

BAIXA ESTATURA: INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E DETECÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

SHORT STATURE: INVESTIGATION AND DETECTION OF GROWTH-HORMONE-DEFICIENCY

Leila Pedroso de Paula*, Vanessa Zen*, Rafael B. Moraes*, Carolina Moser*, Catherine Z. Fernandes*, Neusa Riera*, Artur Boschi* e Mauro Antonio Czepielewski*

RESUMO

Este artigo discute as definições de baixa estatura e descreve características clínicas e laboratoriais de suas principais causas, enfatizando principalmente o diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento através da medida de IGF-1 e da interpretação de testes de estímulo do GH. Sugere um fluxograma diagnóstico a ser utilizado na avaliação de crianças com baixa estatura.

Unitermos: Baixa estatura, Deficiência de GH, IGF-1, Estímulo do GH com Clonidina, Hipopituitarismo

ABSTRACT

This paper discuss the definition of short stature and describes clinical and biochemical characteristics of the most important associated disturbances, specially the growth hormone deficiency. For this diagnosis, we emphasize the application the IGF-1 measure and the GH-clonidine stimulation test. In conclusion, we suggest a standard protocol evaluation for use in the routine evaluation of the children with short stature.

Keywords: Short stature, Growth hormone deficiency, IGF-1, GH-clonidine stimulation test, Hypopituitarism

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS

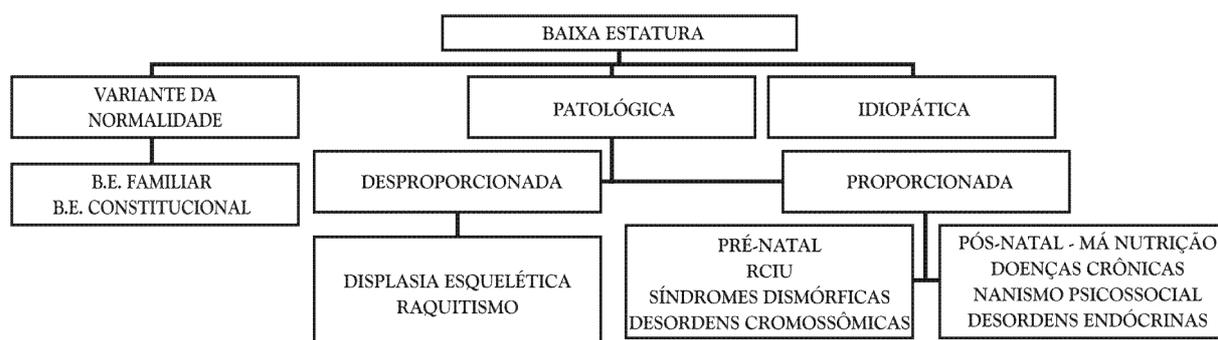
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Mauro Czepielewski, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350 Prédio 14, CEP 90003-035, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: maurocze@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Considera-se como portador de baixa estatura (BE) ou o déficit de crescimento do paciente cuja altura, comparada com curvas padrão de crescimento, se localiza abaixo do 3º percentil, ou abaixo de 2 desvios padrões para a média de sua idade cronológica, ou sua velocidade de crescimento (VC) se apresenta abaixo do percentil 25, quando acompanhada por pelo menos 6 meses (1) (2). Como podemos observar na Figura 1, diversas são as causas da BE, e as desordens endócrinas representam apenas uma parcela delas. Assim, sempre que avaliamos um paciente com BE necessitamos estar atentos para um diagnóstico correto, especialmente de suas causas tratáveis, que incluem diversos distúrbios, entre eles a deficiência de hormônio do

crescimento (DefGH). No que se refere a DefGH, conforme descrito em consenso relativo às indicações de uso do GH publicado em Maio de 2002 (3), está comprovado que crianças com este diagnóstico tem um ganho médio de 9,7 cm na altura final após o tratamento por um período de 4,5 a 8 anos, porém com um custo elevado, ao redor de 28.000 reais por 1 cm ganho. Assim, dentre as diversas causas tratáveis de BE, a DefGH representa uma situação de bom prognóstico quanto à altura final, associada porém a um potencial alto custo relacionado tanto à sua investigação quanto ao tratamento a ser empregado (3) (4) (5) (6).

