

Längdtillväxt kan manipuleras

Möjligt att med aromatashämmare blockera östrogenproduktionen hos pojkar i puberteten

■ Människan är den enda av primaterna som har en tillväxtspurt under puberteten. Människan har också en unikt utdragen barndom – kanske för att hinna utveckla sociala och kulturella färdigheter innan »hormonerna slår till« och tillvaron fokuseras på fortplantning.

Pubertetsspurten bidrar till vuxenlängden

Pubertetsspurten bidrar avsevärt till kroppslängden. Bidraget är 25–30 cm för genomsnittligt mognande pojkar, räknat från pubertetsstart fram till slutlängd, och endast några få centimeter mindre för flickor. Pubertetstillväxtens storlek tycks vara fix och relativt oberoende av den föregående prepubertala tillväxten, vilket betyder att genomsnittligt mognande långa och korta barn statistiskt växer lika många centimeter under puberteten. Skillnaden i slutlängd mellan olika individer skulle därför avgöras av den uppnådda längden vid pubertetsstarten.

Av denna anledning har försök att manipulera kroppslängd hos kortvuxna normala barn hittills riktats mot att öka kroppslängden (genom tillväxthormonbehandling) i god tid före pubertetsstarten, dock ofta med föga framgång då man väl kommit till slutlängd. Pubertetstillväxten har man hittills inte kunnat påverka.

Östrogen påverkar slutet för tillväxten

Tillväxtzonerna i skelettet inleder sin slutgiltiga mognad under puberteten under inflytande av östrogen, och tillväxten avstannar därefter. Detta östrogenberoende är lika för flickor och pojkar. Hos pojkarna omvandlas androgena hormoner i viss utsträckning till östrogena hormoner via enzymet aromatasa. Detta gör att en pubertal pojke normalt har signifikanta östrogennivåer, vilka inducerar den slutgiltiga utmognanden av tillväxtzonerna.

I själva verket har flickor och pojkar vid tiden för maximala pubertetsspurten nästan samma nivåer av cirkulerande östrogen.

Förlängd pubertetstillväxt genom aromatasblockering?

Effektiva, lågdoserade aromatasblockerare med lång halveringstid börjar nu dyka upp på marknaden. Därmed har också startats kliniska studier med avsikt att blockera östrogeneffekterna under puberteten i förhoppning om att skjuta upp skelettmognaden och slutningen av tillväxtzonerna.

Man hoppas alltså erhålla en förlängd pubertal tillväxtfas och därmed en ökad vuxenlängd. Försöken att manipulera kroppslängden har i första hand riktat sig mot pojkar, av skäl som kommer att framgå i det följande.

Genombrottsstudie från Helsingfors

Från en studie vid barnkliniken, Universitetssjukhuset i Helsingfors [1], rapporteras vad som händer med skelettmognaden hos pubertala pojkar då östrogenproduktionen blockeras med aromatashämmaren letrozol (LZ). Studien har gjorts i samarbete med Ensio Norjavaaras grupp vid pediatrika institutionen, Göteborgs universitet, som har utarbetat känsliga metoder för att detektera östradiol.

Man jämförde tre grupper 15-åriga pojkar med sen pubertetsutveckling: den första gruppen var obehandlade kontroller (n=10). Den andra gruppen fick testosteronbehandling i utpräglad lågdos, dvs Testoviron Depot (T) 1 mg/kg intramuskulärt var fjärde vecka under sex månader plus placebo peroralt dagligen i ett år (T+placebo; n=12). Den tredje gruppen fick lågdostestosteron i ett halvår plus letrozol (Femar) peroralt 2,5 mg × 1 i ett år (T+LZ; n=11).

