínimo de 6 meses, extrapolándola al año.
- 4.- Hormona de Crecimiento superior a 10 ng/ml tras una prueba de estímulo.
- 5.- Peso al nacer > 2.500 g.
- 6.- Ausencia de enfermedad conocida que pudiera condicionar talla baja.
- 7.- No haber recibido ningún fármaco promotor del crecimiento.
- 8.- Función tiroidea normal.

Inicialmente se incluyeron 48 pacientes. El análisis completo, se realizó en 42, ya que 6 pacientes se perdieron durante el seguimiento, la mayoría en la edad del pico de velocidad puberal. El análisis comparativo en ese momento no mostró diferencias con el grupo que finalizó el seguimiento.

El grupo de 42 pacientes se subdividió en dos, de acuerdo con los criterios de consenso en la clasificación de la talla baja idiopática⁽²⁾. Se calculó el rango diana (RD) para cada paciente mediante la fórmula:

$$RD = \text{Talla materna (SDS)} + \text{Talla paterna (SDS)} / \sqrt{2(1+r_p)},$$

donde r_p es el coeficiente de correlación entre las tallas de los padres (se asume que es 0,3).

Posteriormente se calcula el límite inferior de la talla (LIT) que le corresponde al niño según la de sus padres, mediante la fórmula:

$LIT = r_h \times RD - 2\sqrt{1-r_h^2}$, donde r_h es el coeficiente de correlación entre la talla de los hijos y el RD (se asume que es 0,5).

Si la talla del niño se encuentra por debajo del LIT la talla baja idiopática será no familiar (TBINF), y si es superior será familiar (TBIF). En nuestro grupo, 17 de los niños correspondían a TBINF y 24 a TBIF.

Metodología de investigación

Los pacientes seleccionados por los criterios de inclusión fueron revisados, al menos semestralmente con medidas auxológicas habituales: talla (tallímetro Holtain-Stadiometer), peso, estadio puberal (orquidómetro de Prader), hasta la talla final.

A todos los niños se les realizó analítica general (bioquímica, hematimetría y orina), edad ósea (RCC-TW2), hormonas tiroideas y prueba de estímulo (con ejercicio o clonidina) para GH, obteniéndose una respuesta ≥ 10 ng/ μ l en todos los pacientes. Ningún paciente fue propuesto para terapia con GH ante la normalidad de las pruebas de estímulo y ante la escasez de la misma, ya que antes del año 1986 se reservaba exclusivamente para pacientes con deficiencia de GH.

La determinación de GH se realizó con un radioinmunoensayo policlonal (Spectria®).

Aunque también se han estudiado pacientes de sexo femenino, no se presentan en este estudio por su escaso número y por las diferencias en el desarrollo puberal, ya que se ha buscado la mayor homogeneidad posible en la muestra.

Variables consideradas

Edad inicial: (EI) Es aquella en la que la velocidad de crecimiento fue inferior a 4,5 cm/año, expresada en cifras decimales.

Se consideró la **edad de inicio puberal** (EIP), aquella en la que al menos un testículo alcanzó el volumen de 4 cc.

Talla inicial (TI): Aquella que correspondía a la edad inicial.

Talla diana (TD): Se calcula sumando 6,5 cm a la talla media de los padres.

La **talla de inicio puberal** (TIP) es aquella que corresponde a la EIP.

La **talla final** (TF) se definió ante una velocidad de crecimiento nula durante al menos 6 meses, o cuando la velocidad de crecimiento fuera inferior a 1 cm/año, añadiendo la mitad de dicha velocidad a la talla de ese momento.

La **edad ósea inicial** (EO) se realizó siguiendo el método de RCC-TW2 por un sólo observador⁽⁹⁾.

Los **pronósticos de talla adulta** (PTA) se obtuvieron través método TW2-Mark I⁽¹⁰⁾.

La **velocidad de crecimiento** (VC) inicial se midió al menos cada 6 meses.