Devido a estes fatos, antes de investigar as endocrinopatias, e em particular a DefGH, é obrigatório que se descartem causas mais comuns de BE.



Adaptado da referência. 2

Figura 1. Diagnóstico Diferencial da Baixa Estatura.

CAUSAS

A partir do diagrama apresentado na Figura 1, podemos agrupar as diversas causas de BE em quatro grandes grupos:

Variantes da Normalidade

Este é o grupo mais freqüente. Entretanto, classificar uma criança como portadora de BE que expressa a variação da normalidade exige a exclusão dos diversos distúrbios potencialmente associados (1) (2). Neste grupo se incluem duas situações, quais sejam:

BE Constitucional- É um diagnóstico de exclusão. Os pacientes apresentam estatura abaixo do 3o percentil, peso e altura ao nascer normais, atraso de idade óssea (IO), altura abaixo do canal de crescimento da altura alvo, possível atraso de desenvolvimento puberal e resposta farmacológica normal do GH aos testes de estímulo.

BE Familiar - Os pacientes apresentam peso e altura ao nascer normais, canal de crescimento compatível com altura alvo, sem atraso de idade óssea e velocidade de crescimento normal.

Causas Patológicas Não Endócrinas

Relacionam-se a um grupo heterogêneo de patologias que podem ter como única manifestação a BE. Estas têm em comum VC anormal e atraso da idade óssea (com exceção das displasias ósseas e a maioria das síndromes genéticas), cujas principais características são as seguintes

- Displasias esqueléticas – se caracterizam por BE com desproporções segmentares e anormalidades na forma e tamanho dos membros, tronco, coluna vertebral e crânio, constituindo-se em diversos distúrbios cada um deles com peculiaridades que reunidas definem diversas anomalias ósseas (exemplos: acondroplasia, discondroplasia, displasia de McKusick, etc)
- Anormalidades cromossômicas- são desordens genéticas que reúnem uma série de alterações

clínicas típicas decorrentes de alterações cromossômicas, entre as quais salientamos as síndromes de Turner, Down, cromossoma 15 em anel, entre outras. Em todas estas síndromes, a BE é um distúrbio marcante, motivando inclusive, freqüentemente, a busca pelo atendimento médico.

- Má nutrição- infelizmente ainda é uma causa muito freqüente de BE, especialmente em nosso meio. Além das características clínicas, familiares e sociais que determinam o diagnóstico, ocorrem alterações hormonais caracterizadas por níveis elevados de GH e reduzidos de IGF-1. Ao avaliarmos os pacientes e analisarmos sua variáveis antropométricas, verificaremos que a idade-peso será menor do que idade-altura, ou seja a criança apresenta em geral uma perda de peso que é maior do que o déficit de crescimento, em relação à curva normal.
- Doenças Crônicas - doenças crônicas envolvendo diversos órgãos e sistemas podem provocar BE. Entre elas salientamos as doenças gastrintestinais (em crianças com BE e baixo peso, IGF1 baixo: considerar doença celíaca), renais, pulmonares (asma e uso de corticóide), cardíacas, hematológicas e hepáticas.
- Nanismo Psicossocial- quadros graves de deprivação afetiva, freqüentemente envolvendo o afastamento dos pais, podem provocar distúrbios de crescimento que se associam também a má nutrição. Neste pacientes a secreção do GH pode estar diminuída, normal ou até mesmo aumentada e o IGF1 diminuído.
- Retardo do Crescimento Intra-Uterino (RCIU)- pode estar associado a síndromes genéticas, infecções intra-uterinas ou uso de drogas ou fármacos durante gestação, incluindo o álcool. Em geral os pacientes não apresentam atraso de idade óssea e nem atraso puberal e sua VC é normal. Em aproximadamente 70% dos casos ocorre recuperação estatural até os 2 anos de idade (“catch up growth”) (1)(2)

Causas Endócrinas

Comparativamente às causas anteriores encontram-se entre as menos prevalentes, embora muito importantes pelas suas possibilidades terapêuticas. Entre estas causas se inclui diabetes melito, hipotireoidismo, excesso de glicocorticóides, deficiência de GH, resistência ao GH e desordens do metabolismo do cálcio e da Vitamina D.

