

Yetişkin Bir Olguda Psoriasis Nedeni ile KontROLSÜZ Topikal Steroid Kullanımına Bağlı Gelişen İyatrojenik Cushing Sendromu

Iatrogenic Cushing Syndrome Due to Unrestrained Topical Steroid Usage in an Adult Patient with Psoriasis: Case Report

Dr. Yusuf AYDIN,^a
Dr. Özlem KUDAŞ,^a
Dr. Seher KIR,^a
Dr. Hülya ALBAYRAK,^b
Dr. Adem GÜNGÖR,^a
Dr. Hülya COŞKUN,^a
Dr. Gökhan CELBEK,^a
Dr. Zehra GÜRLEVİK^b

^aEndokrinoloji ve Metabolizma BD,

^bDermatoloji AD,

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 20.08.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Yusuf AYDIN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD,
Düzce,

TÜRKİYE/TURKEY

dryusufaydin@yahoo.com

ÖZET Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde sistemik ya da topikal olarak kullanılan steroid preparatlarına bağlı birçok yan etki görülmektedir. Topikal glukokortikoidlerin sistemik emilimi, yetişkinlerde nadiren iyatrojenik Cushing Sendromu (CS) nedeni olabilir. Yazımızda, psoriasis tanısıyla izlenen ve uzun süreli topikal klobetazol 17-propionat kullanımı sonunda iyatrojenik CS gelişen 26 yaşında kadın olguyu sunduk. Yetişkinlerde topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik CS nadir olgularda bildirilmiştir. Kronik, yüksek dozda, kontrolsüz, geniş alanlara topikal steroid kullanımının erişkin hastalarda da iyatrojenik CS'na yol açabileceği her zaman akılda tutulmalı ve hastalar yakından gözlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis; iyatrojenik hastalık; Cushing sendromu

ABSTRACT Iatrogenic Cushing's syndrome (CS), which is caused by widespread use of steroid preparations in the treatment of many diseases, is extremely common. In adults, systemic absorption of the topical glucocorticoids may rarely become a reason for iatrogenic CS. We herein presented a 26 years old female patient, who was followed with the diagnosis of psoriasis and developed iatrogenic CS at the end of the long term clobetazol 17-propionate usage. In adulthood, iatrogenic CS due to topical steroid use has been reported in rare cases. The use of topical steroids chronically, uncontrolled, in high doses and on large areas may also cause iatrogenic CS in adult patients, this should always be kept in mind and all patients should be followed closely.

Key Words: Psoriasis; iatrogenic disease; Cushing syndrome

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2010;5(2):81-4

Sentetik steroidlerin pek çok hastalığındaki belirgin iyileştirici etkisi yaygın olarak kullanılmalarına neden olmuş ve beraberinde yan etkileri de artan sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Günümüzde bunlar sistemik yol dışında deri ve saçlı deriye topikal, inhale, intraartikuler, intradermal ve lavman şeklinde kullanılmaktadır.¹ Kortikosteroidlerin yan etkisi çoğunlukla sistemik kullanıma bağlı olarak görülmektedir. Bu nedenle, sistemik steroidlerin tedavi için mümkün olan ölçülerde topikal formları ile yer değiştirmesine gayret edilmektedir. Fakat topikal steroidlerin de uzun dönemde ciddi lokal ve bazen de sistemik yan etkileri görülebilmektedir.² Topikal steroidler pek çok deri hastalığının tedavisinde kullanılırken aynı zamanda birçok diğer inflamatuvar, hiperproliferatif ve pruritik hastalıklarda da yardımcı tedavide yer almaktadır. Endikasyonu olan olgularda uygun doz-

larda kullanıldığında etkilidirler, ama aşırı dozlar-
da kullanıldığında ciddi lokal ve sistemik yan etki-
lere neden olmaktadır.³

Yazımızda psöriazis tanısıyla izlenen ve 15 yıl-
dır topikal klobetazol 17–propiyonat kullanımını so-
nunda iyatrojenik Cushing sendromu (CS) gelişen
bir olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