La **velocidad pico de la pubertad** (VPP) fue la máxima obtenida en un período de 6 meses durante la pubertad.

Tabla I Datos descriptivos principales de la variables cuantitativas

Variables	Nº casos	Media	DS	Rango
Edad inicial (años)	42	10,8	2,2	5,7 a 15,2
Edad inicio puberal (años)	42	13,2	1,2	10,6 a 16,2
Talla inicial (SDS)	42	-2,40	0,4	-4,3 a -1,9
Talla diana (SDS)	41	-1,44	0,65	-3,0 a -0,3
Talla inicio puberal (SDS)	42	-2,74	0,5	-4,2 a -2,0
Talla final (SDS)	42	-2,03	0,7	-3,5 a -0,3
Edad osea/edad inicial	39	0,87	0,15	0,6 a 1,1
Pronóstico de talla final (SDS)	39	-2,03	0,7	-3,8 a -0,9
Velocidad crecimiento (cm/a)	42	3,4	0,6	1,7 a 4,4
Pico máximo (cm/a)	41	9,1	1,4	6,3 a 11,9
Ganancia puberal (cm)	42	23,75	3,8	15,7 a 30,8
Pronóstico de talla-talla final	39	-0,05	0,7	-1,5 a 1,3
Talla final-talla inicial	42	0,39	0,8	-0,8 a 3,3

La **ganancia puberal total** (GTP) es la diferencia en centímetros de talla en el estadio puberal P-II (testes de 4 cc) hasta la talla final.

Metodología estadística

Todos los valores de las variables cuantitativas se expresan como media, desviación estándar y rango. Se ha comprobado el supuesto de normalidad para todas las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de las variables iniciales (talla, pronóstico de talla inicial, talla diana) con la talla final se ha realizado tras conversión de las mismas en variables estandarizadas (Standard deviation score, SDS), siendo $x^{SDS} = x - \text{media} / \text{desviación estándar}$, es decir la diferencia del valor de la variable con respecto a la media de referencia⁽¹¹⁾ (población británica de Tanner) en unidades desviaciones estándar. Para la comparación se usó un test de contraste de medias (t de Student apareado).

Se ha realizado un análisis de regresión múltiple considerando variable dependiente a la talla final y seleccionando el mejor modelo mediante inclusión paso a paso ("stepwise regression"), determinando el valor de los coeficientes beta, su error estándar y su significación estadística por la prueba F de Snedecor.

Diagnóstico de la regresión mediante análisis de los residuales.

Se ha valorado la fiabilidad del modelo, observando la pérdida de predicción en un grupo de validación (50%) escogido al azar, encontrando siempre pérdidas inferiores al 2%.

Resultados

Se han incluido en el estudio 42 pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión fueron evaluados hasta talla final. La edad en el momento de la inclusión fue de 10,8 (2,2) años. La talla diana no se conocía en un paciente y faltaron edades óseas iniciales en tres casos más. Todos los datos descriptivos de las variables cuantitativas se exponen en la tabla I (grupo

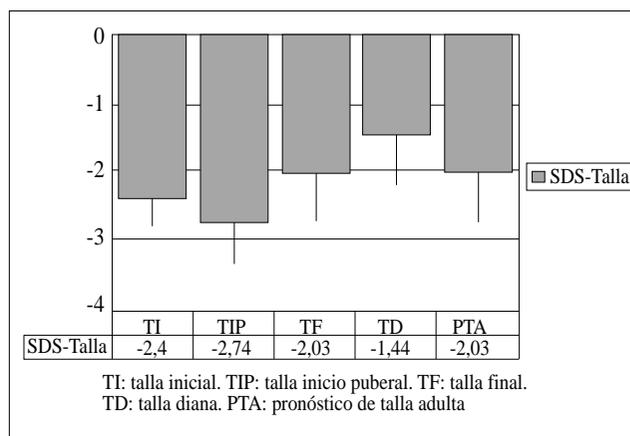


Figura 1. Análisis evolutivo del SDS de la talla.

completo) y en tabla II (subgrupos). La evolución de la talla desde la inicial hasta la final y sus relaciones con la talla diana y el pronóstico de talla inicial la podemos observar en la figura 1.