Baixa Estatura Idiopática

Esta situação deve ser diagnosticada somente após a exclusão das diversas alterações anteriormente descritas. Caracteriza-se por estatura abaixo do percentil 3, estatura ao nascer normal, proporções corporais normais e maturação sexual adequada. Sem evidência de má-nutrição, desordem psicossocial, doença crônica ou endocrinopatia. Apresenta VC normal ou baixa, IO normal ou atrasada, mas idade cronológica maior ou igual a idade óssea que é maior que a idade-altura (1) (2).

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Conforme o Consenso (4) publicado em 2000 pela "Growth Hormone Research Society", a avaliação de criança com BE deve consistir de:

Avaliação Clínica

Anamnese e exame físico completos, com medida adequada da estatura da criança e dos pais, incluindo avaliação do estágio puberal e dos segmentos corporais. Deve-se investigar, na anamnese e exame físico, indícios que possam sugerir os diversos diagnósticos, incluindo a DefGH.

Para a DefGH são importantes os seguintes achados:

- No neonato presença de hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis ou parto traumático.
- Irradiação craniana, traumatismo ou infecções do SNC.
- Consangüinidade e/ou um membro da família afetado
- Anormalidades da linha média craniofacial.
- BE severa, com mais de 3 desvios padrões (DP) abaixo da média para idade ou estatura com mais de 1,5 DP abaixo do percentil da altura alvo.
- Estatura com mais de 2 DP abaixo da média e velocidade de crescimento (VC) em 1 ano abaixo da média em pelo menos 1 DP, ou diminuição de 0,5 DP da altura em 1 ano em crianças maiores de 2 anos.
- Na ausência de BE, uma VC pelo menos 2 DP abaixo da média em 1 ano ou 1,5 DP sustentados em 2 anos.

Exames de triagem de doença crônica

Após a avaliação clínica detalhada, uma série de exames gerais devem fazer parte da abordagem inicial da

BE, conforme está representado na Tabela 2, que descreve também as doenças que podem ser reconhecidas através de cada um dos exames solicitados.

Tabela 2. Exames Recomendados na Avaliação Inicial de Crianças com BE e as Doenças Possivelmente Diagnosticáveis

Exame	Doença
Hemograma	Anemia e outras doenças crônicas
TSH, T4 livre	Hipotireoidismo
Cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina	Raquitismo, Má-absorção Outras doenças ósseas
TGO e TGP	Hepatopatia
Creatinina, exame comum de urina	Nefropatia
Bicarbonato, pH urinário	Acidose tubular renal
Velocidade de hemossedimentação	Doenças inflamatórias
Exame Parasitológico de Fezes	Verminose
Esteatócrito fecal	Doença celíaca
(anticorpos anti-gliadina, anti-endomísio)	
Outros exames específicos	Conforme suspeita clínica

* Adaptado da Referência 1.

Avaliação Radiológica

O Raio-X de mão e punho esquerdo para determinação da idade óssea deve ser interpretado através de métodos como o de Grewlich-Pyle e o de Tanner-Whitehouse. Trata-se de variável que define uma série de aspectos relativos a BE, sendo imprescindível para o estabelecimento do diagnóstico de qualquer paciente. O estudo dos ossos da mão e do punho é útil também para demonstração de displasias ósseas, na avaliação da síndrome de Turner e em diversas síndromes genéticas, muitas vezes confirmando o seu diagnóstico (1) (4) (7).

Avaliação Hormonal

A avaliação hormonal de pacientes com BE deve sempre incluir T4-RIE e TSH, no sentido de excluir o hipotireoidismo. Nos casos em que se observa TSH elevado com T4 normal ou reduzido, deve-se confirmar a etiologia do hipotireoidismo através da titulação dos anticorpos anti-TPO (antitireoperoxidase) que estabelecerão o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, sua causa mais freqüente. Nos pacientes em que se observa T4-RIE reduzido com TSH normal, estabelecemos o diagnóstico do hipotireoidismo central, cuja etiologia deve ser também determinada, estando usualmente associada a outras deficiências hormonais, incluindo a DefGH (1) (2).

