

## IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

## Modificările sistemice – apanajul astmului bronșic dificil?

**Victor Botnaru<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>1,4\*</sup>, Mircea Bețiu<sup>2</sup>,  
Angela Savin<sup>2</sup>, Eugeniu Bendelic<sup>3</sup>, Victoria Nicolaev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Catedra de oftalmologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup>Institutul de fiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

**Data primirii manuscrisului: 02.05.2017**  
**Data acceptării spre publicare: 05.06.2017**

### Autor corespondent:

Dr. Doina Rusu

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail:doina.rusu@usmf.md

La un pacient cu vârsta de 71 de ani și istoric de astm bronșic de peste 20 de ani, internat în Clinica de pneumologie pentru exacerbarea severă a astmului, se constată necompliancea la tratamentul de fond cu corticosteroizi inhalatori, substituit prin autoadministrarea, practic zilnică, de dexametazon parenteral (8 mg) pe parcursul ultimilor 2 ani. Mai prezintă toracolumbalgii, erupții cutanate pruriginoase extinse pe membre, fese și abdomen, distrofiile unghiale plantare, echimoze, iar printre comorbidități sunt semnalate hipertensiunea arterială, glaucomul pe dreapta și cataracta pe stânga, diabetul zaharat primar depistat.

### Întrebări:

- 1) Ce modificări constituționale și tegumentare observați (Figura 1)?
- 2) Care sunt modificările de pe radiografia și CT-ul toracelui (Figurile 2, 3)?
- 3) Considerând datele anamnestică, care ar fi cauza cea mai probabilă a modificărilor descrise?

## IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

## Are systemic changes an attribute of difficult asthma?

**Victor Botnaru<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>\*1,4</sup>, Mircea Betiu<sup>2</sup>,  
Angela Savin<sup>2</sup>, Eugeniu Bendelic<sup>3</sup>, Victoria Nicolaev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup> Chair of dermatology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup> Chair of ophthalmology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup> Chiril Draganiuc Institute of phthysiopneumology, Chisinau, Republic of Moldova.

**Manuscript received on: 02.05.2017**  
**Accepted for publication on: 05.06.2017**

### Corresponding author:

Dr. Doina Rusu

Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: doina.rusu@usmf.md

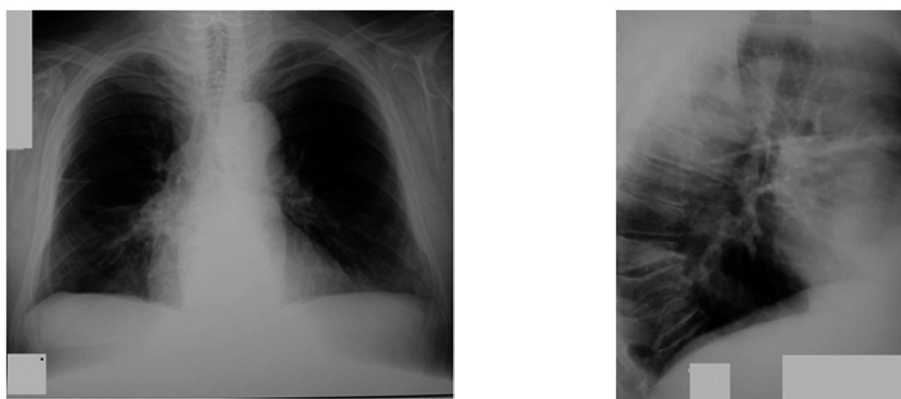
A 71 years old patient with a 20 years asthma history was admitted in pneumology department for severe asthma exacerbation. A noncompliance for inhaled corticosteroids was revealed with almost daily parenteral dexamethasone (8 mg) use as self-treatment during the last 2 years. Last months the patient presented thoracic and lumbar pain, extended itching rash on the limbs, buttocks and abdomen, easy bruising. Among comorbidities arterial hypertension, right eye glaucoma, left eye cataract, and diabetes mellitus were noticed.

