

Topikal steroid kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu: İki vakanın takdimi

Banu Nur¹, Gülay Karagüzel², Doğa Türkkahraman², Sema Akçurin³, İffet Bircan³

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Nur B, Karaguzel G, Turkkahraman D, Akcurin S, Bircan I. (Department of Pediatrics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey). Iatrogenic Cushing syndrome secondary to topical steroids: a report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 125-128.

Diaper dermatitis is one of the most common skin disorders. We present two cases with iatrogenic Cushing syndrome due to topical steroid therapy including clobetasol 17-propionate (Dermovate), betamethasone 17-valerate (Betnovate C) and mometasone furoate (Elocon). Since chronic topical steroid therapy can result in hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, we emphasize the importance of warning parents about potential side effects of topical steroid creams.

Key words: diaper dermatitis, topical steroid, infancy.

ÖZET: Diyaper dermatiti sık görülen cilt hastalıklarından birisidir. Yazımızda diyaper dermatiti nedeniyle topikal klobetazol 17-propiyonat (Dermovate), betametazon 17-valerat (Betnovate C) ve mometazon furoat (Elocon) kullanılan ve iatrojenik Cushing sendromu gelişen iki vakayı sunduk. Kronik topikal steroid kullanımı HPA ekseninin disfonksiyonuyla sonuçlanabileceğinden, ailelerin olası yan etkilere karşı uyarılmasının ve etki gücü düşük ajanların tercih edilmesinin önemini vurgulamaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Diyaper dermatit, topikal steroid, süt çocuğu

Erken çocukluk döneminin en sık rastlanan deri lezyonlarından biri diyaper dermatiti (bez dermatiti)'dir. Diyaper dermatiti, çocuk bezi ile temas eden derinin enflamatuvar reaksiyonu sonucu oluşmakta ve tedavisinde bazı vakalarda topikal glukokortikoidler kullanılabilir. Günümüzde birçok deri hastalığının tedavisinde topikal steroidlerin kullanıma girmesi ile olumlu etkilerinin yanı sıra; yüksek doz, uzun süreli kullanım ve yanlış endikasyon sonucu ağır yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir.

Bu makalede diyaper dermatiti nedeniyle topikal klobetazol 17-propiyonat (Dermovate, 25 gram), betametazon 17-valerat (Betnovate C, 15 gram), mometazon furoat (Elocon, 30 gram) tedavisi uygulanan ve sonrasında iatrojenik Cushing sendromu gelişen iki vaka sunulmuştur.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Anne sütü ile beslenen dört aylık kız vaka kilo artışı, yanaklarda ve kollarda şişlik yakınmasıyla getirildi (Şekil 1). Öyküsünde 25 yaşındaki



Şekil 1. Vaka 1: Üç aylıken aydede yüzü görünümü.

anneden, zamanında, 2800 gr ağırlığında doğduğu, aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ilk çocuğu olduğu, bir aylıkken idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla trimetoprim-sulfometaksazol ve amikasin tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; arteriyel kan basıncı 80/45 mmHg, vücut ağırlığı 6.250 gr (50. persentil), boy 58.5 cm (10-25. persentil), baş çevresi 39.5 cm (10-25. persentil), aydede yüz görünümü, üst ekstremitelerinde daha belirgin olan kilo artışı ve diyaper dermatiti vardı (Şekil 1). Laboratuvar incelemelerinde; serum glukoz 95 mg/dl (normali, N: 70-105 mg/dl), sabah serum kortizolü 4.2 µg/dl (N: 8-25 µg/dl), akşam serum kortizolü 2.5 µg/dl, adrenokortikotropin (ACTH) 101 pg/ml (N: 10-42 pg/ml) idi. Düşük doz (1mg) ACTH uyarı testinde zirve kortizol düzeyi 17.41 µg/dl (N: <18 µg/dl) olarak saptandı. Total kolesterol 60 mg/dl (N: 45-180), HDL 9 mg/dl (N: 35-85 mg/dl), LDL 47 mg/dl (N: 60-130), VLDL 98 mg/dl (N: 5-34), trigliserit 490 mg/dl (N: 30-86) idi. Anne ve babanın lipid profili normaldi. Parsiyel adrenal yetmezlikle uyumlu laboratuvar bulgularının ışığında öyküsü yeniden irdelendiğinde vakaya bir aylık iken, iki ay süresince günde iki kez her birinden ikişer kutu, mometazon furoat (60 gr/total) ve klobetazol 17- propiyonat (50 gr/total) içeren topikal steroid tedavisi uygulandığı öğrenildi. Topikal steroid tedavisine bağlı iatrojenik Cushing sendromu tanısı konulan vakanın sekizinci ayda cushingoid görünümü ve hipertrigliseridemi tamamen düzeldi (Şekil 2).



Şekil 2. Vaka 1: Sekiz aylıkken görünümü.

