

TOPIKAL STEROİDLİ POMADLARA BAĞLI İYATROJENİK CUSHİNG SENDROMU

Dr. Avni Kaya¹, Dr. Sevil Arı Yuca², Dr. Murat Doğan², Dr. Ertan Sal¹, Dr. Hayrettin Temel¹, Prof. Dr. Yaşar Cesur²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN.

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, VAN

ÖZET

Bez dermatiti, bebeklerde bez bağla-nan bölgelerde oluşan kızarıklık, daha ağır olgularda bül ve açık yara şeklinde görülebilen deri lezyonlarıdır. Tedavide iritan maddelerin ortamdan uzaklaştırılması ve derinin nemlendirilmesi gibi semptomatik tedavi yanında gerekli durumlarda %0,5-1'lik hidrokortizonlu ve/veya antifungal kremler de önerilmektedir. Yedi aylık kız olgu ve altı aylık erkek olgu, aşırı kilo alımı şikayetleriyle getirildi. Fizik muayenelerinde, aşırı obez görünümümlü olup ve cilt altı yağ dokusu ileri derecede artmıştı. Her iki olguda son 3 aydır clobetasol 17-propionate içeren kremleri kullanmışlardı. Soygeçmişleri normaldi. Her iki olgu da Adrenokortikotropik hormon <5,00 pg/mL

(25-100), Kortizol <1,00 µg/dL (5-23 µg/dL) olarak geldi. Olgulara topikal steroidli pomada bağlı Cushing sendromu tanısı kondu ve kullandıkları pomadlar kesildi. Olgulardaki Cushingoid görünüm zamanla azaldı ve bir süre sonra ortadan kayboldu.

Olgular semptomsuz takip edilmektedir. Bez dermatitinde; gerçek endikasyon olmadan özellikle de reçetesiz olarak güçlü steroid içeren topikal pomadlar kullanıldığı sürece iyatrojenik Cushing sendromlu yeni vakaların görülmesi sürpriz olmayacaktır.

• **Anahtar Kelimeler:** Cushing sendromu, bez dermatiti, topikal steroidli pomadlar Nobel Med 2009; 5(3): 95-98

ABSTRACT

IATROGENIC CUSHING'S SYNDROME DUE TO TOPICAL STEROID

Diaper dermatitis (napkin rash) is a skin disease which can be seen in diaper areas of babies as rubor and in more serious cases as bulla and open wounds. For treatment in necessary conditions, it is suggested to use antifungals and/or 0.5-1% hydrocortisone pomads in addition to symptomatic therapy such as moistening of the skin and removal of irritant agents from area. Seven-month-girl and six-month-boy case was brought with excess weight intake complaints. They were excessively obese and had an increase adipose tissue under their skins. Both cases had used pomads involving clobetasol 17-propionate for the last 3 months. Their family

history was normal. Serum ACTH levels was <5.00 pg/mL (25-100 pg/mL) and plasma cortisol levels was <1.00 µg/dL (5-23 µg/dL) in both cases. Cushing's syndrome associated with pomade with topical steroid was diagnosed in the cases and pomades that they used were abandoned. The cushinglike appearance has declined over time and disappeared after some time. Cases are being followed as asymptotically.

It would not be surprising to see more new cases of iatrogenic Cushing's syndrome, until usage of topical pomades, which has high steroid effect, without indication and especially without prescription is stopped.

• **Key Words:** Cushing's syndrome, diaper dermatitis, pomades with topical steroid Nobel Med 2009; 5(3): 95-98

GİRİŞ

Bez dermatiti (diaper dermatit), bebeklerde bez bağlanan bölgelerde oluşan kızarıklık, daha ağır olgularda bül ve açık yara şeklinde görülebilen deri lezyonlarıdır. Tedavide iritan maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması ve derinin nemlendirilmesi gibi semptomatik tedavi yanında gerekli durumlarda %0,5-1'lik hidrokortizonlu ve/veya antifungal kremler de önerilmektedir.¹ Güçlü topikal steroidlerin sistemik absorpsiyonu, bazı hastalarda geriye dönüşümlü olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksının baskılanmasına, immün sistem bozukluğu ile Cushing sendromu (CS) belirtilerine yol açabilir.² Bu makalede süt çocukluğu döneminde lokal steroidli pomadların uzun süreli kullanımına bağlı gelişen iki iyatrojenik CS olgusunu sunarak lokal steroidli pomadların bebekler için pek de masum olmadığını literatür eşliğinde tartışarak, konunun önemine dikkatlerin çekilmesini amaçlandı.

