

Topikal steroid kullanımına bağı iyatrojenik Cushing sendromu

Iatrogenic Cushing's syndrome due to topical steroid

Nihal Hatipoğlu,

Dr., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty,
nihalhatipoglu@yahoo.com

Selim Kurtoğlu,

Prof. Dr., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty,
selimk@erciyes.edu.tr

Mehmet Keskin,

Dr., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty,
mehmetozlemkeskin@yahoo.com

Mustafa Kendirci,

Prof. Dr., MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty,
kendirci@erciyes.edu.tr

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(2\)155-158.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(2)155-158.pdf)

Submitted : May 30, 2006
Revised : December 12, 2006
Accepted : January 8, 2007

Corresponding Author:

Selim Kurtoğlu
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty,
38039, Kayseri, Turkey

Telephone : +90 352 4374901 - 22105
E-mail : selimk@erciyes.edu.tr

Özet

Steroid preparatlarının, birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanan iyatrojenik Cushing sendromu son derece sıktır. Topikal glukokortikoidlerin sistemik emilimi, çocuklarda hipotalamo-pituitar-adrenal aksın baskılanmasına neden olabilir. Burada, Cushingoid görünümlü iki olgu sunuldu. Olgulara, diaper dermatit nedeniyle topikal steroid tedavisi verilmisti. Bulgularımız topikal steroid kullanılan hastalarda iyatrojenik Cushing sendromu gelişmesi riskinin olduğunu ve özellikle süt çocukluğu döneminde, topikal steroid kullanımının kısa süre ve düşük potensli ajanlarla sınırlandırılması gerektiğini gösterir.

Anahtar Kelimeler: **Cushing sendromu; İyatrojenik hastalık; Süt çocuğu; Steroidler.**

Abstract

Iatrogenic Cushing's syndrome due to the use of steroid medication is extremely common because of the widespread use of these medicines in the treatment of many diseases. Systemic absorption of topical glucocorticoids may result in hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in children. In this study, two cases with Cushing stigmata were presented. They had been administered topical corticosteroid treatment because of diaper dermatitis. We suggest that physicians should be alert to the signs of Cushing's syndrome in patients on topical steroid therapy. In addition, these findings show that the use of topical steroids, especially during infancy, should be limited to a short period and less potent agents should be preferred.

Key Words: **Cushing syndrome; Iatrogenic disease; Infant; Steroids.**

Giriş

Sentetik kortikosteroidlerin pek çok hastalıktaki belirgin iyileştirici etkisi, yaygın olarak kullanılmasına neden olmuş ve beraberinde yan etkileri de artan sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Günümüzde sistemik kullanım dışında deri ve saçlı deriye topikal, inhale, intranasal, intralezyonel, intraokuler, intraartikuler ve intradermal yollarla da kullanılmakta ve bu kullanım şekillerine bağlı gelişen yan etkiler bilinmektedir(1-7).

Tedavi amacıyla steroid kullanımında en sık görülen endokrinolojik yan etki iyatrojenik Cushing Sendromu gelişmesidir. Uzun süreli veya potent topikal steroid kullanımı sonucu iyatrojenik Cushing Sendromu gelişen iki olgu sunularak, çocukluk döneminde topikal steroid kullanımının gözden geçirilmesi gerekliliği vurgulandı.

Olgu Sunumu

Olgu 1

11 aylık kız hasta; huzursuzluk, uykusuzluk, iştah artışı, büyümede yavaşlama, yanaklarda şişme ve kilo artışı şikayetleriyle getirildi. Son dört aydır bu şikayetleri olan hastanın yaklaşık altı aydır diaper dermatit tanısı ile sürekli olarak günde 3 kez Dermovate krem (Clobetasol 17-propionare) kullandığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10 kg (50-75p), boyu 68 cm (10p), baş çevresi 43,5 cm (3-10p), nabız 80/dk, solunum sayısı 24/dk, kan basıncı 80/40 mmHg idi. Baş ve boyun muayenesinde aydede yüzü görünümü mevcuttu. Yanaklar pletorik olup, ensede bufalo hörgücü görünümü mevcuttu (Resim 1, 2).

Perincede atrofik değişiklik gösteren ve cilt üzerinde yaygın dağılım gösteren eritemli püstüller lezyonlar mevcuttu. Hastanın diğer sistem bulgularında özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 11,4 g/dl, hematokrit % 36,6; MCV 78,4 fl; beyaz küre 15.100/mm³, trombosit 588.000/mm³ idi. Biyokimyasal incelemede total kolesterol 337 mg/dl, LDL kolesterol 262,2 mg/dl olup diğer değerler normaldi. Annenin ve babanın lipid profilleri de normal olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyonları normal, adrenokortikotropik hormon (ACTH) 10,83 pg/ml (10-60); kortizol 1,05 µg/dl (2,8-23) olarak değerlendirildi. Kemik yaşı 1 yaşla uyumlu, surrenal ultrasonografisi normaldi.