On yaşından itibaren psöriazis tanısıyla izlenen,
ancak kontrollere düzenli gelmeyen, düzensiz topi-
kal steroid kullandığını ifade eden 26 yaşında kadın
hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın son üç
yıldır olan; özellikle yüzde ve karında belirgin ki-
lo artışı, karın, koltuk altları, bacaklar ve kollarda
yaygın mor çizgilenme ve tüylenme şikayetleri
mevcuttu. Hastanın öyküsünden yaklaşık on beş
yıldır sürekli olarak yüz bölgesi de dahil olmak üze-
re tüm vücuduna günde 50 gramlık bir tüp klobet-
azol 17–propiyonat (Dermovate®) krem
kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut
ağırlığı 65 kg, boyu 150 cm, beden kitle indeksi
28.8 kg/m², kan basıncı 120/80 mmHg saptandı.
Baş ve boyun muayenesinde aydede yüzü mevcut
olup yanaklar pletorik görünümdeydi. Ensede bu-
falo hörgücü görünümü vardı. Karın, uyluk iç yü-
zü, kolların iç yüzü ve koltuk altlarında yaygın
mor- pembe renkli strialar mevcuttu (Resim 1). Be-
lirgin hirsutizmi olan (Ferriman-Gallwey skoru:
10) hastanın diğer sistem bulgularında özellik yok-
tu. Laboratuvar incelemesi Tablo 1’de belirtilmiştir.



RESİM 1: Hastanın uyluğunun iç yüzeyindeki mor renkli strialar.

TABLO 1: Hastanın tanı sırasındaki laboratuvar değerleri.

Laboratuvar değerleri	Normal sınırlar	Hastanın değerleri
Hemoglobin (g/dl)	12-18	14.3
Hematokrit (%)	37-52	42
MCV (fL)	80-99	88.8
Beyazküre (x10 ⁹ mm ³)	5.2-12.4	9.3
Trombosit (x10 ⁹ mm ³)	130-400	339.000
Açlık kan glukozu (mg/dl)	70-115	87
Total Kolesterol (mg/dl)	120-200	204
LDL (mg/dl)	0-130	115
Trigliserid (mg/dl)	40-150	213
HDL (mg/dl)	40-60	46
BUN (mg/dl)	7-18.7	15.8
Kreatinin (mg/dl)	0.6-1.1	0.7
Sodyum (mEq/l)	136-145	140
Potasyum (mEq/l)	3.5-5.1	4
TSH (uIU/MI)	0.4-4	1.46
ST4 (serbest T4) (ng/dL)	0.8-1.9	1.1
Sabah Serum Kortizolü (µg/dl)	5-25	1.35
ACTH (pg/ml)	10-60	9.82

MCV, Ortalama Eritrosit Hacmi; LDL-Düşük Dansiteli Lipoprotein kolesterolü;

HDL, Yüksek Dansiteli Lipoprotein; BUN, Kan Üre Azotu;

TSH, Tiroid Stimüle Edici Hormon; ST4: Serbest, Tiroksin;

ACTH, Adrenokortikotropik Hormon.

Sabah serum kortizolü 1.35 µg/dl (5-25 µg/dl), ad-
renokortikotropik hormon (ACTH) 9.82 pg/ml (10-
60 pg/ml) idi. Düşük doz (250 µg i.v) ACTH
(Synacthen Depot Ampul® Novartis) uyarı testi ön-
cesi bazal kortizol seviyesi 12.4 µg/dl olarak saptan-
dı. ACTH (Synacthen Depot Ampul® Novartis)
uyarı testi sonrası pik kortizol seviyesi 26.9 µg/dl
kadar yükseldi. Olguda hipofiz-adrenal aksın ye-
terli çalıştığına karar verildi. Topikal steroid teda-
visine bağlı iyatrojenik CS tanısıyla olgunun topikal
steroid tedavisi kesildi. Olgunun psöriazise yönelik
tedavisi fotokemoterapi (PUVA) olarak düzenlen-
di.

