

OLGU SUNUMU: TOPIKAL STEROİD KULLANIMINA İKİNCİL CUSHİNG SENDROMU

A CASE REPORT: CUSHING'S SYNDROME SECONDARY TO TOPICAL CORTICOSTEROIDS

Mehmet Emre ARI¹, Semra ÇETİNKAYA², Birgül Sehra TÜFEKÇİ¹, Şahin TAKÇI¹, Kazım NAZLIER¹

¹Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, ANKARA

²Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Endokrin Kliniği, ANKARA

Yazışma Adresi
Dr. Semra ÇETİNKAYA
Samur Sokak 32/7
Kurtuluş, 06600,
ANKARA
e-mail:
semcetinkaya@gmail.com

ÖZET

Kronik dermatozlarda topikal steroidlerin kullanımı yaygındır. Topikal uygulama sonrası glukokortikoidlerin bir kısmı ciltten emilerek, sistemik dolaşıma geçebilir. Bunun sonucunda kullanılan topikal glukokortikoidin etkinliğine ve uygulanma süresine bağlı olarak iatrojenik Cushing sendromu gelişebilir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın baskılanmasına neden olabilirler. Burada güçlü topikal steroid kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu gelişen 48 günlük bir kız bebek sunuldu. Bu olgu nedeni ile , topikal steroidlerin adrenal aks üzerine ve diğer olası yan etkilerini tartıştık. Topikal steroidlerin doğru kullanımı ve dikkatli kullanılmadığı takdirle olası yan etkileri konusunda eczacılar ve aileler, hatta doktorlar bilgilendirilmelidir. Gerekirse yaygın iletişim araçları bunun için kullanılmalıdır. Çünkü Türkiye'den benzer olgu sunumları oldukça fazladır.

Anahtar sözcükler: İatrojenik Cushing sendromu, topikal steroid

ABSTRACT

The use of topical glucocorticoids is common in chronic dermatosis. After topical application, glucocorticoids are absorbed from skin and pas systemic circulation. This may cause hypothalamus-hypophysis-adrenal axis suppression and Cushing's syndrome. We present here, a 48 days-old female baby who has iatrogenic Cushing's syndrome secondary to the use of potent topical steroid. Upon this case, we discussed the effects of topical steroids on adrenal axis and other advers effects. Detailed information should be given to pharmacists, parent an deven to physicians about the possible unwanted side effects of topical steroid use. The common communication tools should be used for this purpose, because the number of the similar case reports are increasing from Turkey are too many.

Key words: Iatrogenic Cushing's syndrome, topical steroid

GİRİŞ

Kronik dermatozlarda glukokortikoidlerin topikal ve uzun süreli uygulanması son derece yaygındır. Güçlü etkili topikal steroidlerin kullanımı ciddi yan etkilere neden olabilir.

Burada basit bir bez dermatiti nedeniyle güçlü topikal steroid uygulaması yapılmış ve iyatrojenik Cushing sendromu gelişmiş bir olgu, topikal steroidlerin yan etkilerine dikkat çekmek için sunulmuştur. Olgumuz literatürdeki en küçük olgulardandır.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz günlük kız hasta huzursuzluk, sırt, omuz ve kollarda kıllanma artışı, yüz ve bacaklarda şişlik yakınmalarıyla getirildi. On günlükken bez dermatiti gelişmesi nedeniyle, ailenin eczaneden klobetazol 17 propionat %0.05 (KBP) içeren krem aldığı ve otuz sekiz gün boyunca, günde üç-dört defa, bez bölgesine ve boyun altına, toplam iki kutu (1 kutu=25 gram) uyguladığı öğrenildi. Fizik incelemesinde ay dede yüzü ve cushingoid görünüm mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1: Olgunun Cushingoid görünümü (Aileden fotoğrafın yayınlanması için onay alınmıştır).

