

# Posibilidades terapéuticas en talla baja idiopática

M.I. Hernández y F. Cassorla

Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

## INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento del uso extendido de las pruebas de estimulación para hormona de crecimiento (GH), durante los años 1970, se ha podido establecer que un porcentaje reducido de los niños con talla baja sufren de deficiencia clásica de GH<sup>1</sup>. Estos estudios han permitido caracterizar a un grupo de niños con talla baja, niveles normales de GH en respuesta a pruebas de estimulación y sin causa aparente de su retraso del crecimiento, a los que se les ha denominado "Talla Baja Idiopática". Esta categoría incluiría a aquellos con talla baja familiar y/o constitucional con otras etiologías no precisadas de retraso del crecimiento<sup>2</sup>. Este término ha sido motivo de gran controversia respecto de si se debe considerar como una patología o una variante de normalidad y de los criterios que deben ser utilizados para establecer este diagnóstico.

## DEFINICIÓN DE TALLA IDIOPÁTICA

Actualmente se aceptan como criterios diagnósticos de talla baja idiopática:

1. Talla  $\geq$  2SDS (SDS) bajo el promedio de las tablas nacionales respectivas, ajustada por edad y sexo.
2. Ausencia de patología o causa subyacente (sin antecedentes de pequeño para edad gestacional (PEG), proporciones corporales normales, ingesta calórica adecuada, exclusión de patología orgánica asociada).
3. Valor máximo de GH sobre 10 ng/mL en pruebas de estimulación.

Algunos autores incluyen dentro de la definición una velocidad de crecimiento insuficiente, predicción de talla baja adulta (respecto de la talla parental) y otros ín-

dices de secreción o sensibilidad a GH, tales como IGF-1 e IGFBP-3<sup>3</sup>.

## IMPACTO PSICOSOCIAL DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Es ampliamente reconocido que la talla baja puede asociarse a problemas psicológicos, sociales y físicos. Los niños con talla baja generalmente son tratados como menores a su edad cronológica, tanto por los adultos, como por sus pares. Por otra parte, pueden tener limitaciones tanto en el deporte, como en los juegos, lo que puede llevar a un deterioro de su autoestima<sup>4</sup>. En el Reino Unido 12% de los niños con talla  $< p3$  está conforme con su talla, comparado con un 47% de aquellos que se encuentran entre  $p10-90$ <sup>5</sup>. Otros estudios en grupos de niños con talla baja que han sido comparados con un grupo control no han corroborado estos hallazgos<sup>6</sup>. Por lo tanto, no existe consenso sobre el impacto psicosocial de la talla baja, que parece depender de factores individuales de cada paciente.

## MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

El manejo actual de la talla baja idiopática incluye el tratamiento no farmacológico y potencialmente el farmacológico. El primero se basa en considerar que la talla baja no corresponde a un cuadro patológico, sino que a una variante normal, por lo que no requeriría intervención farmacológica. Estos pacientes pueden requerir solamente manejo psicológico de aceptación de su condición, alternativa que no siempre es aceptada por los padres, ni por el propio paciente. Sin embargo, el manejo inicial debe incluir apoyo psicológico y puede tener buenos resultados en algunos pacientes con talla baja. El tratamiento farmacológico incluye agentes

**Correspondencia:** M. Isabel Hernández  
Instituto de Investigaciones Materno Infantil.  
Universidad de Chile, Santa Rosa 1234, Santiago, Chile.

TABLA 1. **Alternativas terapéuticas en Talla Baja Idiopática**

- a) No Farmacológicas  
Manejo psicológico de aceptación y mejora de autoestima.
- b) Farmacológicas  
Agentes que aceleran el crecimiento: Hormona de Crecimiento.  
Agentes que retrasan la maduración esquelética:
  - Análogos de GnRH
  - Inhibidores de la aromataasa P-450
- Agentes que aceleran la velocidad de crecimiento y retrasan la maduración esquelética:
  - Combinación de GH + GnRH