En el análisis de datos apareados se encontró una diferencia significativa entre la talla final y la inicial ($p < 0,05$) y con la talla diana ($p < 0,05$) y no hubo diferencias con el pronóstico de talla adulta ($p = 0,64$).

En un modelo de regresión múltiple con fines predictivos de la talla final y considerando todas las variables iniciales, se obtuvo un coeficiente R^2 de 0,58, con una $F = 15,6$ y una significación de $p < 0,05$. El modelo incluye a las siguientes variables: Pronóstico de talla inicial, edad al inicio de la inclusión y talla inicial (Tabla III).

En el modelo de regresión que utiliza todos los parámetros, realizado con fines descriptivos, se obtuvo un coeficiente de R^2 de 0,77, F de 29,4 y un resultado significativo de $p < 0,05$. El modelo incluyó a las siguientes variables: Talla inicial, ganancia

Tabla II Diferencias entre las formas familiares y no familiares de la talla baja idiopática (TBI)

Variables	TBI familiar* n= 24	TBI no familiar* n = 17	Significación
Edad inicial (años)	10,25 (2,0)	11,64 (2,2)	**
Edad inicio puberal (años)	13,04 (1,1)	13,55 (1,2)	NS
Talla inicial (SDS)	-2,39 (0,3)	-2,44 (0,6)	NS
Talla diana (SDS)	-1,86 (0,5)	-0,85 (0,4)	**
Talla inicio puberal (SDS)	-2,71 (0,5)	-2,82 (0,5)	NS
Talla final (SDS)	-2,21 (0,7)	-1,80 (0,7)	NS
Edad ósea/edad inicial	0,83 (0,1)	0,94 (0,1)	**
Pronóstico de talla (SDS)	-2,00 (0,6)	-2,21 (0,8)	NS
Velocidad de crecimiento (cm/a)	3,5 (0,5)	3,3 (0,6)	NS
Pico de crecimiento (cm/a)	9,1 (1,5)	9,2 (1,3)	NS
Ganancia puberal total (cm)	23,8 (3,6)	23,75 (4,2)	NS
Ganancia de talla (SDS)	0,17 (0,6)	0,72 (0,9)	**
Pronóstico de talla -talla final	-0,21 (0,7)	0,24 (0,7)	NS

* Las variables se expresan en medias y (desviación estándar).
** $p < 0,05$. NS: no significativo.

Tabla III Análisis de regresión realizada con fines predictivos

Variables	Coef B	Err St B	T	Sig T
L neperiano	-0,57	0,25	-2,2	< 0,05
PTA				
e ^{SDS-TI}	13,43	3,02	4,4	< 0,05
EI	0,14	0,04	3,4	< 0,05
Constante	-4,60	0,68	-6,7	< 0,05

R²: 0,58 F: 15,55 Sign F: <0,05
PTA: Pronóstico de talla adulta. TI: Talla inicial. EI: Edad inicial.

Tabla IV Análisis de regresión realizada con fines descriptivos

Variables	Coef B	Err St B	T	Sig T
e ^{SDS-TI}	18,09	2,38	7,6	< 0,05
GPT	0,11	0,019	5,4	< 0,05
EIP	0,75	0,07	9,5	< 0,05
TIP-TI	0,89	0,22	3,9	< 0,05
Constante	-15,9	1,35	-13,7	< 0,05

R²: 0,77 F: 29,4 Sign F: <0,05. TI: Talla inicial. GPT: Ganancia puberal total. EIP: Edad de inicio puberal. TIP: Talla inicio puberal.

cia puberal total, edad de inicio puberal y diferencia entre la talla de inicio puberal y la talla inicial (Tabla IV).

