

Topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing sendromu Iatrogenic Cushing syndrome secondary to topical steroids

Murat Çakır, İlknur Ağırman, İlke Mungan, Fazıl Orhan, Ayşenur Ökten

Glukokortikoidler bir çok deri hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla beraber, bazı hastalarda geri dönüşümlü hipotalamo-pitüiter-adrenal yolunun baskılanmasına neden olabilirler. Burada aşırı dozda topikal kortikosteroid kullanımı sonucu Cushing sendromu gelişen 6 aylık kız hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: cushing sendromu, topikal kortikosteroid

Although glucocorticoids are frequently used for a wide variety of skin diseases, sometimes they may cause reversible hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in some patients. Here, we report a 6-month-old girl with Cushing syndrome that developed secondary to inappropriate topical corticosteroid use.

Key words: cushing syndrome, topical corticosteroids

Giriş

Topikal kortikosteroidlerin de sistemik verilen steroidler gibi enflamatuvar dermatozların tedavisinde etkili olduğunun saptanmasından sonra, dermatolojik tedavide geniş kullanım alanı bulmuşlardır ve birçok hekim tarafından yaygın olarak reçete edilmektedirler. Endikasyonu olan olgularda uygun dozlarda kullanıldığında etkilidirler, ama aşırı dozlarda ve yanlış endikasyonlarda kullanıldığında ciddi yerel ve sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Tedaviye yanıtta, dokuların steroidlere duyarlılığı da önemlidir (1).

Kazanılmış glukokortikoid direnci, enflamasyona ya da tedavi sırasında gelişen patofizyolojik olaylara bağlı bazı sitokinlerin salınarak glukokortikoidlerin fizyolojik etkilerinin engellenmesidir (2). Düşük ve orta etkili glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen atopik dermatitli hastalarda, güçlü glukokortikoid tedavisine karşı lokalize glukokortikoid

direnci geliştiği saptanmıştır. Bununla beraber bu hastalarda hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) yolunun normal tedavi dozunda da baskılanabileceği gösterilmiştir (3).

“Diaper” (bez) dermatiti çocuk bezi ile temas eden bölge derisinin enflamatuvar reaksiyonudur. Semptomatik tedavi yanında, bazı olgularda kısa süreli topikal glukokortikoidler kullanılabilir (4). Bu makalede bez dermatiti nedeniyle topikal klobetazol 17-propiyonat (Dermovate 25 mg®) tedavisi verilen ve sonrasında Cushing sendromu gelişen bir olgu takdim edilmiştir.

Olgu

Altı aylık kız hasta, ateş ve kusma yakınmasıyla çocuk acil polikliniğimize başvurdu. Alınan öyküsünden, 31 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden miadında 3750 gram olarak doğduğu öğrenildi. Dört aylıkken gittikleri doktor tarafından,

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Yazışma adresi: Murat Çakır, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Tel: (0462) 377 54 35

e-mail: muratcak@hotmail.com

Alındığı tarih: 25. 05. 2004, kabul tarihi: 21. 04. 2005

idrar yolu enfeksiyonu ve bez dermatit saptanarak gentamisin ve klobetazol 17-propiyonat (Dermovate 25 mg®) tedavisi verilmişti. Dermatitinde düzelme olmayan hasta iki ay boyunca toplam dört kutu Dermovate® krem kullanmış. Dört aylıkken 58 cm (3-10 persentil, -0,2 SDS) 5500 gram (25-50 persentil, 0,1 SDS) olan hasta son iki ayda 2100 gram almıştı. Fizik muayenesinde, ateş 38°C (koltuk altı), nabız 98/dk (ritmik), solunum 38/dk (düzenli), arteriyel kan basıncı 95/60 mmHg, vücut ağırlığı 7600 gram (50-75 persentil, 0.2 SDS), boyu 61 cm (10-25 persentil, -1.0 SDS) idi. Cushingoid görünümde, yanaklarında ve sırtında hipertrikozisi mevcuttu (Resim 1 a ve b).



Resim 1 a : Topikal steroid kullanımına bağlı Cushing sendromu olgusu. Aydede yüz ve şişmanlık dikkati çekmektedir.



