

# İktiyozisli bir bebekte topikal kortikosteroid kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu: Bir vaka takdimi

Aysel Vehapoğlu Türkmen<sup>1,\*</sup>, Mustafa Atilla Nursoy<sup>2</sup>, Serdar Türkmen<sup>3</sup>, Mehmet Yazıcı<sup>4</sup>  
 Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>3</sup>Klinik Biyokimya Uzmanı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>4</sup>Çocuk Cerrahisi Uzmanı  
 \*İletişim: ayvahap@hotmail.com

**SUMMARY:** Vehapoğlu Türkmen A, Nursoy MA, Türkmen S, Yazıcı M. (Department of Pediatrics, State Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey). Iatrogenic Cushing syndrome due to topical corticosteroid in an infant with ichthyosis: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 27-30.

Topical corticosteroids are one of the oldest and most frequently used treatments for dermatologic conditions. Corticosteroids are absorbed easily through the skin, and this may lead to a varying degree of suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Herein, we report a seven-month-old female infant with ichthyosis who developed iatrogenic Cushing's syndrome after diaper dermatitis treatment involving the extensive misuse of topical diflucortolone valerate prescribed by the physician. We also discuss the effects of topical steroids on the adrenal axis. The body surface area in children is so large in comparison to the body mass, and their skin is thin; hence, they may readily suffer the systemic side effects of the percutaneous absorption of corticosteroids. Awareness of the side effects is important when prescribing steroid-containing medication, especially during childhood.

*Key words: topical corticosteroids, iatrogenic Cushing's syndrome, ichthyosis, infancy.*

**ÖZET:** Topikal kortikosteroidler dermatolojide sık kullanılan en eski tedavilerden biridir. Kortikosteroidler deriden kolayca absorbe edilmekte ve değişik derecelerde hipotalamo-hipofiz-adrenal aks süpresyonuna neden olmaktadır. Burada diaper dermatit sonrası hekim tarafından yazılan aşırı dozda topikal diflukortolon valeratin yanlış kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu gelişmiş iktiyozisli yedi aylık bir kız çocuğu sunulmuş ve topikal steroidlerin adrenal aks üzerine etkileri tartışılmıştır. Çocukların vücut yüzey alanı, vücut kitleleri ile karşılaştırıldığında oldukça büyüktür ve derileri incedir. Bu da kortikosteroidlerin deriden daha fazla emilimine ve kolayca sistemik yan etki oluşumuna neden olmaktadır. Steroid içeren ilaçların özellikle çocukluk yaş grubunda reçete edildiğinde yan etkilerinin farkında olunması önemlidir.

*Anahtar kelimeler: kortikosteroidler, iatrojenik Cushing sendromu, iktiyozis, süt çocukluğu.*

Topikal kortikosteroidler 1952'den beri dermatolojide atopik dermatit, egzema, vitiligo ve psöriazis gibi birçok hastalığın tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Potansiyel etkilerine ve formülasyonlarına göre dört gruba ayrılan topikal kortikosteroidlerin vazokonstriktif, antienflamatuar ve antiproliferatif etkileri vardır. Klinik etkinliği yapısındaki steroid molekülüne, yoğunluğuna ve deriden emilimine bağlıdır.<sup>1</sup> Kolay uygulanabilen, deri veya elbiseyi boyamayan, kaşıntı ve kızarıklık gibi yan etkileri az olan bu ilaçların etkisi kısa sürede

başlamakta, 4-6 saatte deriden tamamen emilmekte ve sistemik dolaşıma geçmektedir. Antifungal gibi diğer topikal preparatlar ile de kombine kullanılabilir. Kolay temin edilen bu preparatlar aşırı doz, uzun süre kullanım ya da yanlış endikasyonlarda kullanıldığında olgumuzda olduğu gibi Cushing sendromuna neden olabilmektedir.<sup>2</sup>

