

Aromatashämmare och tillväxt - Östrogenblockad under puberteten för att förbättra slutlängden

Lars Hagenäs¹

*Barnendokrinologiska Enheten, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Sjukhuset,
Stockholm, Sverige*

Östrogener hos både flickor och pojkar är viktiga för skelettmognad och längdtillväxt under puberteten. De inducerar ökad aktivitet av den somatotropa axeln, bidrar till mineraliseringen av skelettet samt åstadkommer slutdifferentiering av chondrocyterna i tillväxtzonerna. Blockering av östrogenproduktionen med aromatashämmare skulle teoretiskt kunna ge fördröjd skelettmognad under puberteten och ökad vuxenlängd. Denna korta översikt avser att ge en bakgrund till området och en redovisning av resultat från några studier med aromatablockad.

Pubertetstillväxt

Människan är den enda av primaterna som har en tillväxtspurt under puberteten. Människan har också en tidsmässigt unikt utdragen barndom beroende på en aktiv hämning av GnRH-gonadaxeln. Hämningen följer på en, under foster- och infancyp perioden, aktiv hypofys-gonadaxel. Pubertetsstarten är starkt genetiskt styrd även om omgivningsförhållanden avseende nutrition och socioekonomi, kanske mest för flickor, influerar denna tidpunkt. Längdtillväxten under puberteten,

räknat från pubertetsstart till vuxenlängd är förhållandevis lika för kortväxta och normallånga barn; ungefär 25-30 cm för pojkar och något mindre för flickor. Pubertetsstart räknas då från testikelstorlek 4 mL respektive Tanner stadium B2.

Durationen av den östrogenberoende slutdifferentieringen av chondrocyterna i tillväxtzonerna och den därpå följande slutningen av dessa är starkt åldersberoende vilket medför att ett barn med tidig pubertet kan få betydligt fler cm i pubertetstillväxt än de ovan angivna. Omvänt kan slutningen av tillväxtzonerna gå påfallande snabbt för en individ med sen pubertet. Därigenom kompenseras slutlängden för åtminstone måttliga skillnader i ålder för pubertetsstart. Den kliniska erfarenheten från långd behandling med tillväxthormon visar att storleken på pubertetstillväxten är relativt konstant och inte påverkas i någon större grad av farmakologiska doser GH. En slutlängdvinst av GH-behandling till icke GH-ristiga individer beror därför på behandlingsresponsen åren före pubertetsstart.

Östrogenernas betydelse under barndom och pubertet

Fallbeskrivningar under de senaste tio åren av individer med de ovanliga tillstånden östrogenreceptorokänslighet respektive avsaknad av östrogenproduktion pga defekt aromatasenzym har revolutionerat vår förståelse om östrogena hormoners betydelse för längdtillväxten.

¹: Korrespondanse till:
Docent Lars Hagenäs
Barnendokrinologiska Enheten
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Sjukhuset
S-171 76 Stockholm
Sverige
E-post: lars.hagenas@ki.se

I 1994 beskrevs en 28-årig man med homozygota inaktiverande mutationer av östrogenreceptor- α . Han var 204 cm lång, hade en skelettmognad motsvarande 15 år och hade inte avslutat längdtillväxten. Han hade haft en till synes normal prepubertal tillväxt men ingen pubertetspurtoch fortsatt att växa många år efter avslutad pubertetsutveckling. Han hade eunuckoida kroppsproportioner och en uttalad osteoporos (1).

Ären därpå kom flera rapporter (2-9) om individer med homozygota inaktiverande mutationer av aromatasenzymet med resulterande total östrogenbrist. De första fallen uppmärksammades pga den virilisering av både moder och flickfoster som sker under graviditeten då placenta inte kan omvandla foster- och maternellt deriverade androgener till östrogener. Postnatal uppföljning av både pojkar och flickor med aromatasbrist visar normal tillväxt och skelettålder under barndomen och normal tidpunkt för pubertetsstart men avsaknad av pubertetspur. Skelettmognaden avstannar eller fortskrider enbart långsamt från pubertetsstarten och längdtillväxten fortsätter långt upp i 20-års åldern med markant ökad vuxenlängd som resultat. Gonadotropinnivåerna är förhöjda redan under tidig barndom och flickorna har förstörade ovarier med PCO-liknande histologisk bild. Både gonadotropinnivåer och ovarier normaliseras under tidig barndom på en låg substitutionsdos östrogen. Från pubertetsstarten ökar graden av virilisering hos flickorna men pubertal substitutionsdos av östrogener normaliserar hyperandrogenismen och inducerar pubertetspur hos både flickor och pojkar. Pojkar med aromatasbrist har påverkad testikelfunktion och abnorma spermier. Förstörade testiklar, sannolikt som ett resultat av höga gonadotropinnivåer, har också beskrivits.