OLGU 1

Yedi aylık kız hasta, bir ay önce başlayan yanaklarda şişkinlik şikâyetiyle getirildi. Özgeçmişinde daha önce sağlıklı olduğu, hastanede, normal vajinal yol ile miyadında, komplikasyonsuz olarak doğduğu öğrenildi. Altı ay yalnız anne sütü aldığı ve son bir aydır anne sütüne ek olarak markalı yapay mama kullandığı öğrenildi. Beş-altı aylıkken destekli, altı aylıkken desteksiz oturmaya başladığı öğrenildi.

Olgumuz etrafı ile ilgiliymiş, oyuncaklarla oynuyor, anlamsız sesler çıkarıyormuş. Şimdiye kadar dört kez aşılanmış. Son üç aydan bu yana var olan bez dermatiti için devamlı olarak toplam dört kutu clobetasol 17-propionate içeren merhemi kullandığı öğrenildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yakın akrabalarında benzer durumda kimse yoktu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık, Cushingoid yüz görünümü vardı. Ciltte hipertrikozu, striası, akantosis nigrikans, tüylenmesi yok idi. Kardiyovasküler, solunum ve batin muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı 6800 gr (10-25 persentil), boyu 62 cm (3-10 persentil), baş çevresi 41,5 cm (10-25 persentil) ve boya göre ideal ağırlığının %106'da idi.

Arteriyel tansiyon 90/50 mmHg idi. Kalp tepe atımı 110/dakika, vücut sıcaklığı 37,5°C (koltuk altından), solunum sayısı 26/dakika idi. Laboratuvar incelemesinde beyaz küresi 12100/mm³, hemoglobin 12,1 g/dL, kan şekeri 80 mg/dL, aspartat aminotransferaz 42 U/L, alanin aminotransferaz 52 U/L, kan üre azotu 12 mg/dl, kreatinin 0,4 mg/dl ve tiroid hormonları yaşına göre normal değerlerde bulundu. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) <5,00 pg/mL (25-100), Kortizol <1,00 µg/dL (5-23 µg/dL). İdrar kültüründe üreme olması



Resim . Topikal steroidli pomad uygulanmasına bağlı vücutta Cushingoid görünüm

üzerine kültür antibiyograma uygun antibiyotik verildi. Olgu topikal steroid uygulamasına bağlı CS olarak değerlendirildi (Resim). Kullandığı topikal kortikosteroidli pomad kesildi. Anne ve baba hastalık hakkında bilgilendirildi, ateşli bir hastalık durumunda bizlerle irtibata geçmesi ve kalabalık ortamlara götürülmemesi önerildi. HHA aksın fonksiyonunun değerlendirmek için planlanan ACTH testi yapılamadı. Bir ay sonra ACTH 18,4 pg/mL, kortizol 8,44 ug/dL bulundu. Hastanın daha sonraki izlemlerinde Cushingoid görünümünün düzeldiği, aydede yüzü görünümünün geçtiği ve kilo alımının azaldığı saptandı. Olgu, takibinin üçüncü ayında olup semptomsuz izlenmektedir.

OLGU 2

Altı aylık erkek hasta bir ay önce başlayan aşırı iştah artışı ve şişmanlama şikâyetleriyle getirildi. Özgeçmişinde hastanede, normal vajinal yol ile miadında, komplikasyonsuz olarak doğduğu öğrenildi. Akut gastroenterit ve dehidratasyon nedeniyle bir kez hastanede tedavi aldığı ve sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi.

İştahının çok fazla olduğu sürekli emmek isteği ve aşırı emmesi olduğu öğrenildi. Olgunun desteksiz oturabildiği, etrafı ile ilgili olduğu ve tek heceli kelimeler söyleyebildiği öğrenildi. Aşırı zamanında ve tam yapılmıştı. Bez dermatiti nedeni ile üç ay önce doktor tavsiyesi ile clobetasol 17-propionate içeren (50 gr/kutu, %0,05'lik) ve prednicarbate (30 gr/kutu, %0,25'lik) içeren topikal pomad kullanmaya başlamışlar. Aile daha sonraki benzer şikâyetleri için aynı pomaddan clobetasol 17-propionate'dan iki kutu ve →

