

## Síndrome de Cushing iatrogénico en un lactante por uso prolongado de corticoides tópicos. Reporte de caso

### Iatrogenic Cushing's syndrome in a infant due to prolonged use of topical corticosteroids. Case report

Javiera Hansen S.<sup>a</sup>, Patricia Lacourt R.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile

<sup>b</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Dr. Sótero Del Río. Chile

Recibido el 6 de septiembre de 2017; aceptado el 24 de enero de 2018

#### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Cushing (SC) es una patología endocrinológica por exceso de glucocorticoides, dependiente o independiente de hormona corticotropina (ACTH). La principal causa es iatrogénica por uso excesivo de glucocorticoides. **Objetivo:** Evidenciar la asociación entre uso prolongado de corticoides tópicos y desarrollo de SC. **Caso clínico:** Lactante mayor previamente sano, quien recibió tratamiento con corticoides tópicos debido a dermatitis seborreica. Debido a uso prolongado no supervisado, evolucionó con síndrome de Cushing caracterizado por obesidad y compromiso de la velocidad de crecimiento. Se suspendió uso tópico y se inició terapia en dosis de sustitución fisiológica en descenso, logrando mejoría clínica. **Discusión:** Los corticoides tópicos se utilizan ampliamente en la práctica clínica para manejo de patologías dermatológicas. Éstos se encuentran disponibles en diversas presentaciones y potencias. Los principales factores determinantes en su acción son: características de la piel, principio activo del medicamento, potencia y técnica de aplicación, por lo que los efectos adversos se observan con mayor frecuencia ante uso por dermatitis del pañal. El principal efecto adverso del uso prolongado es el desarrollo del síndrome de Cushing, pudiendo prevenirse mediante uso supervisado y descenso progresivo. **Conclusión:** Resulta fundamental el uso racional y cuidadoso de los corticoides tópicos para aprovechar los efectos beneficiosos y evitar la aparición de reacciones adversas.

#### Palabras clave:

Síndrome Cushing;  
glucocorticoides tópicos;  
efectos adversos;  
corticoides

#### Abstract

**Introduction:** Cushing's syndrome (CS) is an endocrine disease by to glucocorticoids excess, dependent or independent of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). The main cause is iatrogenic due to excessive use of glucocorticoids. **Objective:** To show the association between prolonged use of topical corticosteroids and the development of CS. **Clinical case:** An infant treated with topical cor-

#### Keywords:

Cushing Syndrome;  
Topical glucocorticoids;  
adverse effects;  
steroids

Correspondencia:  
Javiera Hansen S.  
javiera.hansen.s@gmail.com

ticosteroids due to seborrheic dermatitis. Due to long-term unsupervised use, he develops Cushing's syndrome characterized by obesity and compromised growth rate. Topical use of corticosteroids was discontinued and physiological replacement therapy was initiated with descending doses, achieving clinical improvement. **Discussion:** Topical corticosteroids are widely used in clinical practice for management of dermatological pathologies. These are available in various presentations with variable efficiency. The main determining factors in its action are the characteristics of the skin, the active principle of the drug, the potency and application technique, so that the adverse effects are observed more frequently in the use due to diaper dermatitis. The main adverse effect of long-term use is Cushing's syndrome which can be prevented through supervised use and progressive decrease. **Conclusion:** The rational and careful use of topical corticosteroids is essential to take advantage of the beneficial effects and avoid adverse effects.