Vaka 2

Yedi aylık kız vaka kilo artışı, yanaklarda şişlik yakınması ile getirildi (Şekil 3). Öyküsünde anne sütü ve ek besinlerle beslendiği, doğum ağırlığının 3100 gr olduğu, iki aylık iken idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle sefaklor, siprofloksasin ve beş aylık iken diyaper dermatiti nedeniyle verilen klobetazol 17- propiyonat (50 gr/total), betametazon 17- valerat (30 gr/total) içeren topikal steroidleri bir ay boyunca günde iki kez her birinden ikişer kutu kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; arteriyel kan basıncı 95/52 mmHg, vücut ağırlığı 7.4 kg (25-50. persentil), boy 61.5 cm (3-10. persentil), baş çevresi 43 cm (50 persentil) ve aydede yüz görünümü vardı (Şekil 3). Laboratuvar incelemelerinde; glukoz 55 mg/dl, sabah serum kortizolü 0.17 µg/dl, ACTH 26 pg/ml, düşük doz (1mg) ACTH uyarı testinde zirve kortizol düzeyi 1.93 µg/dl olarak saptandı.



Şekil 3. Vaka 2: Başvuru anındaki yedi aylıkken aydede yüzü görünümü.

Total kolesterol 209 mg/dl, HDL 43 mg/dl, LDL 144 mg/dl, VLDL 22 mg/dl, trigliserit 109 mg/dl idi. Anne ve babanın lipid profili normal saptandı.

Topikal steroid tedavisine bağlı iatrojenik Cushing sendromu tanısıyla izlenen vakanın iki aylık izleminde cushingoid görünümü ve hiperkolesterolemisi tamamen düzeldi (Şekil 4).

Tartışma

İatrojenik Cushing sendromu, farmakolojik dozda glukokortikoid verilmesi ile primer olarak veya aşırı ve uzun süreli ACTH



Şekil 4. Vaka 2: Sekiz aylıkken görünümü.

uygulanımı sonucu sekonder olarak gelişir. En sık neden oral glukokortikoid tedavisi olmakla birlikte, inhalasyon uygulaması da hiperkortizolizm bulgularına neden olabilir. Aydede yüz görünümü, obesite, hirsütizm, büyümede yavaşlama ve hipertansiyon Cushing sendromunu akla getiren bulgulardır^{2,3}. Çakır ve arkadaşları⁴ tarafından altı aylık bir kız bebekte diyaper dermatiti tanısıyla topikal klobetazol 17-propiyonat kullanımı sonrası, Sıklar ve arkadaşları⁵ tarafından da dokuz aylık bir kız bebekte topikal klobetazol 17-propiyonat kullanımı sonrasında gelişen iatrojenik Cushing sendromu tanımlanmıştır. Vakalarımızda klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte Cushing sendromu düşünülerek öykü yeniden irdelendiğinde, diyaper dermatiti tanısıyla güçlü topikal steroidlerden klobetazol 17-propiyonat, betametazon 17-valerat, mometazon furoat kullanıldığı öğrenildi.

Diyaper dermatiti, bez bağlanan deri bölgesinde kızarıklıkla başlayıp, ağır vakalarda büller ve açık yaralara yol açabilen, derinin yangısal bir hastalığıdır. Etiyolojisinde aşırı nem, mekanik sürtünme, idrar veya dışkının uzun süre deri ile teması, beze karşı allerjik reaksiyon gibi birçok etmen rol oynamaktadır. Hafif vakalarda döküntüler 3-4 gün içinde kendiliğinden düzelmektedir⁶. Tedavisinde sık bez değiştirme, derinin hava ile temasını sağlama, koruyucu kremler ve derinin nemlendirilmesi önerilmektedir^{6,7}. Vezikül, erozyon gibi akut dermatit tablosu görülen vakalarda kısa süreli olmak üzere, düşük konsantrasyonlu ve yan etkileri az olan % 0.5-1'lik hidrokortizonlu kremler kullanılabilir^{4,6-8}. Losyon, krem ve pomad şeklinde olabilen topikal kortikosteroidler, renksiz ve kokusuz oluşu, deri irritasyonu yapmayı, kullanım kolaylığı

ile geniş kullanım alanı bulmaktadır^{3,9,10}. Çocukluk çağında dermis tabakasının inceliği, yüzey hacim oranının yüksekliği ile deriden emilimi ve sistemik yan etkilerinin görülme sıklığı artmaktadır. Altı aylıktan küçük bebeklerde topikal steroidlerin penetrasyonu yüksektir ve özellikle etki gücü yüksek olan steroid kullanımından kaçınılmalıdır³. Topikal steroidlerin dermal atrofi, kontakt dermatit gibi lokal yan etkilerinin yanında, hiperglisemi, adrenal yetmezlik, Cushing sendromu, gastrik ülser, intrakranial basınç artışı, gelişme geriliği, katarakt, glokom gibi sistemik yan etkileri de tanımlanmaktadır¹¹⁻¹³.

