

TOPIKAL STEROİDE SEKONDER İATROJENİK CUSHİNG SENDROMU

A. Esin KİBAR¹, Derya SOY¹, Zehra AYCAN², Ergun ÇETİNKAYA²,

¹S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

²S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. A. Esin Kibar
Dumlupınar Cad. Geçim Sok.
Gökşin Apt. 16 / 9 06340
Cebeci/ANKARA
Tel: 05325490965 Faks:
3472330
E-mail:
eseresin@superonline.com

ÖZET

Diaper dermatit gibi çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde hekimler tarafından sıklıkla kullanılan topikal kortikosteroidler, nadir de olsa Cushing sendromuna neden olabilmekte ve adrenal bezin fonksiyonlarını baskılayabilmektedir. Burada topikal steroid kullanımına bağlı ACTH sekresyonunda baskılanma sonucu adrenal yetmezlik gelişen 5 aylık 2 kız olgu sunulmuştur. Olgular, diaper dermatit nedeniyle 2-5 ay klobetazol 17-propionate %0.05 kullanımını takiben yüzde şişlik ve kıllanma yakınmalarıyla başvurdu. Fizik incelemelerinde; 1. olguda vücut ağırlığı: 5kg (<3p) boy: 57cm (<3p), 2. olguda vücut ağırlığı: 6.2kg (3-10p) boy: 59cm (3-10p) saptanmakla birlikte her iki olguda Cushingoid yüz görünümü, yanak ve sırtta hipertrikozis mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; plazma ACTH düzeyi < 10pg/ml (10-42), bazal serum kortizol düzeyi < 1µg/dl bulundu. ACTH uyarı testinde pik plazma kortizolü birinci olguda 6.4 µg/dl, ikinci olguda 3.03 µg/dl olarak ölçüldü. Laboratuvar bulguları adrenal yetmezliği destekleyen hastalara iatrojenik Cushing sendromu tanısı konuldu ve 5 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon tedavisi başlandı. Her iki olguda 3 aylık tedavi ile bazal ve uyarılmış kortizol düzeyleri normale gelirken klinik bulgularında gerilediği görüldü.

Özellikle bebeklik döneminde Cushing sendromu bulguları saptanan hastalarda öyküde, kullandığı topikal steroidler irdelenmeli, steroidli kremlerin ciddi yan etkileri aileye anlatılmalı ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İatrojenik Cushing sendromu, topikal kortikosteroid

IATROGENİK CUSHING'S SYNDROME SECONDARY TO TOPICAL STEROID TREATMENT

SUMMARY

Topical corticosteroids, frequently used by physicians in the treatment of various skin diseases like diaper dermatitis, may rarely lead to Cushing's syndrome and suppress ACTH secretion functions of the adrenal gland. In this manuscript, two cases of 5 months old girls, whose adrenal functions were suppressed due to the 0.05% Clobetasol 17-propionate treatment usage, are presented. Subjects admitted with complaints of swollen face and hypertrichosis following the 2-5 months use of Clobetasol 17-propionate for diaper dermatitis. Physical examination revealed that the body weight and height were 5 kg (<3p) and 57 cm (<3p), respectively, in subject 1 and 6.2 kg (3-10 p) and 59 cm (3-10p), respectively, in subject 2. Cushingoid appearance and hypertrichosis of the cheeks and the back were observed in both subjects. Laboratory examination demonstrated plasma ACTH levels of <10 pg/ml (10-42) and basal serum cortisol levels of <1 µg/dl. ACTH stimulation test revealed that the peak plasma cortisol levels of the first and second subjects were 6.4µg/dl and 3.03µg/dl, respectively. Patients were diagnosed with iatrogenic Cushing's syndrome and treatment was initiated with a dose of 5 mg/m²/day of hydrocortisone. Upon 3-months of treatment, normal levels of the basal and stimulated cortisol values were obtained and clinical findings were also improved in both subjects.