TARTIŞMA

Topikal steroidler, antiinflamatuvar, immüno-supre-
sif, antiproliferatif ve vazokonstriktif etkilerinden
dolayı günümüzde birçok deri hastalığının tedavi-
sinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun endi-
kasyonlarda kullanıldıklarında, yarar/zarar oranları

yüksek, çok etkin terapötik ajanlardır.⁴ Günümüzde bu ilaçlar, endikasyonları ve yan etkileri düşünülmeden çeşitli dermatozların tedavisinde gelişigüzel kullanılmakta, hatta hekim olmayan kişilerce de kaşıntılı dermatozların tedavisinde tavsiye edilmektedir. Bu durum daha çok yan etkinin oluşmasına neden olmaktadır.⁵ Olgumuzda da hekim kontrolü olmadan uzun süreli kullanım öyküsü vardı. Topikal steroidlerin terapötik etkilerinden azami derecede istifade edebilmek için endikasyonlarının, yan etkilerinin, seçilecek topikal ajanın potentinin ve formunun iyi bilinmesi gerekmektedir. Topikal steroidler normal bir deriden kolayca emilebileceği gibi, derinin inflamasyonu durumunda da emilimleri artmaktadır.³ Kullanılan topikal steroidin epidermal-dermal atrofi, stria, telenjektazi ve akneiform değişiklikler gibi lokal yan etkileri yanında; iyatrojenik CS, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın supresyonu, hiperglisemi, elektrolit imbalansı, hiperlipidemi gibi sistemik yan etkileri tanımlanmıştır.² İyatrojenik CS, farmakolojik dozda glukokortikoid verilmesi ile primer olarak veya aşırı ve uzun süreli ACTH uygulanması sonucu sekonder olarak gelişir. En sık neden oral glukokortikoid tedavisi olmakla birlikte,⁶ topikal steroid uygulaması da doz bağımlı olarak hiperkortizolizm bulgularına neden olabilir. Aydede yüz görünümü, obezite, hirsütizm, hipertrikoz, mor-pembe renkli strialar CS'nu akla getiren bulgulardır. Cushing Sendromuna özgü bulgularla beraber serum ACTH ve kortizol seviyesinin düşük olması ve düşük doz ACTH stimülasyon testine de yanıt alınmaması iyatrojenik CS'nu desteklemektedir.⁷ Literatürde inhaler, rektal, intraartiküler lokal steroid kullanımına bağlı HPA aksın supresyonu ve iyatrojenik CS olgusu nadiren bildirilmiştir.⁸ Topikal steroid kullanımına bağlı sistemik yan etkilerin çoğu çocuk olgularda,^{2,8,9} yetişkinlerde ise birkaç olgu da rapor edilmiştir.^{8,10}

Sistemik yan etkiler yüksek dozda topikal steroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan başka, uygulanan alanın büyüklüğü, uygulanan bölge ve ilaç uygulanan bölgenin nemlendirilmesi sistemik yan etki riskini artırmaktadır.^{2,7} Klobetazol 17 - propiyonat, bilinen en güçlü topikal kortikosteroidlerden biridir.³ Hidrokortizon ile

karşılaştırıldığında etkisi 1000 kat daha güçlüdür. Klobetazol 17 - propiyonat krem ve merhem içinde aktif formda %0,05 oranında klobetazol 17-propiyonat içermektedir ve güçlü etkili (grup 1) lokal kortikosteroidler içinde sınıflandırılmaktadır.³ Glukokortikoid ve çok az miktarda da mineralokortikoid etkisi bulunmaktadır. Antiinflamatuvar etkisi yanında vazokonstriktif ve antiproliferatif etkisi de vardır. Topikal steroidler kullanımlarının kolay, uygulamanın temiz olması ve hızlı cevap alınması gibi nedenlerle, hastalar ve çoğu dermatologlarca psöriazis tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kullanılmaktadır.³ Potentlik arttıkça, antipsöriatik etkinin de artması prensibiyle süperpotent olarak da bilinen klobetazol 17 - propiyonat, psöriazis tedavisinde kullanılan en etkin topikal kortikosteroidlerden biridir.¹¹

Topikal steroidlerin güvenli doz aralığını saptamak zordur. Ancak topikal glukokortikoidlerin sistemik yan etkileri doz bağımlıdır. Haftalık 50 g'dan fazla klobetazol 17-propiyonat kullanımıyla HPA aksında baskılanma geliştiği, az sayıda olguda haftalık 50 g'dan az klobetazol 17-propiyonat kullanımıyla dahi aksın geçici olarak baskılanabildiği raporlanmıştır.² Bu yan etkinin özellikle pediatrik hastalarda (yüzey/hacim oranının yüksekliği ve dermis tabakasının inceliğinden dolayı), geriatric hastalarda (derinin ince ve kuru olması nedeniyle) ve yaygın inflamatuvar deri lezyonu olan hastalarda ortaya çıkması daha çok beklenmektedir. HPA aksında baskılanma okluzif (kapalı yara pansumanı) tedaviiyle uygulanan düşük potentli topikal steroidlerde de görülebilmektedir.² Haftalık 50 g'dan fazla topikal klobetazol 17-propiyonat kullanımıyla iyatrojenik CS riski artmaktadır.⁷