Dört haftadan uzun süren, fizyolojik dozun üstünde glukokortikoid tedavisi alanlarda kortikotropin salgılatıcı hormon ve ACTH sekresyonu baskılanmakta ve buna ikincil olarak adrenal korteks atrofi gelişebilmektedir. İlaç kesimi sonrasında bezin iyileşme dönemi ortalama altı haftadır, ancak bu süre altı aya kadarda uzayabilmektedir¹⁴. Vakalarımızda düşük serum kortizol düzeyleri ve düşük doz ACTH uyarı testine yeterli yanıt alınamaması, topikal steroid tedavisine ikincil hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin baskılanması sonucu gelişen adrenal yetmezliği göstermekteydi. Kortizolün düşük düzeyde olmasına rağmen birinci vakada hafif yüksek ve ikinci vakada normal ACTH düzeyleri; HPA ekseninin iyileşme dönemine girdiğine işaret etmekteydi. Bilindiği üzere iyileşme sürecinde hipotalamus ve hipofiz dokularının fonksiyonları, adrenokortikal bezinin fonksiyonlarından daha önce düzelmektedir¹⁵. Hastalarımızda saptanan hiperlipideminin ise steroid kullanımına sekonder olduğu düşünüldü¹⁴.

Glukokortikoid tedavisi, farmakolojik dozda tedavi ve yerine koyma tedavisi olmak üzere iki grupta toplanabilir. Farmakolojik dozda glukokortikoidler uzun süreyle kullanıldığında HPA eksenini baskılamaktadır. Bu nedenle kullanılmakta olan steroid dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Yerine koyma tedavisinde ise ihtiyaca göre doz ayarlaması oldukça güçtür. Çocuklarda doz ayarlaması hidrokortizon gibi daha az potent bir glukokortikoid ile daha kolay yapılabilmektedir¹⁶. Vakalarımızda, kullanılan steroid tedavisinin başvurdan bir ay önce kesilmiş olması, adrenal yetmezlik bulgularının olmayışı ve yaptığımız testlerde HPA ekseninin iyileşme sürecinde olması nedeniyle, yerine

koyma tedavisi uygulamadık. Aileleri enfeksiyon gibi stres durumlarında glukokortikoid yerine koyma tedavisi yapılabileceği yönünde bilgilendirdik ve gerekli önlemler alınarak vakalarımızın yakın izleme alınmasını uygun gördük.

Her iki vakamızda da kullanılan topikal steroidlerin oluşturduğu Cushing tablosu, bu ilaçların seçiminde etki güçleri ve hastaların yaşı göz önüne alınarak endikasyonun ve kullanım süresinin dikkatle düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Tek kullanımlık bezlerin tercih edilmesi, sık bez değiştirme, alkol ve parfüm içermeyen deri temizleyicilerinin kullanılması gibi diyaper dermatitten koruyucu yaklaşımlar arzu edilmeyen ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasını önleyecektir. Endikasyonu halinde zayıf etkili topikal steroidler kısa süreli olarak kullanılmalı, güçlü etkili steroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Ülkemizde reçetesiz olarak bu ilaçların kolay temin edilebilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Cushing sendromu kliniği saptanan vakalarda dermatit öyküsü varsa steroid içeren topikal ajanların kullanımı sorgulanmalıdır. Güçlü etkili ve uzun süreli topikal steroid kullanan vakalarda Cushing sendromunun erken tanısı, gelişebilecek adrenal supresyon gibi ciddi tablolar nedeniyle önemlidir. Vakalarımız, topikal steroid kullanım endikasyonlarının özenle seçiminin önemini, ailelerin uzun süreli kullanım ve ilacın doz aşımında gelişebilecek yan etkilere karşı uyarılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short Synacten test (1 µg), the conventional dose short synacten test (250 µg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 838.
2. 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.
3. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-537.
4. Çakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A. Topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 102-104.
5. Siklar Z, Bostancı I, Atlı O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (5): 561-563.
6. Akşit S. Diyaper dermatit. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001; 10: 328-329.
7. Gokalp AS, Aldirmaz C, Oguz A, Gultekin A, Bakıcı MZ. Relation between the intestinal flora and diaper dermatitis in infancy. *Trop Geogr Med* 1990; 42(3): 238-240.
8. Boiko S, Treatment of diaper dermatitis. *Dermatol Clin* 1999; 17: 235-240.
9. Usta BE, Arslan Z, Özmen S, Atmaca S, Aslan B. Adenoid hipertrofi çocuklarda nazal mometazon furoatın etkisi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2003; 1: 17-24.
10. Akan T. Topikal kortikosteroidlerin kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599-604.
11. Hendrikse JC, Molenaar AJ. Adrenal and pituitary function during long-term topical steroid therapy. *Dermatologica* 1972; 144:179-180.
12. Hogan DJ, Sibley JT, Lane PR. Avascular necrosis of the hips following long-term use of clobetasole propionate. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 515-517.
13. Katsushima H, Souma K, Nishio C. Glaucoma and posterior subcapsular cataract after long-term use of corticosteroid lotion in case with photodermatitis. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1986; 40: 1345-1349.
14. Migeon CJ. Adrenal cortex. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology* (3rd ed), revised and expanded). New York: Markel Dekker, Inc, 1996: 321-345.
15. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology Vol 2*, (5th edition) Philadelphia: WB Saunders, 2001: 2335-2340.
16. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescents. *J Pediatr* 1990; 117: 892-896.