Arteriyel tansiyon 90/45 mmHg, vücut ağırlığı 5600 gram (95-97p), boy 57 cm (75-90 p), baş çevresi 38,5 cm (75-90 p) idi. Sırt, omuz ve kollarda hipertrikozis mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografi normal bulundu. Trigliserid 225 mg/dl

(35-110), kolesterol 224 mg/dl(83-211) idi. Sabah 08:00'de bakılan bazal kortizol 3 µg /dl, ACTH <5 pg/ml (0-46) bulundu. Bu bulgularla hastaya topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik cushing sendromu tanısı konuldu. Topikal steroid kesildi. 10 mg/m2/gün hidrokortizon ağızdan başlandı. Steroid kesiminden 1.5 ay sonra bakılan bazal kortizol düzeyi 7.68 µg/dl, 2,5 ay sonra bakılan bazal kortizol düzeyi ise 9.17 µg /dl'a olarak yükselmişti. Adrenal aks aralıklı olarak düşük doz ACTH uyarı testi ile değerlendirildi. Adrenal aks baskılanması düzelmediğinden hidrokortizon tedavisine devam edildi. Klinik olarak topikal steroid kesiminin üçüncü ayında Cushingoid yüz görünümünün düzeldiği, hipertrikozisin azaldığı ve dislipideminin düzeldiği görüldü. Topikal steroid kesiminden sekiz ay sonra yapılan düşük doz ACTH ile uyarı testine doruk kortizol yanıtı 22 µg/dl ile yeterli bulundu ve fizyolojik dozda başlanan hidrokortizon tedavisi azaltılarak sonlandırıldı.

TARTIŞMA

Glukokortikoidler tıpta pek çok bölgesel ve sistemik hastalıkta geniş bir kullanıma sahiptirler ve değişik yollarla uygulanırlar. Glukokortikoidlerin bölgesel ve yüzeysel olarak cilde sürülerek (1-6), eklem aralığına ve cilt altına enjeksiyon şeklinde (7), solunum yoluyla (8), epidural aralığa (9) ve burun içine kullanımı (10) olabilmektedir. Steroidler bu değişik uygulama bölgelerinden emilerek sistemik dolaşıma geçebilmekte ve Cushing sendromu geliştirebilmektedirler. Glukokortikoidlerin bölgesel olarak cilde uygulanması bebek ve çocuklarda daha ciddi sistemik yan etkilere neden olabilmektedir. Bunun sebebi yüzey alanının vücut ağırlığına oranının erişkinlere göre iki buçuk üç kat fazla olması ile ciltten emilimin artmasıdır. Ayrıca bez bölgesine uygulama sonrası o bölgenin kapalı kalması emilimi daha da arttırmaktadır (11). Turpeinen ve arkadaşları; kronik cilt hastalığı olan 18 çocukta topikal %1'lik hidrokortizonun ciltten emilerek adrenal aksı baskıladığını göstermişlerdir (5). Topikal uygulama sonrası steroidler 4-6 saatte emilmekte ve sistemik dolaşıma geçmektedirler. Sistemik dolaşıma geçen glukokortikoidler, CRH salınımı üzerinden hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını baskırlarlar. Dört haftadan uzun süre farmakolojik dozda steroid kullanıldıktan sonra, aniden kesilirse adrenal aks üzerindeki baskılanma hemen düzelmeyebileceğinden adrenal yetmezlik gelişebilmektedir (11).

Klobetazol 17 propiyonat (KBP) en güçlü topikal

Tablo 1: Türkiye’den bildirilmiş topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing sendromlu olgular ve özellikleri

