

Síndrome de Cushing iatrogénico por corticoides tópicos en dos adultos

Iatrogenic Cushing's syndrome caused by topical steroid therapy in two adults

B. Casado-Verrier¹, L. Sanz-Canalejas¹, C. Gómez-Fernández¹, B. Pagán², M. López², M. Casado-Jiménez¹

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid. España.

Correspondencia:

Beatriz Casado-Verrier
Servicio de Dermatología
Hospital La Paz
Madrid (España)
e-mail: bezcv@hotmail.com

Resumen

Los corticoides tópicos representan el escalón principal en el tratamiento de muchas enfermedades dermatológicas no infecciosas. Si se usan de forma apropiada son seguros y efectivos, pero sin una supervisión médica adecuada pueden producir efectos secundarios graves, tanto locales como sistémicos. Presentamos dos pacientes adultos diagnosticados de síndrome de Cushing iatrogénico en nuestro hospital. Aunque es una complicación poco frecuente, se debe tener en cuenta en pacientes con dermatosis inflamatorias de larga evolución, ya que puede ser de difícil diagnóstico si no se sospecha.

(B. Casado-Verrier, L. Sanz-Canalejas, C. Gómez-Fernández, B. Pagán, M. López, M. Casado-Jiménez. Síndrome de Cushing iatrogénico por corticoides tópicos en dos adultos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2012;40(2):58-61)

Palabras clave: Corticoide tópico, síndrome de Cushing iatrogénico.

Summary

Topical corticosteroids are the mainstay of treatment for many non-infectious dermatoses. If used appropriately they are a safe and effective therapy, but without medical supervision severe local and systemic adverse effects may occur. We report two patients followed at our Dermatology unit that developed iatrogenic Cushing's syndrome after using topical corticosteroids. Although it's an extremely rare complication in adults, we must be aware of this adverse effect in patients with chronic inflammatory dermatoses, as diagnosis requires a high grade of suspicion.

Key words: Topical corticosteroid, Cushing syndrome iatrogenic.

La aparición de los corticoides tópicos en 1952 (Sulzberger y Witten) supone uno de los acontecimientos más importantes en la terapéutica dermatológica, debido a su gran utilidad para tratar procesos inflamatorios cutáneos[1]. Desde entonces han ido surgiendo derivados cada vez más potentes. Con esto, además de aumentar la eficacia también lo hace el potencial para producir efectos secundarios, tanto locales como sistémicos[2]. Los primeros casos publicados de efectos secundarios sistémicos datan de 1955, tras la introducción de la fludrocortisona[1].

Los efectos secundarios más frecuentes de los corticoides tópicos son los locales: atrofia cutánea, estrías de distensión, erupciones acneiformes, hipertrichosis, enmascaramiento de infecciones cutáneas y alteraciones de la pigmentación. De forma mucho menos frecuente, pero bien documentada en la literatura, se producen efectos sistémicos como diabetes, hipertensión, y supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (eje H-H-S)[1].

Describimos dos casos de insuficiencia suprarrenal y desarrollo de signos cushingoides tras una utilización excesiva de dos glucocorticoides tópicos de distinta potencia, poniendo en relieve el hecho de que aunque es una complicación poco frecuente en adultos, puede tener graves consecuencias y a veces puede ser de difícil diagnóstico si no se piensa en ella.

Caso 1

Se trata de un varón de 63 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial, dislipemia e hiperuricemia, todas de larga evolución. Tiene intolerancia a la aspirina y su tratamiento habitual desde hace años consiste en simvastatina, analapril, alopurinol, furosemida e hidroxicina. Acude a urgencias por presentar, desde hace 15 días, astenia intensa, debilidad extrema y edemas en miembros inferiores (MMII), así como edema facial. Sus constantes vitales son las siguientes: tensión arterial (TA) 90/60, frecuencia cardíaca (FC) 100



Figura 1. Paciente del 1º caso.

latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria (FR) 14 respiraciones por minuto (rpm), temperatura 36 °C.