### Questions:

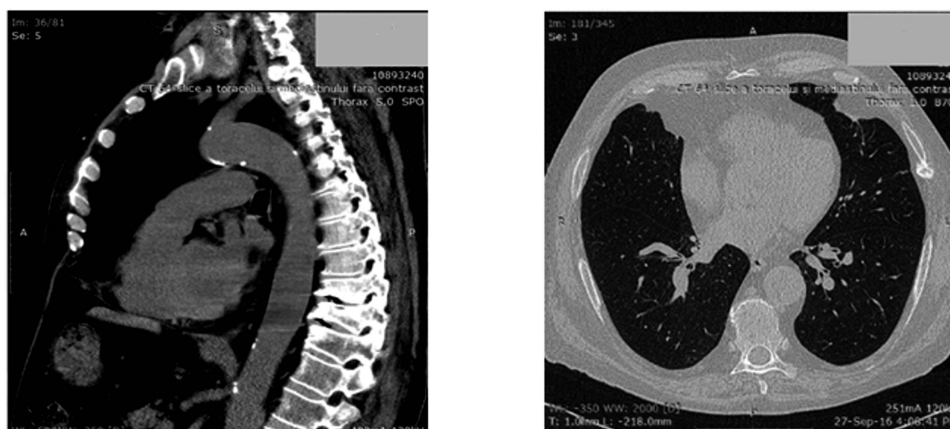
- 1) What body and skin changes do you notice? (Figure 1)
- 2) What are the changes on chest X-ray and chest computed tomography? (Figures 2, 3)
- 3) Considering history what is the most likely cause of these changes?



**Fig. 1** Aspectele constituționale, modificările tegumentelor și fanerelor.  
**Fig. 1** Constitutional issues, skin and nail changes.



**Fig. 2** Radiografia toracelui în incidențele posteroanterioară și laterală dreaptă.  
**Fig. 2** Chest X-ray in posteroanterior and right lateral view.



**Fig. 3** Tomografia computerizată a toracelui.  
**Fig. 3** Chest computed tomography.

### Răspunsuri:

1) Față „în lună plină”, pletorică, cu pomeții rumeni. Obezitate tronculară (circumferința taliei – 130 cm), țesut adipos în partea superioară a spatelui, la baza gâtului („ceafă de bivoli”) și deasupra claviculelor (pernuțe supraclaviculare), cifoza. Tegumentele cu echimoze, teleangiectazii, atrofie cutanată cu subțierea dermului și vizualizarea vascularizației țesutului subcutanat. Plagă pe gambă cu întârzierea cicatrizării. Hiperkeratoza coatelor din poziția forțată în accesele de astm bronșic. Leziuni eritemato-scuamoase extinse, cu margine papuloasă elevată, pe fese, coapse, picioare, brațe, abdomen, care sunt suspecte pentru o infecție fungică. Hiperkeratoză plantară, onicodistrofie plantară, eventual, de origine micotică. *Tinea corporis, pedis et unguium*, confirmată, ulterior, prin examen micologic (microscopie directă și cultură, Figura 4).

2) La radiografia toracelui, în incidențele postero-anterioară și laterală dreaptă, se evidențiază desenul pulmonar accentuat și deformat, indurația pleurei interlobare pe dreapta și calcificări în hiluri (sechele posttuberculoase). Fracturi costale consolidate pe stânga – suspjecție de fracturi tasate ale corpurilor vertebrelor toracice. Osteoporoza severă la nivelul coloanei vertebrale și fracturile tasate ale corpului vertebrelor Th9, Th10, Th11, cu angulare cifotică în zona dată, sunt confirmate la tomografia computerizată toracică. De asemenea, CT pune în evidență lipomatoză mediastinală (depuneri de țesut adipos în mediastinul anterior).

3) Modificările descrise se încadrează în sindromul Cushing iatrogen (medicamentos). Prezența acestor modificări la un astmatic semnalează, mai des, o necomplianță la tratamentul inhalator cu administrarea excesivă a steroizilor sistemici.

### Discuții

Sindromul Cushing, descris de Harvey în 1912, include simpomele și semnele cauzate de excesul plasmatic de glucocorticoizi liberi. Forma endogenă a sindromului este o boală rară, pe când varianta exogenă, iatrogenică, este mult mai frecvent întâlnită. Apare, mai des, ca urmare a administrării sistemice de glucocorticoizi (injectare sau pe cale orală), dar și în cazurile cu diferite alte căi de administrare, inclusiv, epidural, prin inhalare, intranasal, topic. În toate cazurile, este importantă durata prelungită a tratamentului și activitatea înaltă a substanței.

Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor sunt multiple și variate. Efectele de tip anabolizant cu favorizarea eliberării acizilor grași, cu redistribuirea specifică a țesutului adipos se asociază cu obezitatea de tip cental (raportul talie-șold mai mare de 1 la bărbați și de 0,8 la femei), cu creșterea depunerii de țesut adipos în mediastin și peritoneu, ușor de observat și măsurat la CT toracelui, abdomenului. Efectele catabolice, imunosupresia, de rând cu modificările atrofile tegumentare, se complică cu cicatrizarea întârziată a plăgilor. Complicațiile osoase, fracturile tasate de corpuri vertebrale, necroza aseptică a șoldului sunt printre cele mai invalidizante. Osteoporoza și fracturile, miopatia cortizonică sunt cauzele cele mai frecvente ale sindromului algic (dureri de spate, dureri radiculare, osalgii). Miopatia cortizonică cu diminuarea masei musculare,

### Answers:

1) The “moon face”, facial plethora with ruddy cheeks. Central obesity (waist circumference was 130 cm in our patient) with increased adipose tissue on the upper back and neck (buffalo hump), above the clavicles (supraclavicular pads). Kyphosis. Ecchymoses, telangiectasias. Purple striae on the thighs, lower abdomen. Cutaneous atrophy with thinning dermis and exposure of subcutaneous tissue vascularization. Calf wound with slow healing. Large erythematous-squamous lesions with elevated papulous rim on the back, buttocks, thighs, legs, arms and abdomen, suspected for a fungal infection. Plantar hyperkeratosis and nails dystrophy, eventually of fungal origin. *Tinea corporis, pedis et unguium*, confirmed by mycological examination (direct microscopy and culture).

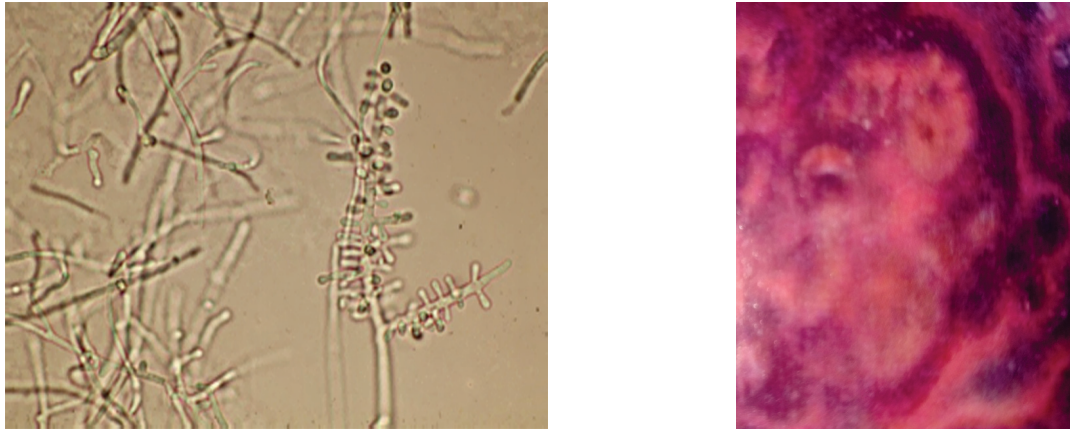
2) At the chest X-ray in the posterior-anterior and right lateral view are highlighted increased and deformed pulmonary markings, thickened right interlobular pleura, and calcification in the hilum (tuberculosis sequelae). Consolidated left ribs fractures. Suspicion of vertebral fracture with compressed thoracic vertebrae. On the chest computed tomography were confirmed severe spine osteoporosis with compressed fractures of the Th9, Th10, and Th11 vertebrae with kyphotic angulation in this area. CT also shows mediastinal lipomatosis (deposits of fat in the mediastinum)

3) Described changes are characteristic for an iatrogenic Cushing syndrome (drug induced). The presence of these changes in an asthmatic patient often reveals noncompliance to inhaled corticosteroid therapy and excessive administration of systemic steroids.

### Discussion

Cushing syndrome, described by Harvey in 1912, includes symptoms and signs caused by the excess of the free glucocorticoids in the plasma. Endogenous form of the syndrome is a rare disease, while the exogenous one, iatrogenic, is much more common. Iatrogenic Cushing syndrome occurs commonly after systemic corticosteroids administration (oral or injection), however the disease was reported in other routes of administration, including epidural, inhaled, intranasal, and topical. In all cases, the prolonged period of treatment and the high potency of the substance is important.