Olgumuz, on yaşından itibaren, yüz ve intertriginöz bölgeler dahil olmak üzere tüm vücut yüzeyine ortalama haftalık 175 mg klobetazol 17-propiyonat kullanmıştı. Olgumuzda steroid uygulanan vücut alanının %20'den fazla olması, kullanılan steroidin yüksek potentli olması, uygulanan ciltteki laserasyon alanının geniş olması, uzun süreli kullanması ve kapalı bölgelere uygulaması topikal steroidin sistemik yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aydede yüzü, bufalo hörgücü gö-

rünümü, kilo alımı, yaygın mor-pembe strialar, hipertrikoz - hirsutizm gibi klinik bulgularla beraber serum kortizol ve ACTH seviyesinin düşük olması iyatrojenik CS'nu desteklemektedir.

Yetişkin dönemde iyatrojenik CS'nun en sık sebebi sistemik steroid kullanımınıdır. Yetişkin döneminde topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik CS nadir olgularda bildirilmiştir.⁷ Olgumuzda, kullanılan steroid tedavisinin başvurudan iki ay önce kesilmiş olması, adrenal yetmezlik bulgularının olmayışı ve yaptığımız testlerde HPA aksının basık olmaması nedeniyle, yerine koyma tedavisi uygulamadık ve topikal steroid tedavisini sonlandırdık. İlacın kesilmesiyle de bulgularda gerileme saptandı.

Sonuç olarak, hekimler topikal steroid kullanımını esnasında yan etkiler açısından dikkatli olma-

lıdır. Kullanılacak olan topikal steroid tedavisi hastalığı kontrol edebilecek en düşük doz ve potente olmalıdır. Yüksek potente ajanlar yüz, intertriginöz bölge gibi emilimin yüksek olduğu alanlara uygulanmamalıdır. Genel olarak yüksek potente topikal steroidler haftada en fazla 45 g ve günde maksimum iki kez şeklinde, iki hafta ve daha kısa sürelerde, eğer daha uzun süre kullanılacaksa aralıklı tedaviler şeklinde kullanılmalıdır. Topikal steroidin uygulanacağı vücut alanı %20'nin üzerinde ise etkinliği artırıp, yan etkileri azaltmak açısından kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. Reçetesiz olarak bu ilaçların kolay temin edilebilmesi nedeniyle hastalar ilacın kullanım şekli ve dozu konusunda bilgilendirilmeli ve olgular yan etkiler yönünden de klinik ve laboratuvar olarak yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Van Tuyl SA, Slee PH. Are the effects of local treatment with glucocorticoids only local? *Neth J Med* 2002; 60(3): 130-32.
2. Durmazlar SPK, Eskiöglü F, Oktay B, Eren C. Current Threats and Problems in the Topical Use of Steroids? Review. *J Med Sci* 2009; 29(1): 194-201.
3. Çakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A. [Iatrogenic Cushing's syndrome related to topical steroid use]. *Turkish Archives of Pediatrics* 2005;40(2):102-4.
4. Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2009;8(12):1093-105.
5. Durmazlar Kartal SP, Eskiöglü F, Oktay B, Eren C. Current threats and problems in the topical use of steroids?: Review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(1):194-201.
6. Williams GH, Dluhy RG. Diseases of the adrenal cortex. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: The McGraw-Hill Co; 1998. p. 2035-57.
7. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol* 2003;58(6):795-96.
8. Abma EM, Blanken R, De Heide LJ. Cushing's syndrome caused by topical steroid therapy for psoriasis. *Neth J Med* 2002;60(3):130-32.
9. Baksan Bülbül E, Yazici S, Öztürk Yazici Z, Sağlam H, Sarıcaoglu H. [Cushing syndrome caused by topical corticosteroid abuse in a child patient with psoriasis: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(4):210-3.
10. Allenby CF, Main RA, Marsden RA, Sparkes CG. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermovate). *BMJ* 1975;4(5997):619-2.
11. Feldman SR, Yentzer BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(6):397-406.