Hastanın kullandığı topikal steroid kesilerek standart doz (250 µg/1,73 m²) ACTH uyarı testi yapıldı. Bazalde kortizol 1,77 µg/dl, 60. dakikada 10,18 µg/dl olarak ölçüldü. Yanıt normal olarak değerlendirildi. Topikal steroid tedavisi kesildi. Hastanın takiplerinde kortizol düzeyi ve klinik görünümü düzeldi.

Olgu 2

35 günlük kız hasta; kusma, huzursuzluk, yanaklarda şişlik problemiyle başvurdu. Öyküsünden; yenidoğan döneminde iki gün süreyle, diaper dermatit tanısı ile geniş bir bölgeye Dermovat krem (clobetasol 17-propionare) kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede; ağırlık 5.400 gr (25-50p), boy: 55cm (10-25p), BÇ: 37 cm (3-10p), vital bulguları stabil, Cushingoid görünümde idi. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 11,6 g/dl; hematokrit % 36; MCV 100 fl; beyaz küre 18.000/mm³, trombosit 337.000/mm³ idi. Rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda idi. Hormonal testlerinden kortizol 0,95 g/dl; ACTH 3,17 pg/ml; kemik yaşı takvim yaşıyla uyumlu, surrenal USG normal idi. Standart doz ACTH uyarı testi (250 µg/1,73 m²) yapıldı. Kortizol düzeyi bazalde 1,54 µg/dl, 60. dakikada 11,22 µg/dl idi. Hastanın takiplerinde Cushingoid görünümü düzeldi ve serum kortizol düzeyi normale döndü.

Tartışma

Ekzogen kullanılan glukokortikoidler hipotalamo-pituitar-adrenal aks supresyonu yaparak sekonder adrenal yetmezliğin en sık nedenini oluştururlar. ACTH ve CRH'nun yetersiz salgılanmasına yol açar ve sonuç olarak adrenal kortizol salgılanmasının yetersiz kalmasına neden olurlar. Hastalarda gövdede obezite, aydede yüzü, hirsutizm, mor renkli strialar, hipertansiyon, kas güçsüzlüğü, akne, ciltte kolay morarma ve bufalo hörgücü gibi bulgular özellikle ilerlemiş olgularda görülür. Klasik cushingoid görünüm, çocuklarda başlangıç bulgusu olmayabilir. Çocuklarda en erken farkedilen kilo alımı ve büyümede duraklamadır. Aşırı kilolu ve büyümesi duraklamış çocuklarda Cushing sendromu için değerlendirme yapılmalıdır (8). Sunulan her iki vaka da topikal steroid kullanımı sonucu cushingoid görünüm gelişen ve büyümesi duraklayan olgulardı.

Topikal kortikosteroidler 1952'den beri kullanılmaktadır. Kortikosteroid molekülü üzerinde yapılan modifikasyonlarla, zamanla önceki potensleri ve perkutan absorsiyonları artırılarak etkinlikleri genişletilmiştir. Topikal kullanılan kortikosteroidler ciltten absorbe edilir ve hipotalamo-pituitar-adrenal aksda supresyona neden olurlar (9). Supresyonun derecesi, kortikosteroidin potensine, uygulanan ciltteki laserasyon alanının genişliğine ve kapalı bölgelere uygulanmasına bağlıdır (10). Kapatma stratum korneumun hidrasyonunu artırarak kortikosteroidin absorpsiyonunu hızlandırır. Bu nedenle doğal kapalı intertriginöz bölgelerde örneğin; aksilla, genital ve perianal bölgelerde potent kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. (11,12)

Vücut kitleleriyle karşılaştırıldığında vücut yüzey alanları geniş ve ciltleri ince olduğu için çocuklar kortikosteroidlerin perkutanöz absorpsiyonundan kaynaklanan sistemik yan etkilere daha duyarlıdır. Diaper alanı kapalı tutulan bir bölge olduğundan en düşük potensdeki kortikosteroidlerin çok kısa bir zaman diliminde kullanılması gerekir. Süt çocukları daha büyük çocuklara göre en düşük potensli kortikosteroidi bile daha yüksek oranda absorbe edebilir (9). On iki yaşın altındaki çocuklarda potent kortikosteroidlerden kaçınmak gerekir (13). Potent topikal glukokortikoidlerin sistemik yan etkilerini önlemek için erişkinlere haftada 50 gr, çocuklara ise 15 g verilmesi önerilmektedir (14).