## Introducción

El síndrome de Cushing es un trastorno endocrino-sistémico, resultado de niveles de cortisol plasmático anormalmente elevados<sup>(1)</sup>. La incidencia del SC es imprecisa, especialmente en población pediátrica. En forma global, la causa de mayor frecuencia es iatrogénica, secundaria a administración exógena excesiva de glucocorticoides<sup>(1)</sup>. Respecto a SC endógeno, éste puede producirse en forma dependiente o independiente del aumento en la secreción de la hormona corticotropina (ACTH). Dentro del SC endógeno, la enfermedad de Cushing (adenoma corticotropo) representa un 60-70% de los casos en mayores de 5 años, debiendo considerar en el diagnóstico diferencial la producción ectópica de ACTH y en forma excepcional, la producción ectópica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Respecto a aquellos casos ACTH-independientes, el hipercortisolismo crónico inhibe la secreción de CRH y ACTH<sup>(2)</sup>, mediante retroalimentación negativa. En este grupo, se sugiere evaluar la presencia de lesión adrenal unilateral (adenoma/carcinoma) o bilateral (hiperplasia adrenal macro o micronodular), especialmente en menores de 5 años<sup>(11)</sup>.

El uso de glucocorticoides tópicos es una herramienta importante en la terapia dermatológica, debido a su potente efecto antiinflamatorio y antiproliferativo. No obstante, la exposición prolongada a corticoides tópicos potentes puede producir efectos adversos secundarios como manifestaciones cutáneas (corticodermias), compromiso de la velocidad de crecimiento y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)<sup>(3)</sup>, especialmente en ausencia de adecuada supervisión médica.

## Objetivo

El objetivo de esta presentación es evidenciar la asociación entre uso prolongado de corticoides tópicos y desarrollo de efectos adversos (síndrome de Cushing y compromiso velocidad de crecimiento).

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino 1 año 2 meses derivado para evaluación por talla baja con compromiso de la velocidad de crecimiento a partir de los 6 meses de vida. Primer hijo de padres no consanguíneos, embarazo fisiológico controlado. Recién nacido de término 40 semanas adecuado para la edad gestacional (RNT AEG) con peso de nacimiento de 3.195 g y longitud de 49 cm, sin patología en el periodo neonatal. No se describen antecedentes mórbidos relevantes.

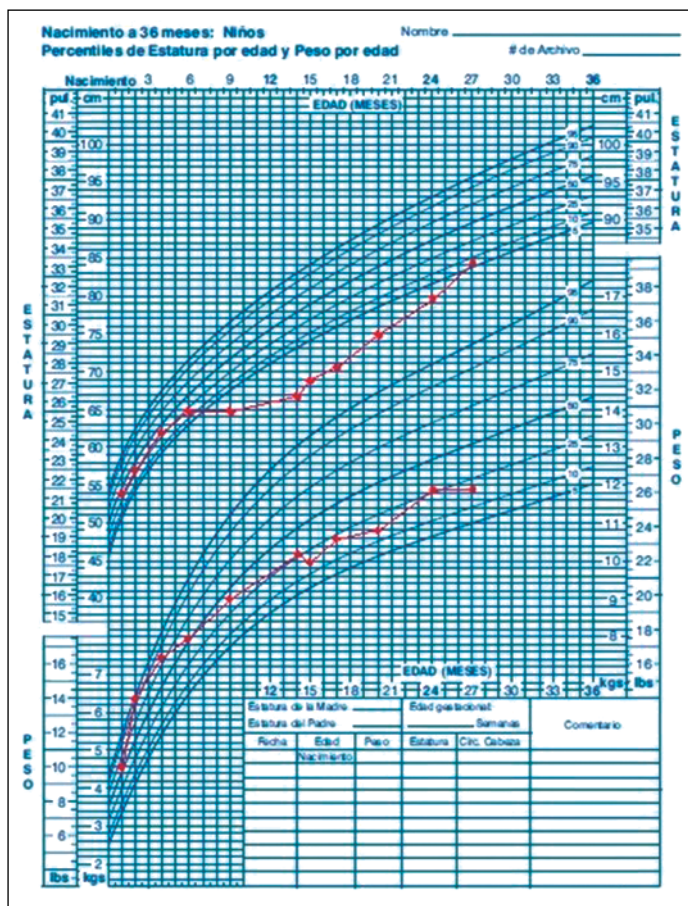
Durante la primera evaluación en el policlínico de Endocrinología Pediátrica, destacó un fenotipo cushingoide característico, por lo que se preguntó dirigidamente respecto al uso de corticoides. Durante el tercer mes de vida, el paciente fue evaluado en su CESFAM debido a un cuadro de dermatitis presente en cuero cabelludo y área perineal, sin antecedente de dermatitis atópica de base. Ante esto se indicó tratamiento tópico con hidrocortisona acetato crema 1% asociado a clotrimazol. Posteriormente, paciente persistió con cuadro dermatológico, por lo que se cambió indicación a betametasona dipropionato crema 0,05%. Debido a buena respuesta clínica inicial al tratamiento, la madre mantuvo uso de crema en cada muda alcanzando 10 meses de tratamiento continuo, sin nueva reevaluación por el equipo de salud. El paciente no presentó otros antecedentes personales ni familiares relevantes.