A la exploración física llama la atención una facies plétórica, redondeada, con exoftalmos moderado y edema palpebral bilateral (Figura 1). También se observa una marcada obesidad de predominio troncular. Además se objetivan edemas con fovea en MMII hasta mitad inferior de muslos, y en ambas ingles, lesiones eritematodescamativas liquenificadas con abundantes excoriaciones por rascado. El resto de la exploración física de cabeza y cuello, tórax, abdomen y sistema nervioso es normal. Se realiza una analítica de sangre en la que se obtienen los siguientes resultados: 9.100 leucocitos/mm³ (8.010 neutrófilos/mm³, 690 linfocitos/mm³), el resto del hemograma y la coagulación son normales. En la bioquímica se objetiva una glucosa de 514 mg/dl, un sodio de 120 mmol/L y un potasio 4,2 mmol/L, siendo el resto de los parámetros normales. También se realizan determinaciones de vitamina B12, folato eritrocitario, metabolismo del hierro, inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y beta-2-microglobulina, proteinograma e inmunoelectroforesis sérica, todas con resultado normal, así como determinaciones de Factor Reumatoide, ANA, anti-Ro, anti-SSb y serologías para VIH, VHC y VHB que resultan negativas. En el estudio endocrinológico se observan los siguientes datos: cortisol basal 7,0 µg/dl (7-21), ACTH 17 pg/ml (10-55), SDHEA < 15 µg/dl (99-300), cortisol libre urinario 61 mcg/24 h. Dado que la exploración física del paciente y la hiperglucemia sugieren hipercortisolismo y otros datos como la hipotensión, la hiponatremia y los niveles basales de cortisol y SDHEA son sugestivos de insuficiencia suprarrenal, el primer diagnóstico de sospecha es un Síndrome de Cushing iatrogénico.

En una primera anamnesis el paciente negó utilizar ningún tratamiento sin supervisión médica, pero por la alta sos-

pecha de este diagnóstico se realiza una anamnesis más exhaustiva, incluyendo tratamientos tópicos, en la que el paciente admite haber utilizado clobetasol-17-dipropionato en crema a una dosis de 30 gramos semanales desde hace 10 meses, para su eczema irritativo inguinal. Inicialmente esta medicación fue prescrita por su médico de atención primaria, pero el paciente no volvió a la revisión y continuó utilizándola por su cuenta. Para confirmar el diagnóstico se realiza un Test de ACTH. Aunque en esta ocasión se obtiene un cortisol basal dentro de los límites normales (10,1 µg/dl), se observa que sus niveles no se elevan por encima de 21 µg/dl tras la administración de 250 µg de ACTH por vía intravenosa, lo que indica supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y confirma nuestro diagnóstico. Durante el ingreso se retira el corticoide tópico y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. La evolución es satisfactoria, y aunque inicialmente se precisa insulina para el control de la glucemia, poco tiempo después pudo suspenderse de forma paralela a la recuperación del efecto corticoideo fisiológico.

Caso 2

Se trata de una mujer de 39 años, con dermatitis atópica severa desde la infancia. Además tiene múltiples alergias alimentarias y asma extrínseco leve. Su tratamiento habitual consiste en emolientes, antihistamínicos y pomada de betametasona valerato en las zonas más afectadas. Esta paciente se encuentra en seguimiento en nuestras consultas y en una visita nos refiere que desde hace dos años ha aumentado unos 10 kg de peso sin cambiar la alimentación, le ha aparecido abundante vello, sobre todo en la cara, y se encuentra más cansada de lo habitual. No cuenta ningún otro síntoma relevante a otro nivel. Sus constantes vitales son: TA 120/70, FC 70, FR 12, temperatura 36°C.

En la exploración física destacan una facies redondeada, con un hipertricosis moderada (Figura 2) y una obesidad importante de predominio central. El resto de la exploración física de cabeza y cuello, tórax, abdomen y sistema nervioso es normal. En las pruebas complementarias sólo se encuentran alteraciones a nivel endocrinológico: Cortisol basal 1,2 µg/dl (7-21), ACTH 10 pg/ml (10-55), SDHEA < 15 µg/dl (82-300). La presencia de unos niveles de cortisol basal por debajo de 3,5 µg/dl es diagnóstica de insuficiencia suprarrenal sin necesidad de realizar un test de ACTH. Este dato junto con los niveles bajos de ACTH y SDHEA y la clínica de hipercortisolismo confirman el diagnóstico de Síndrome de Cushing iatrogénico.

Al interrogar a la paciente para determinar la causa refiere que en el último año no ha recibido corticoterapia oral, pero que se aplica diariamente betametasona valerato en pomada en toda la superficie corporal, no sólo en las zonas más afectadas (180 gramos diarios). Al igual que en el caso 1, se suspende el tratamiento tópico y se inicia tratamiento



Figura 1. Paciente del caso 2.

sustitutivo con hidrocortisona. Para el control de la dermatitis atópica se inicia ciclosporina a dosis de 3,5 mg/kg/día con buena respuesta. La evolución fue buena encontrándose la paciente asintomática y con recuperación completa del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal a los 7 meses.