No sentido de confirmar a suspeita clínica de DefGH, várias abordagens têm sido utilizadas, estando as mais comuns apresentadas na Tabela 3. Nesta Tabela

sumarizamos os aspectos mais importantes acerca das metodologias disponíveis para avaliação do eixo GH-IGF-1, assim como também seus “prós” e os “contras”. Uma vez que todos os métodos possuem falsos-positivos, é importante que se defina com exatidão quais as crianças necessitam avaliação da suficiência de GH, tendo como base a análise prévia dos critérios auxológicos relatados acima, e somente após exclusão de doenças crônicas e síndromes genéticas.

Tabela 3. Métodos Diagnósticos Utilizados na Avaliação do Eixo GH - IGF -1 e seus “Prós” e “Contras”

MÉTODO DIAGNÓSTICO	“Prós”	“Contras”
GH basal	Não reflete a suficiência de GH secreção pulsátil
IGF-1 e IGFBP-3	<p>Possuem níveis mais estáveis do que o GH, tornando a coleta mais fácil</p> <p>Têm maior reprodutibilidade</p> <p>Existem tabelas padronizadas de níveis normais para cada faixa etária em ambos os sexos</p>	<p>Variam conforme:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade, idade óssea, Estágio puberal, sexo Estado nutricional Doenças orgânicas crônicas <p>Não evidencia "o nível" do defeito do eixo</p> <p>Não existe preparação de referência aceitável</p>
Concentração integrada GH em 12 ou 24 horas (amostras de sangue de 20/20' por 12/24 hs)	<p>Sensibilidade e especificidade de semelhantes aos testes de GH</p> <p>Pesquisas científicas ou utilizado quando existe discrepância entre os testes de estímulo de GH e o IGF-1</p>	<p>Necessário hospitalização</p> <p>Custo elevado</p> <p>Inconveniente provocado ao paciente.</p>
<p>Testes de estímulo da secreção de GH</p> <p>Manipulação farmacológica do tônus somatostinérgico ou GHRHérgico hipotalâmicos ou das condições fisiológicas que afetam a secreção de GH</p> <p>arginina</p> <p>clonidina</p> <p>glucagon</p> <p>insulina</p> <p>L-dopa</p>	<p>Prática clínica comum na avaliação da causa de baixa estatura</p> <p>Confirmam a DefGH quando o diagnóstico é suspeito em bases auxológicas ou em um fator predisponente</p> <p>Menor dependência de fatores nutricionais ou doenças crônicas do que o IGF-1</p> <p>GH clonidina apresenta resultados tão confiáveis quanto o teste da hipoglicemia insulínica, sendo, além disso, mais seguro</p>	<p>Diferentes protocolos e estímulos farmacológicos</p> <p>Baixa reprodutibilidade</p> <p>Depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade, peso corporal, estágio puberal <p>Picos de GH "normais" arbitrários (5, 7 ou 10 ng/ml)</p> <p>Variação do GH depende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tipo de ensaio empregado, Preparação de referência, Pureza do traçador de GH, Anticorpo monoclonal X policlonal <p>Método básico de medida</p> <p>Não há consenso quanto ao "priming"</p> <p>Várias respostas normais ao reteste</p>
Avaliação Genética Técnica promissora	<p>mutação./ del. gene do GH, gene PIT-1- GH, TSH e PRL, gene PROP-1 - GH, TSH, LH, FSH, ACTH e PRL</p>	<p>Custo elevado</p> <p>Inacessibilidade</p>
GH urinário IGF-II/ IGFBP-2 Sub-unidade ácido-lábil	<p>Podem ser úteis quando utilizados em combinação com outros testes</p>	<p>não são diagnósticos</p>

Quando indicada e conforme as recomendações recentes (4) (8), sugerimos que se inicie a avaliação do eixo GH-IGF-1 com a medida do IGF-1 basal, comparando seus resultados com valores de referência para o sexo e idade. Valores abaixo de 2 desvios padrões para IGF-1 sugerem fortemente o diagnóstico de DefGH, desde que se excluam outras possíveis causas de redução de IGF-1, como diversas doenças crônicas e desordens nutricionais. Esta metodologia de abordagem deve ser sempre criticamente analisada, uma vez que os valores normais de