prednicarbate'den bir kutu ardışık şekilde kullanmış. Dermatiti geçmeyen hasta kilo alımı olması nedeni ile getirildi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinci açık, Cushingoid yüz görünümü mevcuttu. Tüm vücudu aşırı obez görünümlü idi. Cilt altı yağ dokusu ileri derecede artmıştı. Buffalo hörgücü görünümü vardı, stria ve akantosis nigrikans yoktu, tüylenme yoktu. Kardiyovasküler, solunum ve batin muayeneleri doğal idi. Vücut ağırlığı 8.110 gr (75-90 persentil), boyu 67cm (50-75 persentil), baş çevresi 41,5cm (10 persentil) ve boya göre değerlendirildi (Resim). Kullandığı topikal kortikosteroidli pomad kesildi. Anne ve baba hastalık hakkında bilgilendirildi, ateşli bir hastalık durumunda bizlerle irtibata geçmesi ve kalabalık ortamlara götürülmemesi önerildi. HHA aksın fonksiyonunun değerlendirmek için planlanan ACTH testi yapılamadı.

Bir (50-75 persentil), baş çevresi 41,5cm (10 persentil) ve boya göre ideal ağırlığı %109'da idi. Arteriyel tansiyonu 80/50 mmHg idi. Kalp tepe atımı 104/dakika, Vücut sıcaklığı 37,7°C, solunum sayısı 26/dakika idi. Laboratuvar incelemesinde beyaz küresi 13700/mm³, hemoglobin 13,3 g/dL olarak geldi. Kan şekeri 85 mg/dL, alanin aminotransferaz 87 U/L idi. Diğer karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Tiroid hormonları yaşına göre normaldi. ACTH <5,00 pg/ml (25-100), kortizol <1,00 ug/dL (5-23 µg/dL). Batin ultrasonografisi normal idi. Olgu topikal steroid kullanımına bağlı CS olarak değerlendirildi. Kullandığı topikal kortikosteroidli pomad kesildi. Bir ay sonra bakılan ACTH 26,5 pg/mL, kortizol 8,63 ug/dL saptandı. Anne ve baba hastalık hakkında bilgilendirildi, ateşli bir hastalık durumunda bizimle irtibata geçmesi ve kalabalık ortamlara götürülmemesi önerildi. Hastanın daha sonraki izlemlerinde cushingoid görünümünün düzeldiği, aydede yüzünün geçtiği ve kilo alımının azaldığı saptandı. Olgu takibinin birinci yılında olup semptomsuz takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Bebeklik döneminde tuvalet kontrolü gelişmemiş çocuklarda sık görülen bez dermatiti derinin yangısal bir hastalığı olup, oluşumunda mekanik sürtünme, nem ve derinin idrar ve dışkı ile temas içinde olması gibi birçok etmen rol oynamaktadır. Deri geçirgenliği bozulması birçok kimyasal ve bakteriyolojik etkene karşı engel olma görevi kaybedilmiştir. Deri pH'sındaki değişiklikler, ikincil fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar olayı daha da karmaşık hale getirmektedir. Tedavide iritan maddelerin ortamdan uzaklaştırılması ve derinin nemlendirilmesi gibi semptomatik tedavi yanında gerekli durumlarda %0,5-1'lik hidrokortizonlu ve/veya antifungal kremler de önerilmektedir.¹ Güçlü etkili topikal steroidlerin geniş bir yüzeye uzun süre uygu-

lanması istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin etkileri ve yan etkileri, ilacın yoğunluğuna ve uygulama alanına bağlıdır. Çocukluk çağında derinin ince olması, uygulanan bölgenin ıslak olması, enfeksiyona bağlı olarak deri bütünlüğünün kaybı deriden emilimi artırmaktadır. Bebeklerde yüzey/hacim oranı fazla olduğundan yan etkiler daha fazla görülmektedir.³ Clobetazol 17-propionat, en güçlü topikal steroidlerden biridir. Hidrokortizon ile karşılaştırıldığında etkisi 1000 kat daha güçlüdür.⁴ Clobetasol 17-propionate içeren krem ve merhem, %0,05 aktif form oranındadır ve güçlü etkili (grup 1) lokal kortikosteroidler içinde sınıflandırılmaktadır.⁵ İki olgumuza da polikliniğimize başvurudan önce bez dermatiti için son üç ay boyunca clobetazol 17-propionat içeren lokal merhemden oldukça geniş yüzeye günde 2-3 kez uygulanmıştı. İlacın lokal kullanımlarda güvenli doz aralığını saptamak zordur, bu konuda erişkin vakada bildirilen haftalık 7,5 mg clobetazol propionat kullanımıyla dahi HHA aksında baskılanma geliştiği gösterilmiştir.⁶ İlk olgumuzda 3 ay toplam 100 mg, haftalık ortalama 7,7 mg clobetazol 17-propionat, ikinci olgumuzda 3 ayda toplam 50 mg clobetazol 17-propionat ve 75 mg prednicarbate kullanılmıştı.