TABLA 2. **Diagnóstico diferencial en Talla Baja Idiopática**

- a) Variantes normales:
  - Talla baja familiar
  - Retraso constitucional
- b) Displasias Esqueléticas (Hipocondroplasia, Discondrostitosis de Leri-Weill, etc)
- c) Síndromes genéticos (Noonan, Turner, etc)
- d) Alteraciones en el eje somatotrófico
  - Mutaciones puntuales GH
  - Mutaciones del Receptor de GH
  - Alteraciones post receptor de GH
    - Mutaciones de STAT5
  - Deleción parcial del gen de IGF-1
  - Mutaciones del receptor de IGF-1
  - Mutaciones del receptor de Ghrelina
- e) Patología orgánica subyacente no diagnosticada (enfermedad celiaca, acidosis tubular renal, etc.)
- f) Idiopática

que modifican directamente el crecimiento como la GH, o que actúan indirectamente modificando el *tempo* de la pubertad y por lo tanto del cierre epifisiario (tabla 1).

La historia natural del niño con talla baja idiopática debe ser considerada en la toma de decisiones respecto del tratamiento. En primer lugar, existe gran heterogeneidad respecto de la velocidad de crecimiento y de la talla final de estos niños, ya que probablemente existe una variedad de entidades clínicas que se agrupan bajo este diagnóstico pero que recientemente están siendo reconocidas, tales como alteraciones post receptor de GH, bioactividad de GH e IGF-1 o mutaciones en el receptor de IGF-1, que pueden ser sutiles y difíciles de diagnosticar. Además, estos pacientes pueden manifestar formas leves de displasias esqueléticas, como la hipocondroplasia o los síndromes de Noonan o Leri-Weill, que ahora pueden ser diagnosticados en forma molecular<sup>3,7,8,9</sup>. Recientemente se han descrito mutaciones en el receptor de Ghrelina que ahora se añaden a la lista de etiologías establecidas para pacientes con talla baja "idiopática", que ahora pueden ser iden-

tificables mediante técnicas de biología molecular<sup>10</sup> (tabla 2).

En general, la mayoría de los pacientes con talla baja idiopática no alcanzan su talla media parental. Buchlis et al describen que sólo un 15% de los varones no tratados alcanza su talla media parental<sup>11</sup>, Albanese y cols. indican que sólo un 15% alcanza su talla parental y sólo un 2% alcanzaría el promedio de talla adulta ajustado por sexo<sup>12</sup>. La talla adulta se encuentra generalmente entre -1,0 y -2,7 SDS bajo el promedio en la mayoría de las series de pacientes con talla baja idiopática. Se debe tener en consideración que las estimaciones de talla final basadas en edad ósea no siempre permiten pronosticar la talla adulta con precisión. El método de Bayley-Pinneau, comúnmente utilizado, tiende a sobreestimar en alrededor de 3 cm la talla adulta en varones<sup>13</sup>. Por lo tanto, se debe ejercer cautela en el pronóstico de talla final como criterio único de tratamiento para niños con talla baja idiopática.

La decisión de tratamiento farmacológico debe ser basada en varios factores, entre los que se incluyen la magnitud del compromiso de talla, la predicción de talla adulta, el retraso de la maduración esquelética y el impacto psicológico que conlleva el compromiso de talla para cada paciente específico y su familia. Este tratamiento debe ser individualizado, ya que pacientes con similares características no siempre requieren el mismo tratamiento.

### Hormona de crecimiento

En el período previo al año 1985, cuando la única GH disponible era de origen pituitario, muy pocos niños con talla baja y secreción normal de GH recibían tratamiento con GH. Con el advenimiento de la GH producida por ingeniería genética este cuadro cambió, y actualmente aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben GH en USA corresponden a niños con talla baja idiopática<sup>14</sup>.

En el año 2003 la FDA (Food and Drug Administration en USA) aprobó el tratamiento con GH recombinante para niños con talla baja idiopática cuya talla fuera menor a -2,25 SDs bajo el promedio, asociado a una velocidad de crecimiento que no permitiera lograr una talla adulta normal y sin otras causas reconocibles de talla baja. La dosis aprobada es de 0,37 mg/kg/semana. Pese a esta aprobación, existe controversia entre los endocrinólogos infantiles sobre las recomendaciones de uso de GH en niños con talla baja idiopática. Sin embargo, un 94% de los endocrinólogos pediatras han recomendado el uso de GH en este grupo de niños, según un informe de Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, del año 1996<sup>15</sup>.