Side effects of glucocorticoids are multiple and varied. Anabolic effects favoring the release of fatty acids with specific redistribution of body fat are associated with central type of obesity (waist-to-hip ratio greater than 1 in men and 0.8 in women), with increased deposition of fat in mediastinum and peritoneum, easily observed and measured on thoracic and abdominal CT. Catabolic effects and immunosuppression, along with atrophic skin changes, are complicated with delayed wound healing. Bone complications, compressed vertebral fractures, aseptic necrosis of the hip are among the most disabling. Osteoporosis and fractures, cortisone myopathy are the most common causes of a pain syndrome (back pain, radicular pain, and bone pain). Cortisone myopathy with reduced muscular mass, especially in the thigh, and proximal



**Fig. 4** Filamente miceliene lungi ramificate. Cultură de *Trichophyton rubrum*.  
*Fig. 4* Long branched filaments of mycelia. *Trichophyton rubrum* culture.



**Fig. 5** Modificările constituționale, ale tegumentelor și fanerelor în aspect evolutiv, după tratament.  
*Fig. 5* Constitutional, skin and nail changes – evolution after treatment.

îndeosebi la mușchii coapsei și miastenia proximală sunt lent reversibile la întreruperea tratamentului.

Lista manifestărilor sindromului Cushing cuprinde și hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, glaucomul și cataracta, cu pierderea consecutivă a vederii, tulburările de comportament cu iritabilitate, anxietate, insomnii, depresii sau psihoze, tulburările de creștere (la copii), dereglarea ciclului menstrual, hirsutism, disfuncție erectilă sau pierderea libidoului, tulburările hidroelectrolitice. Totuși, cele mai de temut complicații sunt perforația viscerelor (din ulcere peptice) și infecțiile fungice oportuniste.

În sindromul Cushing iatrogen, față de cel endogen, mai puțin pronunțate sunt hipertensiunea arterială, oligomenoreea și hirsutismul, tulburările psihice, pe când manifestările de osteoporoză, necroză aseptică de cap femural, manifestările oculare (glaucom, cataractă) și de pancreatită sunt, relativ, mai grave.

La examenul microscopic direct al scoamelor din erupțiile cutanate s-au evidențiat filamente miceliene lungi, ramificate. La însămânțarea materialului patologic pe mediul de cultură Sabouraud s-a depistat *Trichophyton rubrum* (Figura 4).

La un tratament antimicotic cu itraconazol, 200 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 zile, a câte 3 cicluri consecutive, cu pauză de 3 săptămâni între ele și inițierea tratamentului de fond (inhalator) pentru astmul bronșic, peste 6 luni la pacient s-a observat o ameliorare vădită, atât a patologiei de bază, cât și a modificărilor cutanate: atenuarea expresiei sindromului Cushing, dispariția echimozelor; involuția clinică, practic completă, a leziunilor eritemato-scuamoase diseminate, precum și ameliorarea clinică evidentă a onicomicozei și a micozei plantare. (Figura 5).

myasthenia are slowly reversible after discontinuation of glucocorticoid treatment.

Other manifestations of Cushing syndrome are arterial hypertension, diabetes, glaucoma and cataract with consequent vision loss, behavioral disorders like irritability, anxiety, insomnia, depression or psychosis, growth disorders (in children), menstrual cycle disorders, hirsutism, erectile dysfunction and decreased libido, electrolyte disorders. However, the most feared complications are visceral perforation (from peptic ulcers) and opportunistic fungal infections.

In iatrogenic Cushing syndrome, the hypertension, oligomenorrhea and hirsutism are less pronounced; whereas psychiatric disorders, osteoporosis, femoral head aseptic necrosis, ocular manifestations (glaucoma, cataract) and pancreatitis are, relatively more severe

At the microscopic examination of the squams from skin lesions long branched filaments of mycelia were revealed. In Sabouraud culture environment of the pathological material, *Trichophyton rubrum* was detected (Figure 4).

Due to an antimycotic treatment with itraconazol 400 mg per day, for 7 days, in three consecutive cycles, with a three weeks break between them, and the initiation of the background inhalatory therapy for bronchial asthma, after 6 months was observed an improvement of basic pathology and skin lesions, decrease of the Cushing syndrome expression: disappearing of the ecchymoses; almost total clinical involution of the disseminated erythematous-squamous lesions, also, the clinical improvement of onychomycosis and plantar mycosis (Figure 5).

## Referințe / references

1. Nguyen H. Iatrogenic Cushing Syndrome. Clinical Presentation. [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com) (updated: July, 20, 2016).
2. Hopkins R., Leinung M. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2005; 34: 371-84.
3. Gilbertson E., Spellman M., Piacquadio D. *et al.* Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 38: 318-21.
4. Decani S., Federighi V., Baruzzi E. *et al.* Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J. Dermatolog. Treat.*, 2014; 25 (6): 495-500.