Comentario

Actualmente los corticoides tópicos están ampliamente difundidos y forman parte de la práctica clínica diaria, fundamentalmente de dermatólogos pero también de otros especialistas y médicos de atención primaria. Existen múltiples preparados comerciales, modificaciones de la molécula inicial de hidrocortisona, disponibles en distintos vehículos y concentraciones, que se clasifican según su potencia en clases de la I a la VII (Tabla 1).

Existen numerosos estudios que demuestran la capacidad de los corticoides tópicos para producir supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Distintos autores realizan determinaciones del cortisol basal tras la aplicación de distintos tipos de glucocorticoides, a diferentes concentraciones llegando a la conclusión de que cantidades pequeñas de corticoides potentes como el clobetasol (2 g/día) producen descenso de los niveles basales de cortisol en algunos pacientes[1, 3, 4]. Los casos publicados de verdadero síndrome de Cushing iatrogénico por corticoides tópicos son menos frecuentes pero no excepcionales, sobre todo en la literatura menos reciente[2, 4-11].

Los niños son especialmente susceptibles de sufrir estos efectos secundarios debido a que existe una mayor propor-

ción de superficie cutánea en relación a su peso, lo que aumenta de manera importante la absorción percutánea de cualquier medicamento tópico[6, 8, 11].

El corticoide que más veces aparece en la literatura asociado a efectos secundarios sistémicos es, sin duda, el clobetasol-17-dipropionato que es el preparado de más alta potencia que existe actualmente en el mercado[2, 4, 5, 7, 8, 10, 11], aunque cualquier corticoide aplicado en cantidad, duración y extensión suficiente puede producirlos[6, 9].

Los factores locales[1] que incrementan la absorción, y por tanto la probabilidad de sufrir efectos secundarios sistémicos son: 1) la aplicación sobre una piel enferma, que ha perdido su función barrera; 2) la oclusión, que puede llegar a aumentarla 100 veces; 3) la región anatómica donde se aplique el corticoide: Se ha demostrado que existen diferencias significativas en la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo dependiendo de la zona donde se aplique (Figura 3). Las razones de esto no están claras; en estudios *in vitro* se ha observado una variabilidad en el espesor de estrato córneo y en su composición lipídica[1].

Si un paciente dermatológico comienza a desarrollar síntomas de hipercortisolismo (facies de "luna llena", obesidad de predominio troncular, astenia, hirsutismo, hipertensión arterial, etc.), se debe interrogar directamente sobre los productos tópicos utilizados, ya que la mayoría de los pacientes que sufren efectos secundarios de este tipo los utilizan sin supervisión médica y no suelen comunicarlo de forma espontánea. Posteriormente debe realizarse una evaluación de la función suprarrenal. Un cortisol basal, una ACTH basal y una SDHEA disminuidos o en el límite bajo de la normalidad indi-

Tabla 1. Clasificación según su potencia de los corticoides tópicos más utilizados.

Clase I: muy potentes
– Clobetasol-17-dipropionato 0,05% (Clovate, Decloban, Clarelux).
Clase II: potentes
– Mometasona fuorato 0,1% pomada (Elocom).
– Halcinonida 0,1% (Halog).
– Acetonido de Triamcinolona 0,5% ungüento (Kenalog).
Clase III: potentes
– Betametasona valerato 0,05% ungüento (Diproderm).
– Betamatazona dipropionato 0,1% (Celestoderm V/2, Betnovate).
Clase IV: media/alta potencia
– Betametasona valerato 0,05% crema y solución (Celestoderm V, Diproderm).
– Acetonido de Fluoncinolona 0,01% (Synalar) y 0,025% (Gelidina).
– Mometasona fuorato 0,1% crema y solución (Elocom).
Clase V: media potencia
– Fluticasona-
– Betametasona dipropionato 0,025% (Menaderm).
Clase VI: media/baja potencia
– Prednicartrato 0,25% (Peitel, Batmen).
Clase VII: baja potencia
– Metilprednisolona (Lexxema, Adventan).
– Hidrocortisona (Suniderma, lactisona).