La mayoría de las publicaciones sobre el uso de GH en niños con talla baja idiopática no tienen grupo control; en un meta-análisis que incluyó 10 estudios con-

TABLA 3. Algunos estudios en que se utilizó hormona de crecimiento para talla baja idiopática

Estudios con grupo Control					
Autor/año	N° pacientes		Dosis	Período de tratamiento	Delta ganancia de talla (SDs) en pacientes tratados
	GH	Control	Mg/kg/sem		
Buchlis/1998 <sup>11</sup>	36	58	0,3	3,5 -4,5 años	1,4
McCaughey/1998 <sup>32</sup>	10	28	0,4	6,2	1,28
Hintz /1999 <sup>16</sup>	80		0,3	2-10 años	1,3
Werber/2004 <sup>17</sup>	22	11	0,22	4,4 años	0,51
Wit/2005 <sup>18</sup>				2 años	50 pacientes
	17		0,37 - 0,37		1,85
	16		0,24- 0,37		1,52
	17		0,24-0,24		1,55

trolados (434 pacientes) y 28 no controlados (655 pacientes) se evidenció una ganancia promedio en la talla adulta entre 2,3 y 8,7 cm en los niños que recibieron GH. Los estudios con grupo control de este meta-análisis evidenciaron un aumento en la velocidad de crecimiento de 2,86 cm/por año de tratamiento, con dosis de GH entre 0,17 y 0,4 mg/kg/semana, lo que fue significativamente superior al grupo de pacientes no tratados<sup>16</sup>. En el año 1998 Buchlis et al, describen resultados en 94 niños con talla baja idiopática. El grupo tratado con GH a una dosis de 0,3 mg/kg/semana alcanzó una talla adulta significativamente mayor al grupo no tratado (-1,5 SDS vs -2,1 SDS  $P < 0,01$ ), con un 42% del grupo tratado alcanzando la talla parental vs 15% del grupo no tratado<sup>11</sup>. En el año 1999, Hintz et al, evalúan 80 niños tratados con GH a una dosis de 0,3 mg/kg/semana, evidenciando una ganancia promedio en la talla adulta de 9,2 cm en los niños y 5,7 cm en las niñas, comparado con grupos históricos no tratados<sup>17</sup>.

El primer estudio doble ciego, placebo-control, publicado por Werber et al, entre los que nos contamos nosotros, demostró que el tratamiento con GH a una dosis de 0,22 mg/kg/día administrados 3 veces por semana durante un período de 4,4 años en niños peripuberales, indujo un aumento significativo en la velocidad de crecimiento en el grupo tratado vs el no tratado en los dos primeros años de terapia y una diferencia de 3,7 cm en la talla final respecto del grupo control. En este estudio no se evidenció avance de la edad ósea, ni reacciones adversas significativas y se documentaron algunos factores asociados a mejor respuesta, tales como talla basal menor en relación a la talla parental, niveles bajos de IGF-1, importante retraso en la edad ósea y menor velocidad de crecimiento<sup>18</sup>. Cabe mencionar que la dosis de GH utilizada en este estudio fue algo baja, por lo que este factor puede haber limitado la ganancia de talla que se documentó.

Las dosis de GH utilizadas en las distintas series varían entre 0,17 y 0,7 mg/kg/semana, lo que podría in-

fluenciar la velocidad de crecimiento y la talla final obtenida. Wit et al, evaluaron el efecto de la dosis de GH en la talla final en 50 pacientes con talla baja idiopática, demostrando que a dosis de 0,37 mg/kg/semana un 94% de los pacientes lograron talla final dentro del rango esperado para esa población<sup>19</sup>. Obviamente a mayor dosis de GH, mayor será el costo de un tratamiento prolongado en niños con retraso del crecimiento. La tabla 3 muestra algunas series de pacientes tratados con GH que han sido publicadas.