## Vaka Takdimi

Yedi aylık kız çocuğu polikliniğimize bir aydır kilo artışı, yüz ve kollarında şişlik şikayeti ile

getirildi. Öyküsünden akraba evliliği olmayan ailenin ilk bebeği olarak 3400 gr ağırlığında zamanında doğduğu, doğumdan itibaren var olan deri bulguları ile lameller iktiyoz tanısı aldığı öğrenildi. İlk bir aylık dönemde kliniği daha kötü olan bebekte nemlendirici desteği ile klinik düzelme görüldüğü, dördüncü ayında bez (diaper) dermatiti nedeni ile Travazol krem (Travazol® 15 gr; 1 gr kremde 10 mg izokonazol nitrat, 1 mg diflukortolon valerat) kullanmaya başladığı öğrenildi. Bu kremin cildine çok iyi geldiğini fark eden anne yüzü dahil tüm vücuduna günde 4-5 kez sürmeye başladığı kremlerden üç ayda toplam 15 kutu kullanmıştı. Bu kremleri, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanına reçete ettiren anne çocuğun son bir ayda aşırı kilo aldığını, bir ayda 1200 gr, yüz ve ellerinde şişme olduğunu fark edince gittiği aile hekimince bize yönlendirilmişti.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8800, boy 67 cm, baş çevresi 43 cm, arteriyel kan basıncı 85/45 mmHg, aydede yüz görünümü, üst ekstremitelerde daha belirgin olan kilo artışı ve



Şekil 1. Hastanın görünümü.

yaygın skuamları vardı (Şekil 1). Yapılan fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; serum glukozu 74 mg/dl, sabah 08:00 serum kortizolü 1.13 µg/dl (normali 4.6-22.9 µg/dl), akşam 20:00 serum kortizolü 0.97 µg/dl (normali 3.40-17.1 mg/dl), adrenokortikotropin (ACTH) 12.66 pg/ml (normali 10-42 pg/ml) bulundu. Total kolesterol 83 mg/dl (normali 0-200 mg/dl), trigliserit 183 mg/dl, 25OH vitamin D 37.5 ng/ml (normali 25-80 ng/ml) idi. İdrar serbest kortizol değeri 1.5 µg/gün (normali <18µg/gün) bulundu. Karın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Düşük doz (1 µg) ACTH ile yapılan uyarı testinde uyarılmış kortizol 2,41µg/dl (normali >22µg/dl) bulundu. Bu bulgularla topikal steroid kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu tanısı konulan hastaya fizyolojik dozda 10 mg/m<sup>2</sup>/gün oral hidrokortizon başlandı. İkinci haftanın sonunda sabah kortizolü 9.32 µg/dl, ACTH 18.27 pg/ml olarak bulunan hastanın takibinde cushingoid görünümü ve lipid profili düzeldi. Tedavide ilaç dozu haftalık azaltılarak ikinci ayda kesildi.

### Tartışma

İktiyozis lamellaris bülloz olmayan doğuştan iktiyoziform eritrodermi olarak da adlandırılan, doğumdan itibaren yaygın pullanmalarla giden, tüm vücut bölgelerini tutan otozomal resesif kalıtıma sahip bir hastalıktır. Kortikosteroidlerin tedavide hiçbir yeri yoktur. Tedavide nemlendiriciler, alfa-hidroksi asit, üre (%10-20), %3-6'lık salisilik asit, propilen glikol (%40-60) ve ağır vakalarda retinoid ilaçlar anormal keratenizasyonu düzeltmek için kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Olgumuza bez dermatiti nedeni ile verilen antifungal ile kombine diflukortolon valerat dört ay boyunca toplam 15 kutu uygulanmış ve hipotalomo-hipofiz-adrenal aksta süpresyona neden olarak endojen serum kortizol düzeyini baskılamıştır. Çocuklarda adrenal yetmezlik için, bazal kortizolün 3 µg/dl'nin altında olması %100 spesifik olarak bulunmuştur.<sup>4</sup> Olgumuzun sabah bazal kortizol değeri 1.13 µg/dl, akşam kortizol düzeyi 0.97 µg/dl gibi çok düşük değerde bulundu. Hasta 10 gündür steroid tedavisini kesmişti. ACTH düzeyinin alt sınırdan tespit edilmesi HHA aksın iyileşme dönemine girdiğini göstermekteydi. Topikal glukokortikoidler bebek ve çocuklarda daha ciddi sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin sistemik