Particularly during infancy, the medical history of the patients with the symptoms of Cushing's syndrome should be investigated for the use of topical steroids. In addition, the serious side effects of topical steroids should be explained to the family and their long-term use should be avoided.

Key Words: Iatrogenic Cushing's syndrome, topical steroid

GİRİŞ

Sistemik kortikosteroid kullanımı Cushing sendromunun en sık nedeni olmakla birlikte, topikal ve inhale steroid kullanımına bağlı Cushing sendromu da bildirilmiştir (1). Başlıca antiinflamatuvar, vazokonstriktör, antiproliferatif ve immünoşüpresif etkileri olan lokal kortikosteroidlerin, klinik etkinliği yapısındaki steroid molekülüne, yoğunluğuna ve deriden emilimine bağlıdır. Tedaviye yanıtta, dokuların steroidlere duyarlılığı da önemlidir. Normal bir deriden kolayca emilebileceği gibi, derinin enflamasyonu durumunda emilimi daha da artmaktadır. Çocukluk çağında, yüzey/hacim oranının yüksekliği ve dermis tabakasının inceliğinden dolayı, lokal steroidlerin deriden emilimi kolay olmakta ve sistemik etkileri görülebilmektedir (1,2).

Bu makalede diaper dermatit tedavisi için verilen

topikal steroidin (klobetazol 17-propionate %0.05) uzun süreli kullanımına sekonder adrenal fonksiyonlarda baskılanma oluşan 5 aylık 2 olgunun tanısı, tedavi ve izlemleri sunulmuştur.

OLGULAR

Olgu 1: 5 aylık kız hasta yüzde şişlik ve kıllanma yakınmalarıyla başvurdu. Alınan öyküsünde 3 aylıkken diaper dermatit tanısı konularak klobetazol 17-propionate %0.05 tedavisi başlandığı ve dermatitinde düzelme olmayınca 2 ay boyunca ailenin 3 kutu (75g/ 2ay) krem kullandığı öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; nabız 124/dk, arteriyal kan basıncı 103/76 mmHg, vücut ağırlığı:5kg (<3p) boy:57cm (<3p), bulunan hastanın Cushingoid yüz görünümü, yanak ve sırtta hipertrikozis mevcuttu. Laboratuvar

değerlendirmesinde tam kan sayımı, idrar incelemesi, tiroid fonksiyonları ve böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografisi normaldi. Adrenal fonksiyonlar değerlendirildiğinde; sabah bazal kortizol düzeyi 0.67 µg/dl (8-25), ACTH 9.6 pg/ml (10-42) ile oldukça düşük bulundu. ACTH uyarı testine pik kortizol yanıtı 6.4 µg/dl ile yetersizdi. Klinik ve laboratuvar bulguları adrenal yetmezliği destekleyen hastada kullandığı topikal steroide sekonder gelişen iatrojenik Cushing sendromu düşünüldü ve 5 mg/m²/gün 2 dozda hidrokortizon tedavisi başlandı. İzlemede 3 ayda bazal serum kortizol düzeyi 7.7 µg/dl ACTH uyarısına testinde de pik kortizol=21 µg/dl olması üzerine hidrokortizon azaltılarak kesildi. Ayrıca klinik olarak Cushingoid yüz görünümünün düzeldiği, hipertrikozisin azaldığı gözlemlendi.

Olgu 2: 5 aylık kız hasta yüzde şişlik, kilo alma yakınmalarıyla başvurdu. Alınan öyküsünde doğumdan sonra diaper dermatit nedeniyle doktor tavsiyesiyle klobetazol 17-propionate %0.05 tedavisi başlandığı ve dermatitinde düzelmeye olmanınca 5 ay boyunca 2 kutu krem (50g/2ay) kullandığı öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; nabız 110/dk, arteriyel kan basıncı 86/69mmHg, vücut ağırlığı; 6.2kg (3-10p), boy:59cm (3-10p, -1.6 SD) bulundu. Cushingoid yüz görünümü olan hastada yanak ve sırtta hipertrikozis mevcuttu. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, idrar incelemesi, tiroid fonksiyonları, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve abdominal ultrasonografisi normal bulundu. Adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan

Tablo 1: Olguları klinik ve laboratuvar bulguları

BULGULAR	OLGU 1 (D.B)	OLGU 2 (E.Y)
Başvuru yakınması	Yüzde şişlik ve kilo alma	Yüzde şişlik ve kilo alma
Başvuru yaşı/Cinsiyet	5 ay/kız	5 ay/kız
Kullanma nedeni	DİAPER DERMATİT	DİAPER DERMATİT
Toplam doz (gr) süre	75 gr/5 ay	50 gr/2ay
Ağırlık (kg)	5 kg (<3p)	6.2 kg (3-10p)
Boy (cm)	57cm (<3p)	59 cm (3-10p)
Kan basıncı (mm Hg)	103/76	86/69
Hipertrikozis	Yanak ve sırt bölgesi	Yanak ve sırt bölgesi
ACTH (pg/ml) Normal:10-22	9.6	7.5
Sabah kortizol (µg/dl)/Normal:8-25	0.67	0.22
Pik kortizol (µg/dl)/ Normal:>20 (ACTH uyarı)	6.4	3.0
Tiroid fonksiyon testi	Normal	Normal
AST/ALT	53/43	54 /49
Abdominal ultrasonografi	Normal	Normal
Tedavi (Hidrokortizon)/Süre	5 mg/m ² /gün-3ay	5 mg/m ² /gün-3ay
Tedavi sonrası bazal kortizol (3 ay sonra)	7.7	11

bazal serum kortizol düzeyi 0.22 µg/dl (8-25), serum ACTH düzeyi 7.5 pg/ml (10-42) ile oldukça düşüktü. ACTH uyarı testine pik kortizol yanıtı 3.03 µg/dl ile yetersizdi. Bu bulgularla sekonder olarak adrenal fonksiyonların baskılandığı düşünülen hastaya lokal steroide sekonder iatrojenik Cushing sendromu

tanısı konuldu ve 5 mg/m²/gün 2 dozda hidrokortizon tedavisi başlandı. Tedaviden 1 ay sonra bazal ve ACTH ile uyarılmış pik kortizol (2.4 µg/dl) yanıtlarının yetersiz bulunması üzerine hidrokortizon tedavisine devam edildi. İzlemin 3. ayında serum bazal kortizol düzeyi 11 µg/dl ile normale döndü. Ayrıca ACTH uyarısına yeterli yanıt (pik kortizol:18 µg/dl) alınması üzerine almakta olduğu hidrokortizon tedavisi azaltılarak kesildi. Ayrıca, üç aylık izlem süresince klinik bulgularında gerileme gözlemlendi.

Olguların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan lokal steroidlerin epidermal ve dermal atrofi ve allerjik kontakt dermatit gibi lokal yan etkileri yanında uzun süreli düşük doz kullanımı hipotalamus-hipofiz-adrenal aksda disfonksiyona yol açabilmektedir (2). Ayrıca glokom, katarakt, iskemik nekroz ve daha uzun süreli kullanımına bağlı büyüme-gelişme geriliği gibi sistemik yan etkileri de tanımlanmıştır (1). Sistemik yan etkiler aşırı miktarda lokal kortikosteroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan başka, uygulanan alanın büyüklüğü, uygulanan bölge ve ilacın nemlendirilmesi sistemik yan etki riskini artırmaktadır (1,2).

Hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) uyarısı ile pituitier bezden salgılanan ACTH'ın uyarıcı etkisi ile adrenal bezden kortizol sentezi gerçekleşmektedir. Kortikotropin salgılatıcı hormon, ACTH'ın ve dolayısıyla kortizolün gün içinde pulsatil şekilde salgılanmasını sağlar. Serum kortizol düzeyleri sabah saat 4-8 arası en yüksek iken, akşam en düşük değerlere ulaşmaktadır. Kortizol hem CRH salgılanmasını, hem de ACTH salgılanmasını negatif geri bildirim ile baskılar (3). Benzer şekilde farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanımı CRH ve ACTH salgılanmasını baskılar. Bu baskılanma doz ve süreye bağlı olmakla birlikte steroidin kesilmesiyle geri dönebilir (4). Hastalarımızda diaper dermatit nedeniyle 2 ve 5 ay süreyle topikal steroid kullanımı sonrası yüzde şişlik

ve sırtta kıllanma mevcuttu. Klinik bulgulara ilaveten serum ACTH ve kortizol düzeylerinde düşük bulunması, ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtının yetersiz olması steroide sekonder adrenal baskılanmayı destekledi. Bu bulgularla topikal steroide sekonder iatrojenik Cushing sendromunu tanısı konuldu. Olgularımızın kullandıkları steroidli krem kesildikten sonraki takiplerinde 3. ayda Cushingoid görünümün düzeldiği ve kortizol düzeylerinin normale geldiği görüldü.

Klobetazol 17-propiyonat en güçlü topikal steroidlerden biridir (5,6). Hidrokortizon ile karşılaştırıldığında etkisi 1000 kat daha güçlüdür. Dermovate krem ve merhem, içinde aktif formda %0,05 oranında klobetazol 17-propiyonat içermektedir ve güçlü etkili (grup 1) kortikosteroidler içinde sınıflandırılmaktadır. Güvenli doz aralığını lokal kullanımlarda saptamak zordur, ama Ohman ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir erişkin olguda haftalık 7.5 mg klobetazol propiyonat kullanımıyla dahi hipotalamo-pituitier-adrenal aksında baskılanma geliştiği gösterilmiştir (7). Turpeinen ve arkadaşları 18 çocukta hidrokortizon perkütan absorpsiyonu için yapılan çalışmada serum kortizol seviyelerinde ilk 4-6 saatte yükselme ve bazı vakalarda adrenal supresyon saptamışlardır (5). Curtis ve arkadaşları topikal steroid alan 4 çocukta 1-4 ay sonra Cushing sendromu geliştiğini rapor etmişlerdir (8). Ozon ve arkadaşları diaper dermatit nedeniyle 4-10 hafta süreyle potent glukokortikoid kullanımına sekonder uzun süreli (12 aya kadar uzayan) hipotalamo-pituitier-adrenal aksda baskılanma ve iatrojenik Cushing sendromu gelişen 3 vakalı serilerinde, adrenal baskılanmanın bireysel faktörler önemli olmakla birlikte steroide maruz kalma süresi ve doz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (9). Bizim olgularımızda ise farklı doz ve sürede topikal steroid kullanmalarına rağmen tedaviden 3 ay sonra adrenal baskılanma ve klinik bulgularda düzelmeye saptanmıştır. Bu durum Turpeinene ve arkadaşlarının belirttiği gibi relatif olarak daha fazla kilo ve yüzey alanına sahip (2. olgumuz gibi) infantlarda topikal steroid absorpsiyonunun daha fazla olması ile açıklanabilir (5).

Sonuç olarak, özellikle bebeklik döneminde Cushing sendromu bulguları saptanan hastalarda anamnezde kullandığı topikal steroidler irdelenmeli, steroidli kremlerin ciddi yan etkileri aileye anlatılmalı ve uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan T. Topikal kortikosteroidlerin kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599-604.
2. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:56-63.
3. Gaillarg RC. Neuroendocrine regulation. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenk PC (eds). *Pediatric Endocrinology.* 2 nd edition. USA: Williams & Wilkins, 1993; 19-45.
4. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endoc Rev* 1984; 5: 1-14.
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. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 795-796.
7. Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Soc Med* 1987; 80: 422-424.
8. Curtis JA, Cormode E, Laski B, Toole J, Howard N. Endocrine complications of topical and intralesional corticosteroid therapy. *Arch Dis Child* 1982;57:204-207.
9. Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 219-225.