Al momento del examen físico, el paciente presentaba una facies cushingoide con ojos pequeños, boca en carpa, mejillas vultuosas, grasa bitemporal, hipertriosis y papada (figura 1). Dentro de su evaluación antropométrica, destacaba una relación talla/edad disminuida con Z score -4,26 y una relación peso/talla aumentada con Z score +2,93 (figura 2). Asimismo, se pesquió elevación de la presión arterial (PA 108/64 mmHg) considerando percentil 95 (PA 102/54 mmHg) acorde género, edad y talla<sup>(12)</sup>. Resto del examen sin alteraciones significativas, salvo persistencia de leve eritema perineal.



**Figura 1.** Primera consulta ambulatoria a la edad de 1 años y 2 meses.

Se planteó la sospecha de un síndrome de Cushing iatrogénico asociado a obesidad, hipertensión arterial (HTA) secundaria etapa 1 y talla baja con mala velocidad de crecimiento. En el manejo inicial, se indicó suspender inmediatamente uso de corticoide tópico y se inició tratamiento con hidrocortisona vía oral (vo) en dosis fisiológica rango alto ( $13.5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ), educándose respecto a ajuste de dosis ante patología aguda. Respecto al manejo de la HTA, se manejó en forma transitoria con hidralazina ( $1.5 \text{ mg/kg/día}$  vo fraccionado cada 8 horas) según evaluación conjunta con Nefrología Pediátrica. Se solicitó estudio bioquímico basal donde destacaba dislipidemia mixta (Colesterol total =  $213 \text{ mg/dL}$  y triglicéridos =  $153 \text{ mg/dL}$ ), función tiroidea normal y edad ósea (EO) con retraso (EO 6 meses para edad cronológica de 1 año 3 meses).



**Figura 2.** Curva de crecimiento con deterioro inicial de la velocidad de crecimiento.

Paciente evolucionó en forma favorable con disminución progresiva de los signos de Cushing (figura 3) asociado a mejoría de la velocidad de crecimiento y descenso progresivo de peso. Tras completar 6 meses de tratamiento de sustitución con hidrocorti-



**Figura 3.** Seguimiento a los 3 meses, 9 meses y 1 año de tratamiento con cortisol vía oral.



sona vo (13 mg/m<sup>2</sup>/día), se inició descenso progresivo a 10 mg/m<sup>2</sup>/día y se solicitó medición de cortisol basal matinal para evaluar posible suspensión. El examen mostró un cortisol basal de 7,3 ug/dL, por lo que se mantuvo dosis fisiológica (8 mg/m<sup>2</sup>/día vo) y se solicitó test de ACTH microdosis (1 ug). Este examen finalmente se realizó tras un año de tratamiento con hidrocortisona, obteniéndose como resultado un cortisol pre ACTH de 6,32 ug/dL y post ACTH de 24,2 ug/dL (valor de referencia normal > 18 ug/dL), por lo que se suspendió el medicamento.