Kemp et al, en un estudio de eficacia y seguridad del tratamiento con GH documentan en 8018 pacientes con diagnóstico de talla baja idiopática un aumento significativo en la talla final con una incidencia de efectos colaterales semejante a lo descrito para pacientes deficientes de GH. Similares resultados fueron presentados por Quigley et al<sup>20-22</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento con GH en niños con talla baja idiopática podría constituir una alternativa razonable para un grupo de estos pacientes. La mayoría de estos pacientes parecen beneficiarse en su velocidad de crecimiento y su talla final, sin manifestar efectos colaterales negativos. Sin embargo, se debe mencionar que la magnitud de la ganancia de talla puede ser algo pobre en algunos casos, por lo que se debe intentar seleccionar a aquellos pacientes que tendrían mejor respuesta al tratamiento con GH de acuerdo a lo descrito previamente.

### Análogos de GnRH

El objetivo del tratamiento con análogos de GnRH en niños con talla baja idiopática es prolongar el crecimiento mediante el retraso del desarrollo puberal, y por ende del cierre epifisiario. Los estudios iniciales publicados en los años 1990 evidenciaron incremento en la talla adulta entre 0,5 y 3,3 cm, pero estos estudios no tenían población control. Yanovsky et al, entre los que nos contamos nosotros, evaluamos 50 adolescentes con talla baja idiopática y desarrollo puberal normal, 26 de

los cuales fueron asignados a recibir tratamiento con análogos de GnRH durante 3,5 años, lo que produjo un incremento de 0,6 SDS en su talla final. El principal efecto adverso encontrado fue la disminución en la densidad mineral ósea, aunque no se estudió el impacto psicológico de retrasar la pubertad por un período prolongado en niños y niñas con desarrollo puberal a una edad normal<sup>23</sup>.

Estudios recientes que han combinado análogos de GnRH con GH han documentado ganancias de talla entre -0,5 y 10 cm, pero ninguno de ellos tiene grupo control. Un estudio nuestro, con grupo control, que combina este tratamiento en pacientes con deficiencia de GH demostró una importante mejoría en la talla final comparado con el tratamiento sólo con GH<sup>24</sup>. El tratamiento combinado en nuestros pacientes no afectó su mineralización ósea<sup>25</sup>. Kamp y cols en un estudio randomizado, controlado de 3 años de tratamiento con análogos de GnRH más GH en niños con talla baja idiopática, concluyen que el tratamiento con análogos es efectivo en retardar el avance en la maduración esquelética, mientras que GH preserva la velocidad de crecimiento, lo que permitió una ganancia promedio en la talla adulta de 8 cm en niñas y 14 cm en varones. No se informa acerca del impacto en masa ósea del tratamiento combinado en este grupo<sup>25</sup>. Se debe mencionar que el tratamiento combinado de GH con análogos de GnRH es de muy alto costo, por lo que se debe reservar para pacientes muy seleccionados.

### Inhibidores de la aromatasas

Es ampliamente reconocido que la inhibición de la síntesis de estrógenos retrasa la maduración ósea. Por este motivo, los inhibidores de la aromatasas P-450 podrían permitir aumentar la ganancia de talla por este mecanismo. Dunkel et al, han utilizado Letrozole, un potente inhibidor de la aromatasas, asociado a Testosterona en varones con retardo constitucional. El seguimiento por 24 meses evidenció en estos pacientes un incremento promedio en la talla de 5,9 cm, con un avance de la edad ósea de 0,7 años por año de incremento en la edad cronológica, sin documentarse evidencia de alteraciones en la mineralización ósea<sup>27,28</sup>. Hasta el momento no existen datos más allá de los 24 meses de seguimiento que permitan evaluar la seguridad y eficacia de este tratamiento. Tampoco hay información sobre el uso de estos fármacos en niñas. Teóricamente dicho tratamiento podría afectar el metabolismo glucídico, lipídico y óseo, así como la función cardiovascular si se mantiene por un tiempo prolongado<sup>29-31</sup>.

### PERSPECTIVAS FUTURAS

Los avances en el diagnóstico de las diferentes patologías que conforman el síndrome de talla baja idiopática

permitirá diagnosticar con mayor precisión a algunos de estos pacientes, debido a la disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico molecular. De este modo, se podrá ir clasificando mejor a los pacientes con talla baja idiopática y las series publicadas se podrán ir depurando de pacientes con otros diagnósticos. Esto permitirá establecer con mayor precisión el posible beneficio de fármacos como la GH en pacientes con talla baja idiopática "verdadera". Por otra parte el reconocimiento de pacientes con insensibilidad a GH debido a alteraciones post receptor, sumado al advenimiento de fármacos tales como IGF-1 asociado a IGFBP-3 permitirá plantear nuevas alternativas terapéuticas con mayor justificación fisiológica para algunos de estos pacientes.