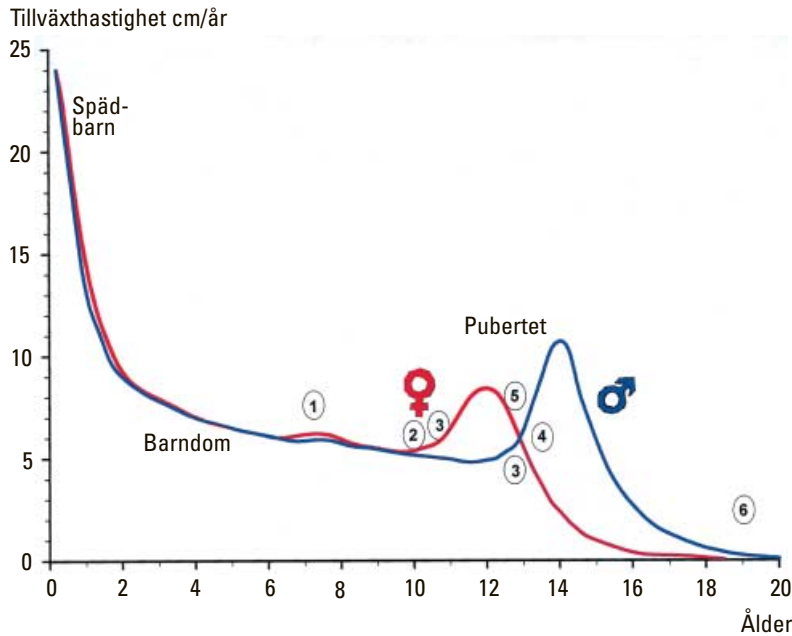
Alla tre grupperna befann sig vid studiestart i början av en spontan, snabb, pubertetsutveckling och hade pubertala serumnivåer av testosteron samt pubertal tillväxthastighet. De följdes ett halvår efter behandlingsavslut, dvs totalt under 18 månader.

Studieutfall: Östrogennivåerna steg, som förväntat, successivt med ökande pubertet både i kontrollgruppen och i T+placebogruppen. I aromatasblockad(T+LZ)-gruppen låg de däremot kvar på mycket låga värden under hela behandlingsperioden. Testosteronnivåerna i serum skilde sig inte väsentligt åt mellan kontrollgruppen och den grupp som behandlades med enbart testosteron (omkring 12–16 nm/l). Däremot uppmättes kraftfullt höga perifera testosteronnivåer (medel över 60 nm/l) i aromatasblockadgruppen.

Orsaken till de höga testosteronnivåerna är sannolikt att den normala feedbacksignaleringen för LH/FSH-sekretionen (luteiniseringshormon/follikelstimulerande hormon) till stor del sker via östrogenreceptorer i hypotalamus/hypofys. I den aktuella studien påvisades också en markant gonadotropinstegring i T+LZ-gruppen, och tillväxten av testiklarna var snabbare i denna grupp. Det är intressant att notera att två av

II Fakta

Vägen till vuxenlängd



Ovan illustreras en tillväxthastighetskurva för flickor och pojkar. Människan är ensam om att ha en distinkt pubertetsspur, som tillfälligt avbryter barndomens långsamt avtagande längdtillväxt. Pubertetsspurten utlöses, för båda könen, av östrogena hormoner som inducerar ett några års anabolt crescendo med maximala serumnivåer av GH, IGF-I och insulin. Pojkarnas testosteronproduktion ger dessutom ytterligare ett anabolt tillskott.

Före pubeterten är pojkar och flickor i samma ålder nästan lika långa; pojkarna är under barndomen bara ungefär 1,5 cm längre. Flickorna, med sin tidigare kroppsliga mognad, ligger under hela uppväxten närmare sin slutlängd än en jämnårig pojke, och flickorna genomgår sin pubertetsspur två år tidigare. Könsskillnaden i slutlängd, genomsnittligt 13 cm, etableras således till största delen i samband med pubeterten.

Tillväxtspurten åtföljs hos båda könen av en tvär inbromsning, beroende på att östrogena hormoner får tillväxtzonerna i skelettet att mogna och försvinna. Totalt bidrar pubertetstillväxten till 25–30 cm av den vuxna slutlängden (flickornas bidrag är några få centimeter mindre än pojkarnas). Som synes är pojkarnas tillväxtspurt också något mer intensiv än flickornas, kanske delvis beroende på att de höga testosteronnivåerna direkt påverkar tillväxtzonerna.

Siffrorna i figuren refererar till pubertetens milstolpar:

1. Adrenarke, dvs starten av binjurebarkens androgenproduktion, inträffar för både flickor och pojkar vid ungefär 7–8 års ålder och är helt oberoende av den egentliga (dvs gonad-) pubertetens mekanismer. Barnen börjar då lukta mer vuxet (stimulering av apokrina svettkörtlar) och kvisslor börjar uppträda (stimulering av talgkörtlar). Individuer som är extra känsliga för androgena hormoner kan redan vid adrenarke utveckla pubesbehåring och/eller axillarbehåring. Som synes i figuren finns dessutom en övergående och marginell tillväxtspurt i samband med adrenarke.