## Discusión

Los corticoides tópicos se utilizan ampliamente en población pediátrica para manejo de diversas patologías dermatológicas<sup>(1)</sup>. Éstos se encuentran disponibles en diferentes presentaciones, concentraciones y potencias<sup>(4)</sup>, clasificándose en grupos I al VII, según esta última característica<sup>(5-7)</sup> (tabla 1)<sup>(10)</sup>. El clobetasol-propionato es el preparado de mayor potencia asociado a efectos secundarios sistémicos, pero cualquier corticoide aplicado en cantidad, duración y extensión suficientes puede producirlos<sup>(5)</sup>.

Se describen cuatro factores determinantes en la aplicación de corticoides tópicos asociados a mayor riesgo de desarrollo de efectos secundarios: piel (área, extensión e indemnidad de la barrera), principio activo del medicamento (potencia), vehículo (forma de presentación) y técnica de aplicación (dosis, frecuencia y duración del tratamiento)<sup>(4,9)</sup>.

En niños, se recomienda usar los corticoides tópicos de menor potencia posible (tabla 1) evaluando absorción según la presentación del medicamento, considerando mayor absorción ante mayor crasitud (ungüento > crema > gel > loción > aerosol > polvo). Respecto a la piel, los niños son especialmente susceptibles a desarrollar reacciones adversas sistémicas, debido a una mayor proporción de superficie cutánea en relación con su peso<sup>(3,5)</sup>. La delgadez de la piel se asocia a mayor grado de absorción, especialmente zonas como mucosas, escroto y párpados. Por otra parte, la hidratación de la piel (baño previo), fricción y oclusión favorecen la penetración del medicamento. En este contexto, los principales factores de riesgo para una mayor absorción son la aplicación sobre piel inflamada con pérdida de la función de barrera y la región anatómica tratada por la delgadez en ciertas regiones señaladas (membrana mucosa y escroto)<sup>(4)</sup>.

Una patología caracterizada por la presencia de ambos factores es la dermatitis de contacto alérgica del pañal. Esta condición debe diferenciarse de la dermatitis irritativa del pañal (90% de los casos), pues el manejo cambia en forma significativa. Mientras la dermatitis

alérgica puede tratarse con corticoides tópicos y eventualmente inhibidores de la calcineurina posterior a evaluación por especialista en Dermatología, la dermatitis irritativa prioriza reestablecer la barrera cutánea a través de medidas generales como cambio frecuente del pañal y manejo de eventual infección fúngica intercurrente.

Habitualmente la indicación inicial de corticoides tópicos se encuentra justificada por los beneficios en el manejo de patología dermatológica<sup>(9)</sup> y, además, su uso apropiado produce efectos adversos leves poco frecuentes, teniendo en consideración la elección del corticoide de menor potencia para controlar la enfermedad en forma adecuada<sup>(5)</sup>. Debido a lo anterior, el equipo de salud debe instruir al paciente sobre el correcto uso de estos medicamentos y educar respecto a los posibles efectos adversos<sup>(5)</sup>.

Dentro de las reacciones adversas por uso prolongado de corticoides tópicos, se incluyen la supresión del eje HHA y el síndrome de Cushing con compromiso de la velocidad de crecimiento. La supresión del eje H-H-A secundaria a corticoides exógenos es la causa más común de insuficiencia adrenal<sup>(8)</sup> y puede observarse hasta en un 48% de los pacientes tratados con corticoides potentes. El riesgo de supresión aumenta acorde dosis administrada y tiempo de duración del tratamiento. Asimismo, el periodo de recuperación de la funcionalidad del eje adrenal es proporcional al tiempo e intensidad de la supresión, pudiendo tardar semanas o meses en reactivarse. Respecto al SC, el fenotipo clínico característico es frecuente, mientras el deterioro de la curva crecimiento se encuentra menos descrito<sup>(4)</sup>. En caso de sospecha clínica de SC, corresponde confirmar en forma bioquímica / hormonal la presencia de hipercortisolismo. Luego ante confirmación, se sugiere completar estudio orientado a establecer la causa mediante medición de ACTH plasmática y evaluación imagenológica, según corresponda.