Discusión

El diagnóstico de TBI se realiza por exclusión. Los parámetros iniciales de nuestros pacientes muestran que la población estudiada por talla baja tiene influencia familiar (baja talla diana) y retraso puberal con leve disminución de la ganancia puberal media. Cuando separamos nuestro grupo en niños con influencia familiar y no familiar no se observan diferencias significativas ni en la talla final ni en la edad de inicio de la pubertad, aunque sí hubo una tendencia en el grupo de talla baja no familiar a tener una talla final mayor y también una edad de inicio puberal más avanzada.

Durante su crecimiento, esta población tiende a mejorar la talla inicial (en 0,37 SDS) aunque no llega a alcanzar su talla diana media, por lo que aún sin considerar el crecimiento se-

cular de nuestra población⁽¹²⁾, estos niños permanecen, en su mayoría, bajo el tercer percentil.

Como respuesta al objetivo planteado hemos encontrado modelos predictivos (con variables iniciales) y descriptivos (con todas las variables) que explican respectivamente casi el 60 y el 77% de la variación de la talla final. El predictor más fuerte en ambos casos ha sido la talla inicial expresada en SDS. Dada la edad de inclusión de los pacientes, que corresponde a la edad media de inicio de tratamiento con GH en pacientes no deficiarios⁽¹³⁾ de similares características, creemos que este grupo de niños puede servir como grupo control histórico del grupo tratado.

Ante la heterogeneidad del grupo y ya que el diagnóstico se realiza por exclusión no podemos extraer conclusiones sobre una patología concreta. No se ha estudiado la insensibilidad parcial a la GH, el estado del receptor, factores de crecimiento periféricos ni tampoco se han realizado estudios de secreción fisio-

lógica de GH. Sin embargo, los datos auxológicos de nuestros pacientes corresponden a consultas habituales sobre talla baja y pensamos que pueden informar a los clínicos sobre el pronóstico y factores que influyen en la talla final de estos niños.

Tampoco se puede extrapolar la información al sexo femenino. Los resultados en estudios similares son parecidos a los de los niños, con la diferencia de que la predicción de talla por el método de Bayley-Pinneau parece ser más segura en el sexo femenino que en el masculino⁽¹⁴⁾.

A principios de los años 90 se comenzaron a publicar series de pacientes con talla baja sin tratar y su seguimiento hasta talla final⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. La mayor parte de los estudios se realizaron en niños con presunto diagnóstico de retraso constitucional. La ganancia de talla en estos estudios fue aproximadamente de 1 DS, aunque la mayoría de los niños no alcanzaron su talla diana.

El buen pronóstico de talla adulta se sigue manteniendo en estudios más recientes y amplios, como el realizado por Ranke⁽²⁰⁾ y cols. en 1995 sobre 236 pacientes. Los pacientes llegan a una talla final en el rango inferior de lo normal, pero sin alcanzar su talla diana. El llamado buen pronóstico de talla expresado por estos autores es relativo. En nuestro estudio la media de la talla final se sitúa aproximadamente 0,60 SDS por debajo de la diana, lo que traducido a medida real suponen 4 cm. Si añadimos los 7-8 cm aproximadamente de tendencia secular⁽¹²⁾, la diferencia con sus padres estaría en 11-12 cm de media.

Es llamativa la escasa influencia de la talla diana en la talla final. En el estudio anterior tan sólo explica el 33% de la variación de la talla final, y en nuestro estudio es una variable que no entra en los modelos predictivo ni descriptivo.

Existe una buena correlación entre el pronóstico de talla y la talla final, pero el pronóstico individual es muy variable. En nuestro caso, a pesar de la escasa diferencia entre los valores medios de la talla final y el pronóstico de talla adulta (0,03 SDS), el rango es tan amplio (de -1,48 a 1,34) que condiciona que el pronóstico de talla no entre en el modelo descriptivo de la talla final.