Den metabola situationen för individer med östrogenbrist är onormal med insulinresistens, lågt SHBG och förhöjda nivåer triglycerider och LDL. Hos kvinnorna föreligger alltså en PCOS-liknande bild. Substitution med östrogen normaliserar insulinresistensen.

Fenotypen vid aromatasbrist hos vuxen man

Följande fallbeskrivning illustrerar fenotypen hos en 27-årig man med aromatasbrist på grund av homozygot CYP19 mutation (7). Under graviditeten hade modern genomgått en kraftig virilisering.

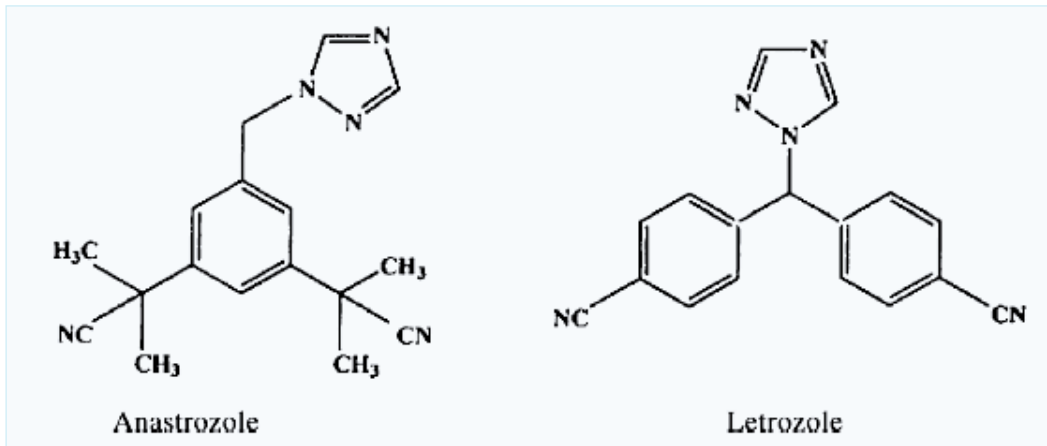
Patienten hade haft en normal pubertetsutveckling och vid 14 års ålder var han 170 cm men fortsatte att växa till 24 års ålder. Vid 27 års ålder var han 197 cm lång med en vikt av 120 kg. Armspannet var 204 cm och kroppsproportionerna var eunuckoida. Testisstorleken var 13-14 mL men med oligospermi och immobila spermier. Han hade en uttalad osteopeni och epifyserna var fortfarande öppna. Serumtestosteron och androstendion var något förhöjda. Behandling med transdermalt östradiol 50 μ g två gånger i veckan startades. Skelettmognaden var 16,5 år vid behandlingsstart och efter 6 månader 18-18,5 år med begynnande slutning av tillväxtzonerna. Skelettmineraliseringen förbättrades samtidigt signifikant. Initialt förelåg insulinresistens och förhöjda lipidnivåer men östrogenbehandlingen ökade insulinkänsligheten och förbättrade glukostoleransen samt lipidnivåerna. De förhöjda gonadotropinnivåerna normaliserades men minskade spermieproduktionen till azospermi. Testikelvolymen minskade samtidigt till 9-10 mL. Östrogenbehandlingen inducerade inte någon gynekomasti.

Kliniska studier med aromatashämmare för att öka längdpotentialen

I och med tillkomsten av effektiva lågdoserade perorala aromatashämmare har det rapporterats studier med avsikt att påverka längdtillväxten.