IGF-1 são bastante variáveis e foram estabelecidos em outros países, com populações distintas da brasileira (8) (9) (10). Além disso a medida de IGF-1 é realizada através de ensaios dispendiosos e trabalhosos, sendo por isso disponível apenas em alguns laboratórios. Os ensaios apresentam também diversas dificuldades metodológicas, uma vez que utilizam IGF-1 sintética como padrão e hormônio marcado para leitura, necessitam de precipitação álcool-ácida e um processo de extração de todas as amostras de soro, e os anticorpos anti-IGF-1 utilizados em geral são ainda policlonais (11) (12) (13). Desta forma, ao se solicitar uma dosagem de IGF-1 devemos verificar se o laboratório que realizará o exame tem confiabilidade e experiência na metodologia empregada e se utiliza ensaios adequados. Caso não seja segura a medida de IGF-1, devemos preferir os testes de estímulo do GH como estratégia inicial de avaliação de paciente com suspeita de DefGH.

Desta forma, nos pacientes cujos critérios auxológicos são compatíveis, e/ou IGF-1 é baixo ou normal-baixo, são realizados os testes de estímulo farmacológico de liberação de GH. Com este objetivo, são conhecidos diversos testes (insulina, l-dopa, propanolol, arginina, piridostigmina, clonidina, GHRH, entre outros), que são recomendados por diversos autores (1) (2) (16).

Além da eventual discussão a respeito do tipo de teste a ser empregado, existem controvérsias na sua interpretação, principalmente pelo fato de que as respostas consideradas normais foram estabelecidas utilizando-se radioimunoensaios policlonais cujos valores são maiores dos que obtidos com ensaios mais sensíveis e monoclonaes (enzimaimunoensaios, ensaios quimiluminescentes e imunofluorimétricos) (17). Conforme também sugerido no consenso de 2000, deve-se preferir ensaios da forma GH - 22KDa, utilizando anticorpos específicos e GH recombinante como padrão de referência, e testes de estímulo do GH com arginina, clonidina, glucagon, insulina e L-dopa. Para interpretação dos resultados dos testes de estímulo é sugerido um pico de resposta do GH arbitrariamente determinado como maior do que 10 ng/ml (4) (17). Embora recomendado até o presente momento, a experiência clínica tem sugerido que respostas do GH menores que 10 ng/ml, aos diversos estímulos, podem ser observadas em indivíduos normais, fazendo com que esta interpretação apresente um importante número de falsos-positivos, com grave repercussão para a prática clínica (16) (17).

Em decorrência desta expectativa, em nosso serviço utilizamos preferencialmente o teste da clonidina e do glucagon (em crianças com mais ou menos de 24 meses, respectivamente) e temos considerado resposta normal um teste em que pelo menos em um dos tempos o GH atinge valor igual ou maior a 4 ng/ml. Este ponto de corte foi encontrado na análise de uma curva ROC de pacientes acompanhados em uma Coorte com mais de 500 pacientes com baixa estatura., apresentando sensibilidade de 100% e especificidade de 91% para o diagnóstico de DefGH (ver Tabela 4) (18).

Pacientes que não liberam GH após estímulo com clonidina, podem se constituir apenas em “falsos-positivos” decorrentes da fase pré-puberal de desenvolvimento, situação na qual o eixo hipotálamo-hipófise ainda não sofre influências decorrentes dos estímulos provocados pelos esteróides sexuais. Assim a resposta pré-puberal do GH é menor do que a do período puberal, sendo nestes pacientes sugerido que os testes de estímulo sejam realizados após um período de administração de esteróides sexuais, o que tem sido denominado de “priming” com esteróides sexuais (1)(16)(17)(18).

Apesar de não haver consenso quanto a utilidade do “priming” com esteróides sexuais, as crianças que apresentam o primeiro teste alterado (não responsivo) e estão entre os estágios I e II de Tanner, com idade acima de 8 anos, em nosso Serviço temos recomendado um segundo teste com “priming” de esteróides sexuais e/ou o teste de estímulo do GH pela hipoglicemia insulínica.