2. Telarke, dvs starten av bröstutveckling, inträffar något före 11 års ålder och är det första synliga tecknet på flickornas gonadpubertet (gonadarke). Egentligen inträffar telarke några månader efter det att tillväxtspurten påbörjats.

3. Pubarke, dvs starten av könsbehåring, kommer för flickor ofta inom något halvår efter telarke, för pojkar vid ungefär 12,5 års ålder och en testikelstorlek av ca 6 ml. Tillväxtspurten startar ofta vid denna testikelstorlek.

4. Som spermarche kan man definiera åldern då spermier kan återfinnas i ett urinsediment. Det inträffar vid ca 14 års ålder och en testisvolym på 8–15 ml.

5. Menarke, dvs den första menstruationen, inträffar i de flesta populationer omkring 13 års ålder, med en förhållandevis liten spridning. Menarke kommer statistiskt då tillväxthastigheten börjar en kraftig inbromsning. En genomsnittligt mognande flicka växer 6–7 cm efter menarke.

6. Skelettet fortsätter sin snabba fas av mineralisering även efter det att tillväxten avslutats, och benmassan ökar ofta upp till 20–25 års ålder.

II Fakta

Pubertetshormoner och tillväxt

Pubertetshormonerna ökar anabolism och tillväxt

Längdtillväxten under barndomen sker i en med åldern långsamt avtagande takt fram till dess gonaderna väcks av hypofysens LH- och FSH-pulser vid i genomsnitt 10–11 års ålder hos flickor och 12–13 år hos pojkar. Tillväxthastigheten har då sjunkit till genomsnittligt 5,0 respektive 5,5 cm/år för pojkar respektive flickor. Om puberteten uteblir fortsätter tillväxthastigheten att sjunka: t ex är den för 15-åriga pojkar ca 3,5 cm/år [5]. Det är ur detta perspektiv man skall värdera tillväxthastigheter vid försenad pubertet.

Könshormonerna framkallar en ökning av barnets anabolism, vilket bl a medför en abrupt ökning av längdtillväxten till maximalt 7–12 cm/år och en förändrad kroppssammansättning. Östrogenerna framkallar hos båda könen en markant ökning av hypofysens tillväxthormon(GH)insöndring och därmed också av cirkulerande IGF-I-nivåer. GH-ökningen inducerar bl a minskad insulinkänslighet för glukosupptag i muskulatur och fettväv, vilket måste kompenseras med ökade insulinnivåer. Denna selektiva insulinresistens ger kroppen tillgång till de ökade insulinnivåer som sätter fart på en mängd anabola processer; inte minst viktig är ökad IGF I-bioaktivitet, som induceras via en insulinutlöst modulering av IGFs bindarproteiner.

Även pojkar behöver östrogen

Östrogenproduktionen blir signifikant även för pojkar i puberteten genom att enzymet aromatas omvandlar androgena steroider från testiklarnas Leydigceller till östrogena sådana. Den normala pojken får därigenom tillräckligt med östrogen för att inducera ovan nämnda anabola situation vad gäller nivåer av GH, IGF-I och insulin.

Gynekomasti av någon storleksordning uppträder hos 30–50 procent av alla pojkar under puberteten som ett »kvitto« på de ökade östrogennivåerna.

Androgener – det andra könshormonet

Androgener i sig har ingen effekt på GH/IGF-I-axeln men har sannolikt en direkt tillväxstimulerande effekt på tillväxtzonerna. Poj-

kar har därför fler faktorer – både östrogen och androgener – bakom sin pubertetsspurts än flickor.

Varför slutar man växa?

Längdtillväxten avslutas då kondrocyterna i skelettets tillväxtzoner slutar dela sig och genomgår apoptos. Blodkärl växer in i tillväxtzonen, varefter hela området förbenas. Denna terminala differentiering av tillväxtzonerna induceras hos både pojkar och flickor av östrogen. Androgener tycks däremot inte bidra till försvinnandet av tillväxtzonerna, vilket uppmärksammades först för några år sedan, då en man med defekt östrogenreceptor- α -funktion beskrevs [6]. Vid 28 års ålder var han normalt maskuliniserad, 204 cm lång, hade öppna tillväxtzoner och växte fortfarande. Han hade uppnått den för familjen förväntade vuxenlängden redan vid 16 års ålder, men hade alltså fortsatt att växa. Han hade dessutom en grav osteoporos. Individuer har därefter beskrivits med oförmåga att syntetisera östrogen beroende på en homozygot mutation av aromatasgenen [2].