	Yaş, cins	Geliş şikayeti	ilaç	Doz (g/total)	Süre	Aks baskılanma süresi	İlacı veren
Ermış B (13)	4 ay,e	obezite	HB KBP	240 150	2 ay	1 ay	doktor
Şıklar Z (3)	9 ay,k	Aşı için rutin kontrol	KBP	3-4 kez	3 ay	?	ebeveyn
Çakır M (14)	6ay,k	Ateş, kusma	KBP	100	2 ay	2 ay	doktor
Güven A (15)	3 ay,k	Yüzde şişlik	KBP	150	3 ay	2 ay	doktor
Nur B ⁽⁴⁾	4ay,k	Kilo artışı	KBP BV MF	50 15 60	2 ay	5 ay	?
Nur B ⁽⁴⁾	7ay, k	Kilo artışı Kusma,	KBP BV	100 60	1 ay	2 ay	doktor
Hatipoğlu N(16)	35 gün,k	huzursuzluk, yanaklar- da şişlik	KBP	?	2 gün	?	?
Hatipoğlu N(16)	11 ay	Huzursuzluk, kilo artışı,yanakta şişlik	KBP	3kez/gün	6 ay	?	?
İşgüven P(17)	8ay, k	Yüzde ve vücutta şişlik	KBP	150	3 ay	2 ay	doktor
Özön A(11)	3,5 ay,k	obezite	KBP P	75 150	10 hf	12ay	ebeveyn
Özön A(11)	18ay,k	huzursuzluk	KBP	60	4hf	6 ay	çocuk doktoru
Özön A(11)	3,5 ay,k	obezite	KBP	100	4 hf	2 ay	çocuk doktoru
Atabek ME(18)	9 ay,k	Kilo artışı	KBP	75	6 ay	7 ay	doktor
Andıran N (19)	9,5ay,e	Genital tüylenme	KBP	100	5 ay	5 ay	doktor

KBP: klobetazol 17-propionat (Dermovate® 25 gram)

BV: betametazon 17-valerat (Betnovate C® 15 gram),

MF: mometazon furoat (Elocon® 30 gram)

HB: hydrocortisone 17-butyrate 0.1% (Locoid® krem)

P: prednicarbate (Dermatop® krem)

steroidlerden biridir ve güçlü etkili (grup 1) glukokortikoidler içinde sınıflanmaktadır. Hidrokortizon ile karşılaştırıldığında etkisi 1000 kat daha güçlüdür (11). Olgumuzda KBP, toplam 50 gram, 38 gün boyunca uygulanmış, serum ACTH ve kortizol düzeylerini baskılamıştı. Adrenal yetmezlik tanısı için, bazal kortizolün <3 µg/dl ve altında olması %100 spesifik olarak bulunmuştur (12). Olgumuzda da bazal kortizolün 3 µg/dl bulunması nedeniyle ACTH ile uyarı testi yapılmadı ve fizyolojik dozda steroid tedavisi başlandı. Topikal ste-

roid kesildikten sonra Cushingoid görünüm 1,5 ayda, adrenal baskılanma ise sekiz ayda düzeldi. Literatürdeki iyatrojenik cushing sendromlu hastalarda adrenal aks supresyonundaki düzelme 6 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir.(2-4-5-11). Tablo 1’de Türkiye’den bildirilmiş diğer olgularda; kliniğe başvuru yakınmaları, steroid kullanım süreleri, dozları, adrenal baskılanmanın süresi sunulmuştur (Tablo1) (4,13-19).

Bizim olgumuzda adrenal aks supresyonu 8. ayda düzelme gösterdi. Olgunun 48 günlük olması, olduk-

ça güçlü bir topikal steroid kullanılmış olması, steroid krem dozunun ve süresinin uzun olması nedeniyle adrenal aks baskılanmasının geç düzelmeye gösterdiğini düşünmekteyiz.

Glukokortikoidlerin sistemik olarak osteoporoz, glukoz intoleransı, kilo artımı, hiperlipidemi, arteriyel yüksek tansiyon, büyüme geriliği, hiperkalsiüri ve böbrek taşı gibi yan etkiler yapabildiği bilinmektedir (1,4,11,20). Steroid yan etkilerinden olan hiperlipidemi olgumuzda da tespit edildi ve topikal steroid kesiminin sonra düzeldi.