Tabela 4: Valores dos Pontos de Corte do Pico de Resposta do GH à Clonidina Sem “Priming” Utilizados Para a Construção da Curva ROC: Sensibilidade, Especificidade e Taxa de Falso Positivo

Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Taxa Falso Positivo n/total de normais
1 ng/ml	77,4%	96,4%	3,6% (4/111)
2 ng/ml	87,0%	96,4%	3,6% (4/111)
3 ng/ml	96,8%	95,5%	4,5% (5/111)
4 ng/ml	100%	91,0%	9,0% (10/111)
5 ng/ml	100%	85,6%	14,4% (16/111)
7 ng/ml	100%	73,0%	27,0% (30/111)
10 ng/ml	100%	56,8%	43,2% (48/111)

N = 133 (111 Pacientes com Baixa Estatura Variante da Normalidade e 22 Deficientes de GH)

Aqueles pacientes com características auxológicas compatível com DefGH, com IGF-1 baixo, porém teste de estímulo do GH normal são suspeitos de apresentar resistência do GH ou alterações na atividade biológica do GH (1)(2). Nesta situação devem ser submetidos a um “Teste de Geração de IGF-1”, que consiste na medida inicial das concentrações basais de GH e IGF-1, seguida da administração subcutânea de GH recombinante na dose de 0,1 UI/ Kg de peso por 5 a 8 dias e a medida da concentração de IGF-1 no último dia para avaliar a resposta. Se ocorrer elevação de IGF-1 acima de 15% dos valores iniciais, não há resistência ao GH (19)(20). Caso contrário estabelecemos o diagnóstico de resistência, cuja etiologia em geral apresenta importante história familiar que deverá ser analisada por técnicas de biologia molecular.

Avaliação de Fatores Genéticos

Esta avaliação deve ser realizada quando a BE é severa ou se manifesta precocemente na criança, existe história familiar positiva ou consanguinidade, ou quando os níveis de GH pós-estímulo sejam muito baixos. Seu objetivo é determinar mutações nos diversos gens que codificam desde a morfogênese hipofisária até a ação de GH e IGF-1 (1)(2). Estas metodologias embora bastante promissoras, não são ainda disponíveis rotineiramente em nosso meio.

Avaliação Adicional

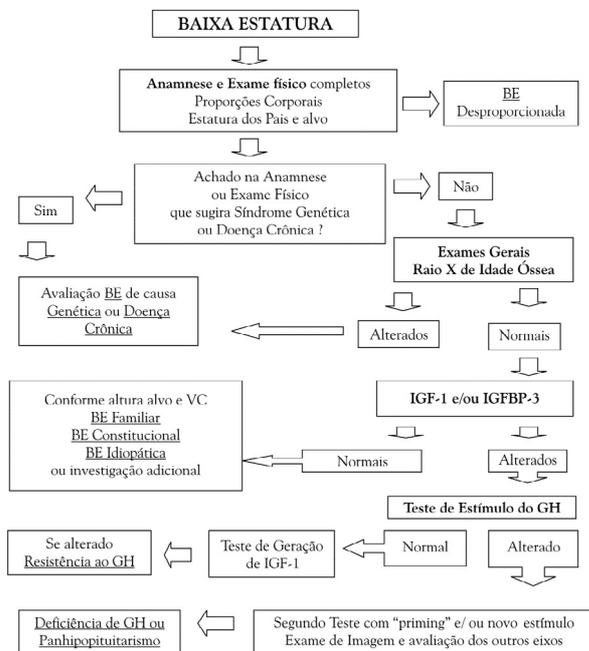
Nos pacientes com DefGH comprovada através de IGF-1 reduzida e 2 testes de estímulo não responsivos (GH menor que 4 ng/ml) devem ser realizados também testes para avaliação dos outros eixos hipotálamo-hipofisários e avaliação do sistema nervoso central, especialmente a região hipotálamo-hipofisária, por Ressonância Magnética. A investigação por imagem desta região é útil para exclusão de várias patologias, incluindo tumores como o craniofaringeoma, e para a confirmação de diversas alterações anatômicas associadas ao panhipopituitarismo congênito (secção de haste hipofisária, neurohipófise ectópica, sela vazia, defeitos de linha média, etc) (1)(2)(4). Em meninas, caso não se encontre outra causa de baixa estatura, mesmo sem estigmas que sugiram síndrome de Turner, deve-se realizar cariótipo em sangue periférico, uma vez que esta síndrome é relativamente comum (1/3000 recém-nascidos) (7).