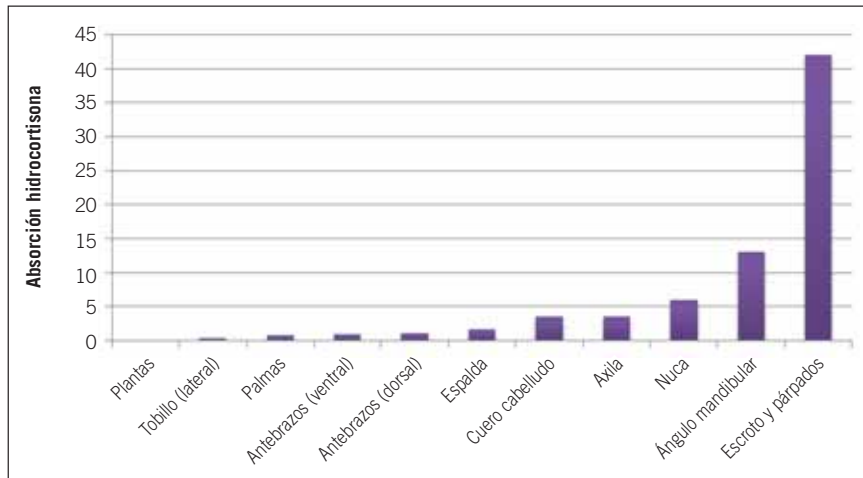


Figura 3. Variación regional en la absorción percutánea de los corticoides tópicos.

can un origen exógeno del hiper cortisolismo. Si los niveles de cortisol son superiores a 3,5 µg/dl se debe realizar un test de ACTH que confirme la supresión del eje suprarrenal[2, 12].

Los corticoides tópicos son el escalón principal en el tratamiento de multitud de enfermedades cutáneas no infecciosas. Si se utilizan de forma apropiada los efectos secundarios son raros y leves[3]. Se debe elegir el corticoide de menor potencia que controle la enfermedad y si es necesario uno de alta potencia se debe estrechar la vigilancia, en el caso de niños con control frecuente de estatura y peso[4] y en adultos hay autores que incluso creen justificada la retirada temporal del tratamiento, en el caso de pautas largas, para evaluar la función suprarrenal[3]. También se ha visto que las pautas intermitentes, por ejemplo, dos semanas de tratamiento y una de descanso, son igualmente eficaces y tienen menos incidencia de efectos adversos, por lo tanto son de elección en tratamientos prolongados con corticoides de elevada potencia[2].

Aunque es una complicación extremadamente poco frecuente existe la posibilidad que se presente una crisis suprarrenal tras la retirada del corticoide. En los casos de Síndrome de Cushing iatrogénico, la retirada del corticoide tópico debe ser gradual o en su defecto, estaría indicada la cobertura con glucocorticoides por vía oral o parenteral, advirtiendo al paciente que debe doblar la dosis en situaciones de infección, cirugía o traumatismo severo[4, 6]. Nuestro paciente 1 acudió a urgencias con síntomas de insuficiencia suprarrenal (hipotensión e hiponatremia).

El médico debe instruir al paciente sobre la correcta utilización (duración del tratamiento, cantidad que debe aplicar, etc.), e informar de los efectos secundarios, con el objetivo de evitar tanto la sobreutilización como el polo opuesto, la falta de adherencia al tratamiento debido a un miedo excesivo a los efectos secundarios (en muchos casos por la creencia errónea de que los riesgos son similares a los de los corticoides sistémicos)[1, 13].

Bibliografía

- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz R, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
- Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadro DJ, Mulford MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: Clinical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 318-21.
- Olsen EA, Cornell RC. Topical clobetasol-17-propionate: Review of its clinical efficacy and safety. 1986; 15: 246-55.
- Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Soc Med* 1987; 80: 422-4.
- Staughton CD, August PJ. Cushing's syndrome and pituitary-Adrenal suppression due to clobetasol propionate. *BMJ* 1975; 2: 418-21.
- Curtis JA, Cormode E, Laski B, Toole J, Howard N. Endocrine complications of topical and intralesional corticosteroid therapy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 204-7.
- Abma EM, Blanken R, De Heide LJ M. Cushing's syndrome caused by topical steroid therapy for psoriasis. *Neth J Med* 2002; 60: 148-50.
- Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 795-7.
- Augey F, Dissard C, Normand I, Daumont M. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following iatrogenic hypocortisolism. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 415-7.
- Gen R, Akbay E, Sezer K. Cushing syndrome caused by topical corticosteroid: a case report. *Am J Med Sci* 2007; 333: 173-4.
- Atabek ME, Pirgon O, Unal E. Pituitary-adrenal axis suppression due to topical steroid administration in an infant. *Pediatr Int* 2007; 49: 242-4.
- Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3045-53.
- Bewley A. on behalf of the Dermatology Working Group. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2008; 158: 917-20.