Dessa och andra kliniska och experimentella observationer bekräftar slutsatsen att östrogen är väsentliga för båda könen för såväl mineralisering av skelettet som för utmognandet–försvinnandet av tillväxtzonerna. Trots denna kunskap är det ännu inte klarlagt i vad mån man kan fördröja denna process genom att t ex blockera östrogenproduktionen med aromatashämmare, eller genom att blockera östrogenreceptorerna. Det återstår att kartlägga om individens längdtillväxtpotential bestäms av t ex antalet kondrocytstamceller, tillsammans med ett förprogrammerat antal cell-delningar för varje stamcellsklon, och i vad mån dessa determinanter kan påverkas av hormoner och tillväxtfaktorer.

Vi har också svårt att förklara såväl vad som orsakar längdskillnaden mellan långa och korta individer, som den i flertalet populationer konstanta könsskillnaden i vuxenlängd på 13 cm. »Hormonerna« tycks å ena sidan bara kunna modulera totaltillväxten inom vissa gränser. Å andra sidan visar naturens experiment vid en patologiskt ökad GH-sekretion vid gigantism/akromegali eller vid aromatasbrist eller östrogenreceptordefekt att en substantiell ökning av den »genetiskt programmerade« längden ibland kan nås.

de pojkar som fick aromatashämmare utvecklade gynekomasti.

Vad hände med skelettmognad och slutlängdsprognos? Skelettåldern, uppskattad via bedömning av handröntgen, beräknades under de 18 månadernas observation öka med 1,1 år i kontrollgruppen och 1,7 år i T+placebogruppen, medan den endast ökade 0,9 år ($P=0,03$ gentemot T+placebo) i T+LZ-gruppen, trots de höga testosteronnivåerna. Tillväxthastigheten var under behandlingen likartad och pubertal i alla tre grupperna. Kombinationen av bra tillväxthastighet och förlängsammad skelettmognad i aromatasblockadgruppen gav en beräknad förbättring i slutlängdsprognosen med 3–7 cm (medel 5,1 cm).

Förhoppningar och farhågor

Den förhoppning som väcks av denna korttidsstudie är således att blockering av östrogenproduktionen hos pubertala pojkar skall medföra en förlängsammad mognad av tillväxt-

zonerna i skelettet. Eftersom man samtidigt får en tillväxstimulering via de kompensatoriskt förhöjda testosteronnivåerna borde det leda till ökad vuxenlängd.

Hur den intratestikulära funktionen påverkas av aromatasblockering är oklart. Sertolicellen har normalt en betydande, FSH-reglerad, aromatasaktivitet med produktion av östrogen, vilket sannolikt är av betydelse för normal spermatogenes. Den våldsamma ökning av perifert testosteron som man finner vid aromatasblockering kan därför tänkas vara orsakad inte bara av den ökade LH-aktiviteten, som utlöses av upphävd östrogen feedback på hypotalamus/hypofys, utan också av en abnorm parakrin intratestikulär signalering. I studien noterades en, åtminstone initialt, snabbare testikeltillväxt i aromatasblockadgruppen. Det är i detta sammanhang intressant att notera att makrookidism är beskriven hos män med hereditär aromatasbrist [2].

För att åstadkomma en substantiell ökning av den vuxna slutlängden torde en långvarig, sannolikt flerårig, blockering av östrogeneffekter i kroppen krävas. Denna sker under en ut-

vecklingsfas då en snabb kroppslig, reproduktiv och psyko-sexuell utveckling sker. Mycket av androgeneffekterna, inte minst i centrala nervsystemet, anses ske via aromatisering i målcellen och med åtföljande stimulering av östrogenreceptorn. Den normala balansen mellan androgen- och östrogen-effekter blir således upphävd av en effektiv aromatasblockad, samtidigt som androgennivåerna är onormalt höga, i synnerhet för en pojke i puberteten. Därtill kommer möjliga kognitiva effekter av östrogen.

Hur är det med flickorna?