CONCLUSÕES

Conforme apresentado no fluxograma a seguir, crianças com BE inicialmente devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente e só a partir de exclusão de uma série de distúrbios devem ser submetidas a avaliação para o diagnóstico da deficiência de GH. Com este objetivo, são úteis as medidas de IGF-1 e os testes de estímulo do GH, que devem ser cuidadosamente interpretados no sentido de se evitar diagnósticos equivocados que podem levar tanto a tratamentos dispendiosos e desnecessários, quanto à instituição de tratamentos tardios cujos resultados podem ser insuficientes em alcançar uma altura adulta adequada.

Assim, ao avaliarmos uma criança com BE devemos ter sempre presente este conjunto de informações, considerando que à queixa de retardo de crescimento se associam desde distúrbios constitucionais até moléstias graves, com morbi-mortalidade significativa.

Fluxograma Diagnóstico da Causa de Baixa Estatura



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brook CGD. Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science Ltd, London, UK, 3rd edition, 1995, reprinted 1996.
2. Williams Text Book of Endocrinology. P Reed Larsen et al –Elsevier Science, Philadelphia, Pen, USA, 10Th Ed, 2003.
3. National Institute for Clinical Excellence -Guidance on the Use of Human Growth Hormone (somatropin) in Children with Growth Failure.– May 2002
4. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 85 (11): 3990-3993, 2000.
5. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Sigecac IB, Chaussain JL, Coste J. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. BMJ 325: July 1-7, 2002.
6. Guyda HJ. Commentary. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved ? J Clin Endocrinol Metab 84 (12):4307-4316, 1999.

7. P Saenger P, Albertsson-Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R and Silberbach M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab 86: 3061-3069, 2001
8. Rosenfeld RG. Is Growth Hormone Deficiency a Viable Diagnosis? J Clin Endocrinol Metab. Editorial, vol 82 (2): 349-341, 1997.
9. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier D, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece M A, Ranke M B, Reiter E O, Rogol A D, Underwood L E, Werther G A. Diagnostic Controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited. J Clin Endocrinol Metab 80 (5): 1532-1540, 1995.
10. Frasier D. Editorial: The Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent Growth Hormone Deficiency-Consensus or Confusion? J Clin Endocrinol Metab 85 (11): 3988-3989, 2000.
11. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. Endocr Rev. 19 (2):203-223, 1998.
12. Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL, Khosravi J, Diamandis A, Lombardi G, Colao A, Rosenfeld RG. Usefulness of Different Biochemical Markers of the Insulin-Like Growth Factor (IGF) Family in Diagnosing Growth Hormone Excess and Deficiency in Adults. J Clin Endocrinol Metab 86 (7): 3001-3008, 2001.
13. Kawai N, Kansaqui S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. Serum Free Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Total IGF-I, and IGF-Binding Protein-3 Concentrations in Normal Children and Children with Growth hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84 (1): 82-89, 1999.
14. Bussières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The Use of Insulin-Like Growth Factor 1 Reference Values for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children. Clin Endocrinol 52: 735-739, 2000.
15. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Efficacy of Insulin-Like Growth Factor in Predicting the Response to Provocative Growth Hormone Testing. Pediat Res 27(1): 45-51, 1990.
16. Carel JC, Gendrel JC, Chaussain JL. Pharmacological Testing for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency. Growth Hormone and IGF Research 8 (Suppl. A): 1-8, 1998.

17. Boguszewski CL. Molecular heterogeneity of human GH: from basic research to clinical implications. *J Endocrinol Invest* 26: 274-288,2003.
18. de Paula LP. Análise da Acurácia do Teste de Estímulo do Hormônio de Crescimento Com Clonidina no Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento. Dissertação (Mestrado), Medicina (Endocrinologia) , Faculdade de Medicina, UFRGS, Mauro Antonio Czepielewski. 2002.
19. Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta Paediatr Suppl.* 399:117-24. 1994.
20. Buckway CK, Selva KA, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10):4754-65, 2002.