Olgularımızda klinik olarak aydede yüzü ve kısa sürede aşırı kilo alımı vardı. Serum kortizol ve ACTH düzeyleri düşüktü. İlacın kesilmesiyle de bulgular kısa sürede gerileme saptandı. CS herhangi bir nedene bağlı glukokortikoid fazlalığıdır ve ekzojen glukokortikoid kullanımı sonucunda oluşursa, iyatrojenik CS olarak isimlendirilir. Klasik bulgular gövdede belirgin obezite, aydede yüzü, hirsutizm, mor renkli strialar, hipertansiyon, kas güçsüzlüğü, akne, ciltte kolay morarma ve buffalo hörgücü görünümü gibi bulgulardır.⁷ Dışarıdan uzun süren, fizyolojik dozun üstünde glukokortikoid tedavisi alanlarda HHA aks baskılanmakta, kortikotropin salgılatıcı hormon ve ACTH sekresyonu azalmakta ve buna ikincil olarak adrenal korteks atrofi gelişebilmektedir. İlacın kesilmesinden sonra aksın normal işlevine dönmesi ise zaman gerektirmektedir. Adrenal bezin iyileşme dönemi ortalama altı haftadır, ancak bu süre altı aya kadar da uzayabilmektedir.^{8,9} Literatürde clobetazol 17-propionatın, CS yanında immün sistemde baskılanma sonucunda fatal dissemine sitomegalovirüs (CMV) CMV enfeksiyonu gelişmesi ve fırsatçı mantar enfeksiyonu bildirilmiştir.¹⁰

Olgularımızın ikisinde de ACTH <5 pg/ml ve kortizol <1 ug/dL olarak bulundu. Bu da HHA aksın baskılandığını düşündürmektedir. Hastalarımızın ilkinde düşük doz ACTH testi planlandı ancak yapılamadı. Bir ay sonraki tetkiklerde ACTH 18,4 pg/mL, kortizol 8,44 ug/dL bulundu. Kortizolün yeterince yükselmemesi nedeni ile düşük doz (1µg) ACTH uyarı testi ya→

pıldı; pik kortizol düzeyi 32,9 ug/dL olarak saptanması nedeni ile adrenal aksın fonksiyonunun geri döndüğüne karar verildi. Değişik hastalıklarda kullanılan glukokortikoid tedavileri, farmakolojik dozda tedavi ve yerine koyma tedavisi olmak üzere iki grupta toplanabilir. Uzun süreli farmakolojik dozda glukokortikoid kullamında HHA aksı baskılandığından ilaç kesilirken 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 yapılabilir. ¹¹ Vakalarımızda, kullanılan steroid tedavisinin başvurdan bir ay önce kesilmiş olması, adrenal yetmezlik bulgularının klinik olarak olmayışı ve yaptığımız testlerde HHA aksının iyileşme sürecinde olması nedeniyle, yerine koyma tedavisi uygulanmadı. Aileleri enfeksiyon gibi stres durumlarında, glukokortikoid yerine koyma tedavisi gerekebileceği yönünde bilgilendirildi ve gerekli önlemler alınarak vakalar yakın izleme alındı. Süt çocukluğu ve adolosan dönemde topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik cushing vakaları ülkemizden. ¹²⁻¹⁴ ve yurtdışından. ¹⁵⁻¹⁷ bildirilmiştir. Bu çocukların ortak özellikleri bir yaşından küçük olmaları yanında, bez dermatiti tedavisi için doktoru tarafından önerilen clobetazol 17-propionat'ın anneler tarafından devam ettirilmesi sonucunda olgularımızda da olduğu gibi CS geliştirmeleridir. İki vakamızda da kısa süreler içinde çok yüksek dozlarda clobetazol 17-propionat uygulanmıştır. İkinci olgumuzda bir kutu prednicarbate'de kullanılmıştı. Prednikarbat, enfla-

matuvar deri hastalıklarının tedavisine uygun yeni geliştirilmiş bir topikal kortikosteroiddir.