yan etki oluşturmaması birçok faktöre bağlıdır. Dört haftadan uzun süre fizyolojik dozun üzerinde glukokortikoid tedavisi alanlarda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve ACTH sekresyonu baskılanmakta ve adrenal korteks atrofisi gelişmektedir. Kortikosteroidlerin halojenizasyonu düşük potent steroidler dahil hepsinin deriden daha kolay diffüzyonuna neden olmaktadır. Eğer enfeksiyon ya da enflamasyon gibi zedelenmiş bir deri alanı varsa, cildin engelleyici etkisi ortadan kalktığından topikal steroidlerin emilimi artmaktadır.<sup>5</sup>

Diaper dermatitinde olduğu gibi stratum korneumun hidrasyonunun artmış olduğu durumlarda, bezin oklüzyon etkisi de eklenince topikal steroid emilimi daha da artmaktadır.<sup>6</sup> Bu nedenle steroidler çok gerekli durumlarda kısa süre önerilmelidir. Klobetasol propionat, betametazon dipropionat ve diflukortolon valerat gibi potent kortikosteroidler 12 yaş altı çocuklarda özellikle aksiller, genital ya da perianal bölgeler gibi intertriginöz bölgelerde çok kısıtlı bir endikasyon alanı dışında kullanılmamalıdır. Lokal steroidlerin transmukozal emilimi deri emiliminden daha fazladır. Decani ve arkadaşları<sup>7</sup> klobetasol propionatın oral mukoza kullanımında HHA aksüpresyonu ve Cushing sendromu oluşmuş beş vaka yayınlamışlardır. Olgumuzda, diaper dermatit nedeni ile verilen kombine steroid preparatı, annesi tarafından iktiyotik lezyonlarda iyileşmeye neden olduğu farkedilince özellikle yüz ve boyun bölgesine günde 5-6 kez bol miktarda nemlendirici gibi uygulamıştır. Stratum korneumun kalınlığı azaldıkça ilaç emilimi de artmaktadır. Çocukların vücut yüzey alanı, vücut kitlelerine göre oldukça fazladır ve stratum korneum incedir. Stratum korneum ilaçların sistemik dolaşıma geçmesini engelleyici bir görev yapmaktadır. Bu nedenle bir yaş altı çocuklarda, büyük çocuklara göre düşük potent topikal steroidlerde bile daha fazla sistemik yan etki görülebilmektedir.<sup>8</sup> Cushing sendromundaki klinik bulgular protein yıkımı, aşırı karbonhidrat yapımı, yağ depolanması, artan glukokortikoidlerin kemik-su ve tuz metabolizması üzerindeki etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Obesite genelde ilk bulgudur ve yanaklar ile gövdede başlar. Çocuklarda iatrojenik Cushing sendromunda hipertansiyon, intrakranial kanama ve konvülsiyon, büyümede duraklama, femur başı iskemik nekrozu, glokom, posterior subkapsüler katarakt, hiperglisemi,

glukozüri, hepatosteatoz ve renal yetmezlik gelişebilmektedir.<sup>9</sup> Glukokortikoidler yağ asiti üretimini artırarak hepatosteatoza neden olurlar. Bunu yağ dokusunda lipolizi artırarak ve karaciğerde karbonhidratlardan yağ asiti dönüşümünü artırarak iki yolla yapmaktadırlar.<sup>10</sup> Olgumuzda da hipertrigliseridemi vardı, ancak hepatosteatoz ve karaciğer enzim yüksekliği bulunmadı. Uzun süre topikal steroid uygulanan bölgede atrofi (kollajen dokuda atrofiye bağlı), stria oluşumu, hipertrikoz, hiperpigmentasyon ve akut vazokonstriksiyona bağlı beyazlaşma görülebilir. Olgumuzda dört ayda toplam 15 kutu krem kullanılmıştı. Topikal kortikosteroidlerde güvenli doz aralığını saptamak zordur. Ohman ve arkadaşları<sup>11</sup> erişkin hastada haftada 7.5 gr gibi az miktardaki klobetasol 17-propionat kullanımını ile HHA aksün baskılandığını göstermişlerdir.