Şimdiye kadar Türkiye'de farklı merkezlerden benzer pek çok olgu bildirilmiştir (3,4,6,11-19). Bu olgu sunumlarına rağmen, klinikte benzer hastalara hala rastlanmaktadır. Bunun nedeni Türkiye'de bu ilaçların reçetesiz olarak satın alınabilmesidir. İngiltere'de bu ilaçların %50'sinin doktor dışındaki kişilerce önerildiği bildirilmiştir (21). Tablo 1'de Türkiye'den bildirilmiş

diğer olgularda topikal steroidin kim tarafından verildiği sunulmuştur. Buna göre doğal olarak bu ilaçların çoğunlukla doktor tarafından önerildiği görülmektedir. Bu tedaviyi veren doktorların bu konuda bilgilendirilmesi, ilacın aileye iyi tarif edilmesi ve bir haftadan uzun süre kullanılmaması önemlidir. Bizim olgumuz ilacı reçetesiz olarak eczaneden temin etmişti. Topikal steroidleri kullanılırken aileye nasıl, ne sürede kullanılacağı ve yan etkilerinin neler olabileceğinin öğretilmesinin önemini göstermek açısından bu olgu sunulmaya değer bulundu. Tüm sağlık personeli, eczacılar ve ailelerin bilgilendirilmesi gerektiği bir kez daha vurgulandı.

Steroidlerin ülkemizde kolay temin edilebilmesi nedeniyle; ay dede yüz görünümü olan, kilolu olduğu izlenimi veren bebeklerde topikal steroid kullanımı öyküde sorgulanmalı ve olası bir adrenal yetmezlik riskinden çocuklar korunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan T. Topikal kortikosteroidlerin kullanımı. *Katki Pediatri Dergisi* 2000;21:599-604.
2. Halverstam CP, Vachharajani A, Mallory SB. Cushing Syndrome from percutaneous absorption of 1% hydrocortisone ointment in Netherton Syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:42-45.
3. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing Syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol* 2004;21:561-563.
4. Nur B, Karagüzel G, Türk kahraman D, Akçurin S, Bircan İ. Topikal steroid kullanımına bağlı yatrogenik Cushing sendromu: İki vaka nitelikli. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:125-128.
5. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol*. 1986;115:475-484.
6. Gen R, Akbay E, Sezer K. Cushing Syndrome caused by topical corticosteroid: a case report. *Am J of Med Sci*. 2007;333:173-174.
7. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's syndrome after intra-articular and intradermal administration of triamcinolone acetate in three pediatric patients. *Pediatrics* 2004;113:1820-1824
8. Main KM, Skov M, Sillesen IB, Dige-Petersen H, Müller J, Koch C, Lanng S. Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient. *Acta Paediatr* 2002;91:1008-1011.
9. Horani MH, Silverberg AB. Secondary Cushing's syndrome after a single epidural injection of a corticosteroid. *Endocr Pract*. 2005;11:408-410.
10. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002;87:45-48
11. Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J of Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:219-225.
12. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res* 2003;60:191-197.
13. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:795-796.
14. Çakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A. Topikal steroid kullanımına bağlı yatrogenik Cushing sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 102- 104.
15. Guven A, Karadeniz S, Aydin O, Akbalik M, Aydin M. Fatal disseminated cytomegalovirus infection in an infant with Cushing's syndrome caused by topical steroid. *Horm Res*. 2005;64:35-38.
16. Hatipoğlu N, Kurtuluş S, Keskin M, Kendirci M. Topikal steroid kullanımına bağlı yatrogenik Cushing sendromu. *Erciyes Tıp Der-*

- gisi 2007;29:155-158.
17. İşgüven P, Yıldız M, Ergüven M, Malçok M, Güven A. Bez Dermatiti Nedeniyle Kullanılan Topikal Steroide Bağlı Cushing Sendromu: Olgu Sunumu. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 35-37.
 18. Atabek ME, Pirgon O, Unal E. Pituitary-adrenal axis suppression due to topical steroid administration in an infant. *Pediatr Int* 2007;49:242-244.
 19. Andıran N. 'Diaper dermatit' den Cushing sendromu'na. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:110-112.
 20. Lenore S. Levine and Perrin C. White. In: Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson editors. *Nelson 2004 17 th edition, section 4, disorders of the adrenal glands* 1916-1918.
 21. Rogers PJ, Wood SM, Garrett EL, Krykant SP, Haddington NJ, Hayhurst J, Player GRH. Use of non-prescription topical steroids: patients' experiences. *Br J Dermatol* 2005;152:1193-1198.