Resim 1 b : Olgumuzda topikal steroid kullanımına bağlı, özellikle sırt bölgesinde gelişen hipertrikozis.

Laboratuvar bulgularında, idrar mikroskopisinde mantar hifleri görülen hastanın idrar kültüründe *Candida species* (100 bin koloni) üredi. Biyokimyasal ve hemogram değerleri normal sınırlar içindeydi. Sabah saat 08.00'de adrenokortikotrophormon (ACTH) seviyesi <10 pg/ml (normal değerler 10-42 pg/ml), kortizol seviyesi 4 µg/dl (normal değerler 8-25 µg/dl) olarak ölçüldü. Düşük doz (1 µg) ACTH testi öncesi bazal kortizol seviyesi 4,1µg/dl olarak saptandı ve test sonrası pik kortizol seviyesi 3,8 µg/dl olarak saptandı.

Bu bulgular ışığında, hasta idrar yolu enfeksiyonu ve ilaca bağlı Cushing sendromu tanısıyla servisimize yatırıldı. Uygun antibiyotik tedavisi verilen hastanın kullandığı krem kesilerek önerilerle taburcu edildi. Hastanın daha sonraki izlemlerinde cushingoid görünümünün düzeldiği ve kilo alımının azaldığı saptandı.

Tartışma

Başlıca antienflamatuar, vazokonstriktif, antiproliferatif ve immünosüpresif etkileri olan lokal kortikosteroidlerin, klinik etkinliği yapısındaki steroid molekülüne, yoğunluğuna ve deriden emilimine bağlıdır. Normal bir deriden kolayca emilebileceği gibi, derinin enflamasyonu durumunda da emilimi artmaktadır. Çocukluk çağında, yüzey/hacim oranının yüksekliği ve dermis tabakasının inceliğinden dolayı, lokal steroidlerin deriden emilimi daha kolay olmaktadır ve sistemik etkileri daha fazla görülmektedir (1).

Bez dermatit etiolojisinde bir çok etmenin (mekanik sürtünme, nem ve derinin idrar ve dışkı ile temas içinde olması) rol oynadığı derinin yangısal bir hastalığıdır. Derinin geçirgenliği bozularak bir çok kimyasal ve bakteriyolojik etkene karşı engel olma görevini kaybetmiştir. Deri pH'sındaki değişiklikler, ikincil fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar olayı daha da karmaşık hale getirmektedir. Tedavide iritan maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması ve derinin nemlendirilmesi gibi semptomatik tedavi yanında gerekli durumlarda da %0,5-1'lik hidrokortizonlu ve/veya antifungal kremler önerilmektedir (4).

Kullanılan lokal steroidin epidermal ve dermal atrofi ve alerjik kontakt dermatit gibi lokal yan etkileri yanında Cushing sendromu, glokom, katarakt, iskemik nekroz ve daha uzun süreli kullanımına bağlı büyüme-gelişme geriliği gibi sistemik yan etkileri tanımlanmıştır. 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).

Kortizol sentezi kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) uyarısı ile pitüiter bezden salgılanan ACTH'ın salgılanması ile uyarılır. Kortikotropin salgılatıcı hormon, ACTH'ın ve dolayısıyla kortizolün gün içinde pulsatil şekilde salgılanmasını sağlar. Serum kortizol düzeyleri sabah saat 4-6 arası en yüksek iken, akşam en düşük değerlere ulaşmaktadır. Kortizol hem CRH salgılanmasını hem de ACTH salgılanmasını negatif geribildirim ile etkiler. Serum kortizol düzeyinin artması veya azalması CRH ve ACTH'ın aksi yönde artmasına veya azalmasına yol açmaktadır (5). Dışarıdan glukokortikoid alımı CRH ve ACTH salgılanmasını baskılar iken, adrenalectomi operasyonu geçirmiş bireylerde CRH ve ACTH seviyesi artmıştır. Dışarıdan ilaç alımı sonucu CRH ve ACTH salgılanmasının baskılanması, genelde ilacın kesilmesiyle geri döndürülebilir (6). Hastamızda aydede yüz ve hipertrikozis gibi klinik bulgularla beraber serum ACTH ve kortizol seviyesinin düşük ve düşük doz ACTH süpresyon testine de yanıt alınamaması Cushing sendromunu desteklemektedir (7). Çocukluk çağında iyatrojenik Cushing sendromu daha çok astım tedavisi için inhale budenozid kullanılan olgularda bildirilmiştir (8).