### CONCLUSIÓN

El manejo del paciente con talla baja idiopática plantea un desafío diagnóstico para el endocrinólogo. Los recientes avances para determinar en forma más precisa la etiología de la talla baja, permitirán clasificar mejor a un grupo de pacientes que no tienen talla baja "idiopática", sino otra causa de su retardo del crecimiento. Ello redundará en un tratamiento realmente dirigido a la verdadera causa de la talla baja para algunos de estos pacientes. Los avances que se han observado en este campo permiten abrigar esperanzas de lograr un diagnóstico más preciso y un tratamiento con mejor justificación etiológica en una proporción creciente de pacientes catalogados hasta ahora como portadores de una talla baja "idiopática".

El tratamiento con GH se podrá entonces reservar para pacientes con talla baja idiopática "verdadera" y constituir una alternativa razonable para un grupo de estos pacientes. Como se mencionó previamente, los pacientes que son candidatos a dicho tratamiento deben ser seleccionados cuidadosamente y algunos casos extremos requerirán tratamiento de GH combinado con análogos de GnRH. El advenimiento de otras herramientas terapéuticas, tales como los inhibidores de la aromatasas podría tener utilidad en los maduradores óseos rápidos, aunque queda por determinar si la inducción de hipostrogenismo durante un período prolongado durante la adolescencia en varones podría inducir efectos negativos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125:29-35.
2. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45:64-6.
3. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic Short Stature. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:565-80.

4. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2002;140:507-15.
5. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. LD Are short normal children at a disadvantage? The Wessex growth study. *BMJ.* 1997;314:97-100.
6. Ulph F, Betts P, Mulligan J, Stratford RJ. Personality functioning: the influence of stature. *Arch Dis Child.* 2004;89:17-21.
7. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial Growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr.* 1997;131:S51-5.
8. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4079-83.
9. Sjoberg M, Salazar T, Espinosa C, Dagnino A, Avila A, Eggers M, Cassorla F, Carvallo P, Mericq MV. Study of GH sensitivity in Chilean patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4375-81.
10. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S, Nivot S, Vie-Luton MP, Grouselle D, de Kerdanet M, Kadiri A, Epelbaum J, Le Bouc Y, Amselem S. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest.* 2006;116:760-8.
11. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone treated vs untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1075-79.
12. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr.* 1995;126:545-50.
13. Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. 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;117:886-91.
14. Guyda HJ. Use of growth hormone in children with short stature and normal growth hormone release: a growing problem. *Trends in Endocrinol Metab.* 1994;5:334-40.
15. Cuttler L, Silvers JB, Singh J, Marrero U, Finkelstein B, Tannin G, Neuhauser D. Short stature and growth hormone therapy. A national study of physician recommendation patterns. *JAMA.* 1996;276:531-7.
16. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. *Arc Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:230-40.
17. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med.* 1999;340:502-7.
18. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. 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;89:3140-8.
19. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
20. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5247-53.
21. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB Jr. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5188-96.
22. Cuttler L. Editorial: Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5502-4.
23. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB Jr. Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med.* 2003;348:908-17.
24. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):569-73.
25. Mericq V, Gajardo H, Eggers M, Avila A, Cassorla F. Effects of treatment with GH alone or in combination with LHRH analog on bone mineral density in pubertal GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:84-9.
26. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Frolich M, Oostdijk W, Wit JM. A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2969-75.
27. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the P450 aromatase inhibitor Letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3785-93.
28. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6396-402.
29. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689-98.
30. Herrmann BL, Janssen OE, Hahn S, Broecker-Preuss M, Mann K. Effects of estrogen replacement therapy on bone and glucose metabolism in a male with congenital aromatase deficiency. *Horm Metab Res.* 2005;37:178-83.
31. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, Clyne CD, Davis S, Simpson ER, Carani C. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:61-70.
32. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet.* 1998; 28;351:940-4.