**Tabla 1. Clasificación de corticoides tópicos según potencia y vehículo<sup>6</sup>**

Potencia	Corticosteroide tópico	Formulación
Ultra alto I	Clobetasol propionato	Crema, 0,05%
Alto II	Betametasona dipropionato	Ungüento, 0,05%
Alto III	Betametasona dipropionato	Crema, 0,05%
	Betametasona valerato	Ungüento, 0,1%
Moderado IV	Hidrocortisona valerato	Ungüento, 0,2%
Moderado V	Betametasona dipropionato	Loción, 0,02%
	Betametasona valerato	Crema, 0,1%
	Hidrocortisona valerato	Crema, 0,2%
Leve VI	Betametasona valerato	Loción, 0,05%
Leve VII	Hidrocortisona acetato	Crema, 1%

En el contexto del caso presentado y la mayor frecuencia de la causa iatrogénica, un aspecto fundamental del tratamiento es la suspensión del corticoide tópico y suplementación con hidrocortisona en dosis fisiológica (9-12 mg/m<sup>2</sup>/día) en su forma enteral o parenteral. Asimismo, el descenso de la suplementación debe realizarse en forma progresiva y gradual para permitir la reactivación del eje y la correcta funcionalidad de la glándula suprarrenal. Durante el seguimiento, un aspecto importante a considerar es la educación y prevención ante patología aguda intercurrente, debido a un elevado riesgo de desencadenar una crisis adrenal si no se incrementa dosis en forma transitoria para respuesta a estrés.

Finalmente, cabe señalar que se recomienda evaluar la adecuada función suprarrenal mediante medición del cortisol basal y/o test de ACTH, siendo este último considerado como gold standard<sup>(4,5)</sup>.

## Conclusiones

Nuestro paciente se presentó con signos clínicos clásicos de exceso de corticoesteroides. Durante la infancia, el patrón antropométrico caracterizado por aumento de peso asociado a pérdida de velocidad de crecimiento debe hacer sospechar un síndrome de Cushing dentro del diagnóstico diferencial. El uso racional

y cuidadoso de corticoides tópicos conlleva múltiples beneficios terapéuticos y puede evitar la aparición de reacciones adversas importantes.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Ashish T, Manjusha G, Pankaj P, Poorva G. Topical-steroid-induced iatrogenic Cushing syndrome in the pediatric age group: A rare case report. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(Suppl1): S257-8.
2. Kling MA, Roy A, Doran AR, et al. Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potencial clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:260.
3. Pranab S, Nilendu S, Nilanjan S, Prashant S. A Florid Case of Iatrogenic Cushing's Syndrome Induced by Topical Steroid with Osteoporosis and Hypogonadism. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(4):420.
4. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic Side-Effects of Topical Corticosteroids. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):460-4.
5. Casado-Verrier B, Sanz-Canalejas L, Gómez-Fernández C, Pagán B, López M, Casado-Jiménez M. Síndrome de Cushing iatrogénico por corticoides tópicos en dos adultos. *Med Cutan IberLat Am* 2012;40(2):58-61.
6. WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Skin Diseases. 1999.
7. 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 Dermatol Treat.* 2014;25:495-500.
8. Messazos B, Zacharin M. Lessons from iatrogenic Cushing syndrome in children. *J Paediatr Child Health.* 2016;52: 1106-10.
9. Motes M, Suárez E, Velázquez P, Cedeño Y. Síndrome de Cushing secundario a tratamiento con cremas esteroideas. *Correo Científico Médico de Holguín* 2008;12(5).
10. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-18.
11. Lacroix A, Feelders R, Stratakis C, Nieman L. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27.
12. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.