De viktiga sekundära könskaraktärerna hos en flicka (bröst, uterusstillväxt, bäckentillväxt, ackumulering av fettväv) är östrogeninducerade. En blockering av östrogenproduktionen medför därför total blockering av pubertetsutvecklingen samt dessutom utebliven pubertetsspurt, eftersom den östrogenutlösta ökningen av GH(growth hormone)/IGF(insulin like growth factor)-I/insulin uteblir. En flicka under östrogenblockad får inte heller någon väsentligt ökad testosteronproduktion som kan driva längdtillväxten. Effekterna av en förstärkt gonadotropinsignalering på t ex ovariefunktionen är oklara, men utveckling av polycystiska ovarier är trolig [3].

En flicka borde således inte ha samma nytta av enbart aromatasbehandling för att öka slutlängden. Kliniska försök med en kombination av östrogenblockering och tillväxthormon- eller oxandrolonbehandling för att manipulera tillväxt även hos flickor kommer kanske att rapporteras framdeles.

Könssteroiderna modulerar normalt tempo, inte slutresultat

Det är sedan gammalt känt att mindre variationer i ålder för genomsnittlig pubertetsstart endast har marginell betydelse för slutlängden hos normala barn. Könssteroiderna tycks således till stor del bara modulera det tempo med vilket tillväxten sker, inte så mycket slutresultatet. Ett historiskt exempel är att de pojkar som, för kyrkomusikaliskt bruk, kastrerades prepubertalt ändå uppnådde normal kroppslängd. Ett annat exempel är det tillväxtmönster vid fullständigt bortfall av de effekter av manligt könshormon som ses hos flickor med 46,XY-karyotyp och androgenokänslighetssyndrom beroende på en homozygot mutation av androgenreceptorn. Dessa flickor har inga fungerande androgenreceptorer men får efter en östrogeninducerad pubertetsspurt (beroende på omvandlingen av testiklarnas androgener till östrogener) en slutlängd som ligger nära den genomsnittligt manliga [4].

Det är därför relevant att fråga sig om, och i så fall i vilken utsträckning, en östrogenblockad under puberteten väsentligen kan förändra den genetiskt programmerade kroppslängden på samma sätt som sker för individer med hereditära defekter i östrogenproduktion eller östrogenkänslighet (se Faktaruta).

Motiverat att gå försiktigt fram

Sammantaget finns det anledning att gå försiktigt fram på den väg som nu öppnar sig för möjlig manipulering av kroppslängd genom blockering av östrogeneffekter. Under den närmaste framtiden kan man dessutom förutspå ett starkt ökande intresse för att utvärdera effekterna av aromatasblockering – t ex vid olika former av för tidig pubertetsutveckling hos flickor och pojkar, vid pubertal gynekomasti eller som tilläggsbehandling vid adrenogenitalt syndrom – för att kunna reducera doserna av glukokortikoider under barndomen.

Idag är två östrogenreceptorformer, α och β , beskrivna, och kunskapen om vävnadsdistribution och funktion har börjat öka. Selektiva och organspecifika modulatorer av dessa receptorer kommer måhända att bli effektiva läkemedel för att påverka enbart vissa av de många östrogenmedierade effekterna i kroppen.

Referenser

1. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-8.
2. 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.
3. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlman B, Lippuner K, Jaeger P, Harada H. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450 arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1739-45.
4. Marcus R, Leary D, Schneider DL, Shane E, Favus M, Quigley C. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1032-7.
5. Rikken B, Wit JM. Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 1992;67:1277-80.
6. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.

SUMMARY

Aromatase inhibitor treatment in boys with delayed puberty

Lars Hagenäs

Läkartidningen 2002;99:165-8

A review of a twelve month clinical trial [1] using a new, effective aromatase inhibitor treatment in boys with delayed puberty shows that the pubertal increase in estrogen levels can be blocked, with concomitant preserved pubertal growth rate. Circulating testosterone levels are greatly enhanced during treatment due to increased gonadotrophin secretion. Despite this, bone age maturation is slow leading to an increased final height prognosis (mean 5,1 cm) for the boys treated with aromatase inhibitor.

Correspondence: Lars Hagenäs, Dept of Pediatric Endocrinology, Astrid Lindgrens barnklinik, SE-171 76 Stockholm, Sweden (lars.hagenas@kbh.ki.se)