Klobetazol 17-propionat en güçlü topikal steroidlerden biridir (9). Hidrokortizon ile karşılaştırıldığında etkisi 1000 kat daha güçlüdür. Dermovate krem ve merhem, içinde aktif formda %0,05 oranında klobetazol 17-propionat içermektedir ve güçlü etkili (grup 1) yerel kortikosteroidler içinde sınıflandırılmaktadır. Glukokortikoid ve çok az miktarda da minerolokortikoid etkisi bulunmaktadır. Antienflamatuvar etkisi yanında vazokonstriktif ve antiproliferatif etkisi vardır. Başlıca ekzema, psöriyazis ve dermatit tedavisinde kısa süreli kullanılmaktadır (10). Güvenli doz aralığını lokal kullanımlarda saptamak zordur, ama Ohman ve arkadaşları (11) tarafından yayınlanan bir erişkin olguda haftalık 7.5 mg klobetazol propionat kullanımıyla dahi HPA aksında baskılanma geliştiği gösterilmiştir. Bizim olgumuzda ortalama haftalık 10 mg klobetazol propionat kullanılmıştı. Klinik olarak aydede yüzü, hipertrikozisi ve kısa sürede aşırı kilo alımı mevcuttu. Serum kortizol ve ACTH seviyesi düşüktü ve 1 µg'lık ACTH testine yanıt alınamamıştı. İlacın kesilmesiyle de bulgularda gerileme saptanmıştı.

Hastamız bu kadar güçlü topikal kortikosteroid kullanılmasına rağmen dermatit tedavisine yanıt alınamamasının sebebi ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar

sonucu lokal olarak steroid direnç gelişmesine bağlı olabilir. Lokal steroidlerin diğer bir yan etkisi de immünostüpresyona bağlı, fırsatçı bakteriyel ve fungal enfeksiyonların artmasıdır. Olgumuzda Cushing sendromu ile beraber fırsatçı candida enfeksiyonu da mevcuttu.

Sonuç olarak, Cushing sendromu bulgularıyla gelen hastalar dışarıdan ilaç alımı ve özellikle steroid kullanımı yönünden sorgulanmalıdır. Bez dermatit tedavisinde güçlü topikal steroidler ancak, çinko içeren koruyucu kremlere ve zayıf etkili topikal steroidlere yanıt alınmadığı zaman kullanılabilir. Bu hastaların aileleri ilacın kullanım şekli ve dozu konusunda bilgilendirilmeli ve hasta yan etkiler yönünden de yakından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Akan T. Topikal kortikosteroidlerin kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599- 604.
2. Ray DW. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *J Endocrinol* 1996; 149: 1- 5.
3. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000; 105: 794- 9.
4. Akşit S. Diaper Dermatitis STED 2001; 10: 328- 9.
5. Gaillarg RC. Neuroendocrine regulation. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenk PC (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2 nd edition. USA: Williams & Wilkins, 1993; 19- 45.
6. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endoc Rev* 1984; 5: 1- 14.
7. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol*. 2003; 58: 795- 6.
8. De Wachter E, Vanbesien J, De Schutter I, Malfroot A, De Schepper J. Rapidly developing Cushing syndrome in a 4-year-old patient during combined treatment with itraconazole and inhaled budesonide. *Eur J Pediatr*. 2003;162: 488- 9.
9. Haramura B, Tanaka A, Akimoto T, Hirayama N. Crystal structure of clobetasol propionate. *Analytical Sciences* 2003; 19: 37- 8.
10. Olsen EA, Cornell RC. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 246- 55.
11. Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Soc Med*. 1987; 80: 422- 4.