Topikal steroidler diğer bir yan etki olarak immünsüpresyon yapmakta, fırsatçı enfeksiyon riskini artırıp hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Güven ve arkadaşları topikal steroidle bağlı Cushing sendromu gelişen bir bebekte fetal dissemine sitomegalovirus enfeksiyonu vakası bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Çocuklarda iatrojenik cushing sendromu daha çok astım tedavisi alan çocuklarda betametazon, budesonid, beklometason ve flunisolide bağlı olarak görülmektedir.<sup>13,14</sup> Oral, inhale ve deri yolu dışında düşük doz steroidlerin intraoküler ve intralezyonel uygulamalarında da HHA aksün süprese olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Süt çocukluğu döneminde topikal steroid kullanımına bağlı iatrojenik Cushing sendromu vaka bildirimleri ülkemizden de yapılmıştır.<sup>16,17</sup> Bu çocukların ortak özelliği, bir yaşından küçük olmaları ve bez dermatiti için hekim önerisi ile daha çok klobetasol 17-propionat içeren kremlerin anneler tarafından fazla kullanımı sonucu meydana gelmiş olmalarıdır. Ülkemizde bu tür ilaçlar reçetesiz olarak kolayca eczaneden alınmaktadır. Klobetasol 17-propionat da diflukortolon valerat gibi potent etkili topikal steroiddir. Dört haftadan daha fazla farmakolojik dozda steroid kullanımı hipotalomo-hipofiz-adrenal aksü baskılamakta ve aniden kesilirse adrenal yetmezlik gelişmektedir. Bu hastaların tedavisinde, krem hemen kesilmeli ve adrenal yetmezliği önlemek için fizyolojik dozda oral steroid tedavisi başlamalı, hasta yakından izlenmelidir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal

süpresyondaki düzelme çocuklarda ortalama  $3.5 \pm 2.9$  ay, erişkinde  $3.8 \pm 2.5$  ay olarak bulunmuştur. İyileşme döneminde hipotalamus ve hipofizin fonksiyonları adrenal bezin fonksiyonlarından daha önce düzelmektedir.<sup>18</sup>

Sonuç olarak çocuklarda topikal kortikosteroidlerin yan etkilerinden kaçınmak için ilaçlar reçete edilirken yan etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalı, aileye ilaç kullanım miktarı ve süresi hakkında bilgi yeterli verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Hengge UR, Ruziska T, Shwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1–15.
- Şıklar Z, Bostancı I, Atli O, et al. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 561–563.
- van Gysel D, Lijnen RL, Moekti SS, de Laat PC, Oranje AP. Collodian baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 472–475.
- Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Hum Res* 2003; 60: 191–197.
- Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, et al. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000; 143: 999–1004.
- Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 795–796.
- Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2013, doi:10.3109/09546634.2012.755252 [Epub ahead of print].
- Semiz S, Balci YI, Ergin S, Candemir M, Polat A. Two cases of Cushing's syndrome due to overuse of topical steroid in the diaper area. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 544–547.
- 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.
- Sherlock S, Dooley J (eds). *Diseases of the Liver and Biliary System* (11th ed). Oxford: Blackwell Science, 2002: 381–398.
- Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Soc Med* 1987; 80: 422–424.
- 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.
- 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.
- Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 651–659.
- Stelman J, Kappy M. Adrenal suppression and growth retardation from ocular corticosteroids. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38: 177–178.
- Çakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A. Iatrogenic Cushing syndrome secondary to topical steroids. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 102–104.
- Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20: 219–225.
- Tempark T, Phatarakijjirund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wanankul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine* 2010; 38: 328–334.