Tanı için ilk önce plazma kortizol ve ACTH düzeyleri bakılmalıdır. Subnormal kortizol ve düşük ACTH sekonder hipokortikolizmi düşündürür. Düşük-normal plazma kortizol düzeyi ile hafif formda adrenal supresyonun kanıtlanması daha zordur. Tanının teyidi için hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı uyaran dinamik testler gereklidir (15). Kortizol sekresyonunu provoke eden ajanlar olarak metirapon, insülin, CRH ve sentetik ACTH kullanılabilir. İnsülin ve metirapon testleri hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın tam olarak değerlendirilmesinde avantajlı olmasına rağmen diğer testlere göre yapılması daha zor ve daha risklidir. Primer adrenal fonksiyonların değerlendirilmesinde standart ACTH (250mg/ m²) stimülasyon testi iyi bilinen bir testtir. Fakat sadece azalmış endojen ACTH uyarısından dolayı atrofiye olmuş gland için yetmezlik geliştiğinde sekonder adrenal hipofonksiyonu belirler (16). Klinikte uzun dönem kortikosteroid kullanımı sonrası tüm olgulara yapılması önerilir (17). Düşük doz ACTH testi orta şiddette adrenal supresyonun belirlenmesinde faydalıdır. Standart doza göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (18). Fakat düşük dozun ticari preparatının yokluğu ve tanı kriterlerinin çelişkili olması yaygın olarak kullanımını kısıtlamaktadır (16). Her iki vakada da standart doz ACTH stimülasyon testi kullanıldı.

Yetmezlik belirlendiğinde önerilen; sekonder adrenal yetmezlik düzelinceye kadar steroid dozunun azaltılarak kesilmesidir (19).

Sonuç olarak büyüme yetersizliği, kilo alım öyküsü olan çocuklar değerlendirilirken detaylı ilaç alım öyküsü ile beraber topikal, inhale, intranazal ya da oral steroid kullanıp kullanmadığının sorgulanması önemlidir. Steroid içeren ilaçlar kullanılırken yan etkiler, özellikle adrenal

supresyon ve iyatrojenik Cushing sendromu açısından yakın takip gerekmektedir. Uzun süreli steroid kullanılan çocuklarda lineer büyümenin dikkatli takibi ve aşırı glukokortikoid verilmesinin klinik bulgularını tanımlayacak klinik tablonun aralıklı fizik muayene ile takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle süt çocuğu döneminde topikal steroid kullanırken, kullanım dozu ve uygulama süresinin kısıtlı tutulması gerektiği ve düşük potensli steroidlerin tercih edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.



Resim 1: Hastanın ay dede yüzü ve pletorik yanak görünümü.



Resim 2: Hastanın ensesinde buffalo hörgücü görünümü.

Kaynaklar

1. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 561-563.
2. Gold-von Simson G, Kohn B, Axelrod FB. Cushing syndrome from topical foam steroid use in an adolescent male. *Clin Pediatr* 2006; 45: 97-100.
3. Allen DB. Safety of inhale corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-220.
4. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87: 45-48.
5. Teelucksingh S, Balkaran B, Ganeshmoorthi A, Arthur P. Prolonged childhood Cushing's syndrome secondary to intralesional triamcinolone acetonide. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 89-91.

6. Ozerdem U, Levi L, Cheng L, Song MK, Scher C, Freeman WR. Systemic toxicity of topical and periocular corticosteroid therapy in an 11-year-old male with posterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 240-241.

7. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's Syndrome after intra-articular and intradermal administration of triamcinolone acetonid in three pediatric patients. *Pediatrics* 2004; 113: 1820-1824.

8. Miller WL. The adrenal cortex and its disorders. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical pediatric endocrinology*, 4th edition, Oxford: Blackwell Science, 2001: 356-357.

9. Turpeinen M, Salo O, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortison on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986; 115: 475-484.

10. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effect of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 246-253.

11. Olsen EA, Cornell R. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 246-255.

12. Harris DW, Hunter JA. The use and abuse of 0.05 per cent clobetasol propionate in dermatology. *Dermatol Clin* 1988; 6: 643-677.

13. Fritz KA, Weston WL. Topical corticosteroids. *Ann Allergy* 1983; 50: 68-76.

14. Ohnishi T, Suzuki T, Watanabe S, Takahashi H. Erythrodermic psoriasis associated with hyperuricemia and iatrogenic Cushing's syndrome due to topical corticosteroid therapy. *Int J Dermatol* 1996; 35: 379-380.

15. Oelkers W. Clinical diagnosis of hyper- and hypocortisolism. *Noise Health* 2000; 2: 39-48.

16. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 74-82.

17. Chamberlin P, Meyer WJ. Management of pituitary-adrenal suppression secondary to corticosteroid therapy. *Pediatrics* 1981; 67: 245-251.

18. Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproductibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 ig) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 153-158.

19. Joe EK. Cushing syndrome secondary to topical glucocorticoids. *Dermatol Online J* 2003; 9: 16.