Leo Dunkel och medarbetare rapporterar (10) vad som händer med skelettmognaden hos pojkar i tidig pubertet då östrogenproduktionen blockeras med aromatashämmaren letrozol (Figur 1). Studien gjordes i samarbete med Ensio Norjavaaras grupp i Göteborg som har utarbetat en känslig metod 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 1mg/kg intramuskulärt var fjärde vecka under sex månader plus placebo peroralt dagligen under ett år (T+placebo; n=12). Den tredje gruppen fick lågdostestosteron i ett halvår plus letrozol peroralt 2,5 mg x 1 i ett år (T+LZ; n=11).

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



Figur 1: Två moderna aromatashämmare; anastrozol och letrozol.

efter behandlingsavslut, dvs totalt under 18 månader.

Östrogennivåerna steg, som förväntat, successivt med ökande pubertet både i kontrollgruppen och i T+placebogruppen. I aromatasblockadgruppen (T+LZ) 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 nmol/L). Däremot uppmättes mycket höga perifer testosteronnivåer (medel över 60 nmol/L) i aromatasblockadgruppen.

Orsaken till de höga testosteronnivåerna är sannolikt att den normala feed-back signaleringen för LH/FSH sekretionen till stor del sker via östrogenreceptorer i hypofysen. I studien påvisades också en markant gonadotropinstegring i T+LZ gruppen som för LH visades bero på amplitud- snarare än frekvensmodulering av sekretionspulserna. Tillväxten av testiklarna var också snabbare T+LZ gruppen och inhibin B nivåerna ökade (trots FSH-stegringen) till skillnad mot i T+placebogruppen. Serumnivåerna av IGF-I och IGF-BP3 var oförändrade i T+LZ gruppen i motsats till i T+placebogruppen där de ökade. Det är intressant att notera att två av de pojkar som fick aromatashämmare utvecklade gynekomasti.

Vad hände då med tillväxt och skelettmognad? Skelettåldern beräknades under de 18 månaderna 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 likartad och pubertal i alla tre grupperna. Kombinationen av bra tillväxthast-

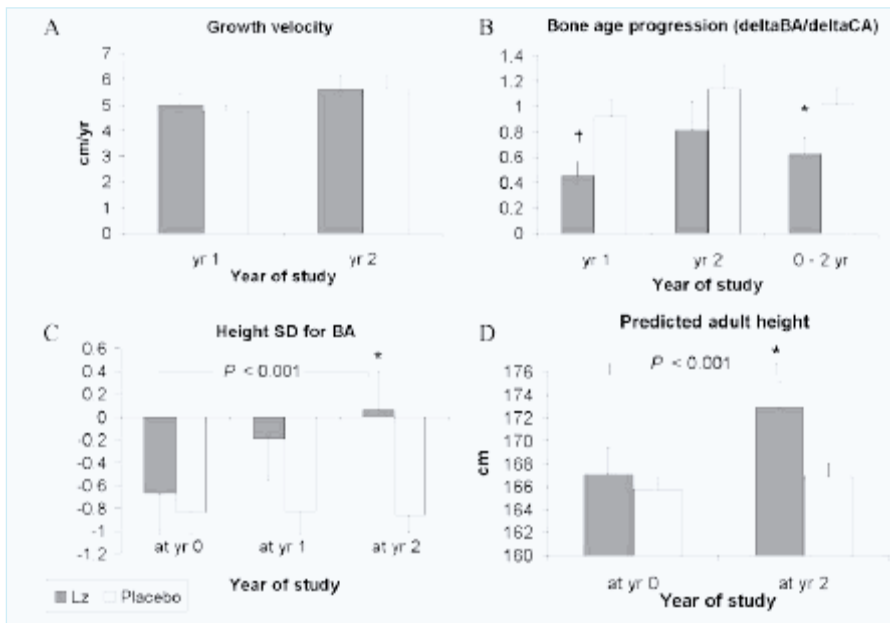
ighet och förlångsammat skelettmognad i aromatasblockadgruppen gav en beräknad förbättring av slutlängdsprognosen med 3-9 cm.

För denna studie har nära slutlängd rapporterats separat (11). Uppmätt nära slutlängd var vid 19,2 respektive 18,2 års ålder för placebogruppen och LZ-gruppen. Skelettåldern var då respektive 16,7 och 16,9 år, dvs försenad för båda grupperna. LZ-gruppens nära slutlängd var 175,8 cm jämfört med 169,1 cm för placebogruppen ($p=0,04$). Jämfört med den genetiska längd potentialen uppnådde LZ-gruppen targetlängd vilket inte var fallet med placebogruppen. Sammantaget hade LZ-gruppen en större behandlingsökning av längd-SDS än kontrollgruppen.