Ülkemizde bu tür kremlerin reçetesiz olarak kolaylıkla eczaneden alınması bu tip sonuçlara yol açabilmektedir. Olgularımız 6 ve 7 aylıktı. Dermatit için önerilen kremi anneler kendi isteklerine göre kontrolsüz olarak eczaneden reçetesiz almışlardı. Steroidli merhemler uzun süreli kullanımda lokal kullanma ve kızarıklık yapabilir. ¹⁸ Bu durum hastanın annesinin gözünde iyileşmeme olarak yorumlanıp tedaviye uzun süre devam etme ihtiyacını ortaya çıkarabilir ve kısır döngü oluşabilir. Bu nedenle, özellikle güçlü steroid içeren preparatın tercih edilmesi, aileye kullanılacak merhem miktarı ve tedavi süresi ile ilgili yeterli açıklama yapılmaması veya ailenin yanlış anlamasına bağlı olarak uzun süreli kullanımı, iyatrojenik CS'nin oluşmasında rol oynayabilmektedir. Basit bir rahatsızlık gibi görünse de bez dermatiti için tedavi verilen hastaların mutlaka geri çağırılması ve tedavinin sonlandırılması sağlanmalıdır. Hekimlere düşen sorumluluğun yanında böylesine yan etkilere neden olabilen güçlü etkili steroidlerin reçetesiz satılabilen ilaçlar listesinden çıkarılması gerekmektedir.

SONUÇ

Bez dermatitinde, gerçek endikasyon olmadan özellikle de reçetesiz olarak güçlü steroid içeren topikal pomadlar kullanıldığı sürece iyatrojenik Cushing sendromlu yeni vakaların görülmesi sürpriz olmayacaktır.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Avni KAYA YYÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Van avnikaya@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 15 / 07 / 2008 • KABUL TARİHİ: 11 / 09 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Aksit S. Diaper Dermatit. STED 2001; 10: 328- 329.
- 2 Akan T. Topikal kortikosteroidlerin kullanımı. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 599-604.
- 3 Valencia IC, Kerdell FA. Topical Corticosteroids. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolff K, Goldsmith LA, Lovell A et al. (eds). Seven edition. New York, McGraw-Hill, 2008. pp. 2102-2106.
- 4 Haramura B, Tanaka A, Akimoto T, Hirayama N. Crystal structure of clobetasol propionate. Anal Sci 2003; 19: 37-38.
- 5 Tüzün Y. Dermatolojide yerel kortikosteroidler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu 18-19 Ekim 2001, İstanbul, s. 23-31.
- 6 Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. J R Soc Med 1987; 80: 422-424.
- 7 Kandemir N. Adrenal Hastalıklar. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurdoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji Kitabı, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği yayınları: 1, 2003; 361-414.
- 8 Keller-Wood ME, Dalman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endoc Rev 1984; 5: 1-14.
- 9 Migeon CJ. Adrenal cortex. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (3rd ed), revised and expanded). New York: Markel Dekker, Inc, 1996: 321-345.
- 10 Güven A, Karadeniz S, Aydın O, Akbalık M, Aydın M. Fatal disseminated cytomegalovirus infection in an infant with Cushing's syndrome caused by topical steroid. Horm Res 2005; 64: 35-38.
- 11 Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescents. J Pediatr 1990; 117: 892-896.
- 12 Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. Clin Endocrinol 2003; 58: 795-796.
- 13 Cakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A. Topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing sendromu. Turk Ped Ars 2005; 40: 102-4.
- 14 Hatipoğlu N, Kurdoğlu S, Kendirci M, Keskin M. Topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing sendromu. X. Pediatrik Endokrinoloji ve Diabet Kongresi, 8-11 Eylül 2005, Ankara, Bildiri Özet Kitabı, 2005; 152.
- 15 Cherian MP, AbdulJabbar M. Cushing's syndrome and adrenal suppression from percutaneous absorption of clobetasol propionate in infants. Saudi Med J 2001; 22: 1139-1141.
- 16 Young CA, Williams IR, MacFarlane IA. Unrecognized Cushing's syndrome and adrenal suppression due to clobetasol propionate. Br J Clin Pract 1991; 45: 61-62.
- 17 Ruiz-Maldonado R, Zapata G, Lourdes T, Robles C. Cushing's syndrome and topical application of corticosteroids. Am J Dis Child 1982; 136: 274-275.
- 18 İsgüven 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