En el estudio multicéntrico europeo⁽¹⁾ sobre la talla final de un grupo de 229 niños con TBI, se ofrecen las gráficas de crecimiento de estos pacientes, que sin duda ayudarán a evaluar mejor los efectos de medicaciones promotoras del crecimiento sobre esta población. En estas gráficas se observa una mejoría espontánea de la talla con un discreto retraso puberal. No hubo diferencias cuando se separaron los niños en tallas bajas familiares y otros diagnósticos.

Los datos que aporta nuestro estudio son similares a los de otros trabajos de grupos europeos recientemente publicados. Sin embargo, al ser un estudio prospectivo se podrían analizar con mayor precisión las diferentes etapas del crecimiento (pre y puberal) al compararlas con posibles tratamientos promotores del mismo. Aunque, en nuestro estudio también existe un crecimiento espontáneo, éste es mucho menor que el observado en otros estudios a pesar de la coincidencia con ellos en las variables auxológicas iniciales.

Pensamos que es necesario ampliar el estudio al sexo fe-

menino y también, comparar el efecto de la GH hasta talla final en un grupo numeroso de pacientes similares, para demostrar y ponderar su influencia en estos casos. El efecto de la GH en este tipo de pacientes podría ser desfavorable⁽²¹⁾, reduciendo la ganancia de talla durante la pubertad, aunque se precisan estudios prospectivos con asignación aleatoria para demostrar este efecto.

Bibliografía

- 1 ReKers-Mombarg LTM, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JMH, Butenandt O et al of the European Study Group. Spontaneous growth in idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 1996; **75**:175-180.
- 2 Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; **45**(suppl 2):64-66.
- 3 Costin G, Kaufman FR. Growth hormone secretory patterns in children with short stature. *J. Pediatr* 1987; **110**:362-368.
- 4 Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature- A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:1063-1068.
- 5 Carlsson LMS, Attie KM, Compton PG, Vitangcol RV, Merimee TJ, the National Cooperative Growth Study. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:1325-1330.
- 6 Goddard AD, Covello R, Shih-Ming L, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; **333**:1093-1098.
- 7 Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995; **127**:244-250.
- 8 Voss LD, Wilkin TJ, Bailey BJR, Betts PR. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (the Wessex Growth Study). *Arch Dis Child* 1991; **66**:833-837.
- 9 Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height:TW2 Method. New York, Academic Press, 1975.
- 10 Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. *Arch Dis Child* 1983; **58**:767-776.
- 11 Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; **51**:170-179.
- 12 López Siguero JP, Ramos S, Martínez-Aedo M^ªJ, Martínez Valverde A. ¿Estamos ante una talla baja familiar? Relación entre la talla de los padres e hijos en una población andaluza (Málaga). En: VI Congreso Internacional de Auxología. Madrid, 1991.
- 13 López Siguero JP, Martínez-Aedo M^ªJ, Moreno Molina JA. Final height after growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Acta Paediatrica* 1996; **85**(suppl 417):121.
- 14 Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Pediatr* 1991; **150**:708-712.
- 15 Volta C, Ghizzoni L, Buono T, Ferrari F, Virdis R, Bernasconi S. Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay. *Hel Paediatr Acta* 1988; **43**:171-176.
- 16 Bramswig JH, Fasse M, Holthoff M-L, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with un-

- treated short stature and constitutional delay of growth and puberty: Accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr* 1990; **117**:886-891.
- 17 Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child* 1990; **65**:1109-1112.
- 18 LaFranchi S, Hann CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. *Pediatrics* 1991; **87**:82-87.
- 19 Price DA. Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; **45**(suppl 2):59-63.
- 20 Ranke MB, Grauer ML, Kistner K, Blum WF, Wollmann HA. Spontaneous adult height in idiopathic short stature. *Horm Res* 1995; **44**:152-157.
- 21 Kawai M, Momoi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H and Furusho K. Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J. Pediatr* 1997; **130**:205-209.