Samma forskargrupp har rapporterat ökning av predicerad slutlängd för pojkar med idiopatisk kortvuxenhet som i en placebokontrollerad dubbel-blindstudie behandlats med letrozol (LZ) under två års tid (12) (Figur 2).

Pojkarna var mellan 9,0 och 14,5 år gamla och minst 2 SDS kortare än target. De var prepubertala eller i tidig pubertet och hade en genomsnittlig skelettmognad motsvarande 9 år. Testikelstorlek vid behandlingsstart var genomsnittligt cirka 1 mL. Under behandlingen avancerade skelettmognaden för LZ-gruppen ($n=16$) 1,24 år respektive för placebogruppen ($n=14$) 2,05 år ($p=0,05$). Detta gav en ökning av längd för bone age med 0,7 SDS och en ökning av predicerad slutlängd med 5,9 cm för LZ-gruppen men ingen ökning för placebogruppen. Man följde skelettminaliseringen med DEXA-mätning var sju månader under behandlingen men kunde inte registrera några negativa effekter av LZ-behandlingen.

Förutom de ovan redovisade studierna avse-



Figur 2: Tillväxthastighet (A), skelettmognadsprogression (B), längd-SDS för Bone Age (C) och predicerad slutlängd (D) under studieperioden (från ref. (12)). Medel +/- SEM är angivna

ende ökning av längdpotentialen för pojkar med sen pubertet och med idiopatisk kortvuxenhet har aromatashämmare också använts vid CAH (congenital adrenal hyperplasi) med avsikt att reducera dosen glucocorticoid, vid gonadotropinberoende tidig pubertet vid McCune Albright's syndrom samt vid tidig pubertet hos pojkar beroende på aktiverande mutation av LH-receptorn – testostoxikos (se (13) för översikt).

Sammanfattningsvis kan korttidsbehandling med aromatashämmare under puberteten hos pojkar ge en tydlig längdvinst men på bekostnad av signifikant inverkan på hypofys-gonadaxeln. Tillväxten under östrogenblockad tycks upprätthållas av höga androgennivåer på samma sätt som de icke aromatiserbara androgenerna dihydrotestosteron och oxandrolon kan stimulera tillväxten. Frågan om längre behandlingstider med aromatashämmare kan ge större längdvinst är ännu obesvarad. Farhågor om negativa effekter på skelettmineralisering, lipid- och glukosmetabolism, testikelfunktion och kognitiva funktioner återstår att besvara i kliniska studier. Östrogenblockad är hos pubertala flickor för att öka längdtillväxten däremot sannolikt olämpligt eftersom den torde medföra exponering för höga androgennivåer och negativ påverkan på ovariefunktionen.

Referenser

1. 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. Erratum in: *N Engl J Med* 1995;332:131.
2. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1287-92.
3. 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.
4. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, Lippuner K, Jaeger P, Harada H. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1739-45.

5. Deladoey J, Fluck C, Bex M, Yoshimura N, Harada N, Mullis PE. Aromatase deficiency caused by a novel P450arom gene mutation: impact of absent estrogen production on serum gonadotropin concentration in a boy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4050-4.
6. Rochira V, Balestrieri A, Faustini-Fustini M, Borgato S, Beck-Peccoz P, Carani C. Pituitary function in a man with congenital aromatase deficiency: effect of different doses of transdermal E2 on basal and stimulated pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2857-62.
7. Herrmann BL, Saller B, Janssen OE, et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5476-84.
8. Belgorosky A, Pepe C, Marino R, Guercio G, Saraco N, Vaiani E, Rivarola MA. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5127-31.
9. Rochira V, Zirilli L, Genazzani AD, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in two men with aromatase deficiency: evidence that circulating estrogens are required at the hypothalamic level for the integrity of gonadotropin negative feedback. *Eur J Endocrinol* 2006;155:513-22.
10. Wickman S, Sipila 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
11. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:510-3.
12. 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.
13. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:207-16.