

Hudblekningsprodukter en del av vardagen i stora delar av världen

Kortikosteroider, hydrokinon och kvicksilver vanliga ingredienser

MÄRIT WALLANDER, med dr, ST-läkare
marit.wallander@karolinska.se
PATRIK LÖFGREN, med dr, överläkare

MIKAEL RYDÉN, professor, överläkare; samtliga från endokrinkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Under de senaste åren har man alltmer börjat uppmärksamma den ökade användningen av hudblekningskrämer som ett globalt hälsoproblem, framför allt i Afrika och Asien [1]. I en WHO-rapport från 2011 rapporterade man att mellan 25 och 75 procent av alla kvinnor i länder såsom Mali, Nigeria, Senegal, Sydafrika, Togo, Taiwan, Malaysia, Filippinerna och Korea använder hudblekningsprodukter [2]. En annan, om än icke-vetenskaplig, rapport beskriver hur Indien numera utgör den allra största marknaden; användandet hos kvinnor uppskattas till cirka 60 procent och hos män till upp emot 80 procent i vissa grupper. Samma rapport uppskattar att 15 procent av jordens befolkning använder hudblekande produkter, en industri som enbart i Asien beräknas omsätta cirka 100 miljarder kronor år 2015 [3], Figur 1.

FALLBESKRIVNING

En 36-årig mörkhyad kvinna, ursprungligen från Västafrika, remitterades till oss på endokrinkliniken från en barnmorskemottagning under frågeställningen »central hypotyreos«. I remissen framkom det att kvinnan, som var i 22:a graviditetsveckan med sitt fjärde barn, under den senaste månaden hade sökt upprepade gånger på akuten på grund av kraftig huvudvärk och illamående. Man hade inte kunnat hitta någon alarmerande förklaring till symtomen vare sig i provtagning eller klinisk status, och hon hade ordinerats smärtstillande tabletter och prometazin (Lergigan) mot illamåendet. Vid provtagning på akuten hade man uppmätt tyreoidestimulerande hormon (TSH) 0,06 mE/l, fritt T4 9,5 pmol/l och fritt T3 4,2 pmol/l.

Vid nybesöket på vår mottagning berättade patienten att hon under föregående månad hade haft extremt besvärande bandformad huvudvärk som suttit i under i stort sett hela dagar. Nu var det lite bättre och huvudvärken kom endast sporadiskt även om hon fortfarande kände sig trött. Somatiskt status vid besöket var väsentligen utan anmärkning, och hon bedömdes som kliniskt eutyroid.

Då patienten inte hade hunnit lämna de beställda nybesöksproven bedömdes det att hon med största sannolikhet hade haft en hCG (humant koriongonadotropin)-medierad »graviditetshypertyreos« (vid höga hCG-nivåer kan en korsreaktion med TSH-receptorn ske) under den första delen av graviditeten som nu gått över, och att de fria sköldkörtelhormonerna

»Då berättade hon att hon använde en kräm som heter 'Caro White' ... Hon hade använt den under några års tid och smörjt hela kroppen varannan dag och ansiktet varje dag.«



Figur 1. Hudblekningsprodukter säljs till stor del över internet. De flesta av krämerna har ingen säker innehållsförteckning, och ofta är de helt felaktigt märkta [8].

Foto: Simon Rosenqvist/Sveriges Radio

var på väg nedåt såsom är normalt i slutet av graviditeten. Vi bestämde att hon skulle kontaktas per telefon några dagar senare för provsvar och att hon förmodligen inte behövde följas på vår mottagning.

När provsvaren kom visade de S-TSH 0,7 mE/l, fritt S-T4 7,5 pmol/l, fritt S-T3 2,8 pmol/l, S-TPO-ak (tyreoperoxidasantikroppar) 24 kE/l, P-glukos 7,4 mmol/l, S-IGF-1 192 µg/l, S-prolaktin 844 mIE/l, S-kortisol 24 nmol/l, P-Na 135 mmol/l, P-K 3,6 mmol/l och P-kreatinin 34 µmol/l. För övrigt uppmättes en SR på 105 mm (stämmer väl med graviditet) och ett B-Hb på 103 g/l. Samtliga prov var tagna icke-fastande kl 9.00 på morgonen (Tabell I).

Svårtolkade värden

Det mest alarmerande var alltså ett mycket lågt S-kortisol. Patienten kontaktades via telefon, och eftersom en vanlig orsak till låga endogena kortisolnivåer är användning av exogen kortison efterfrågades hon noggrant om eventuella kortisoninnehållande läkemedel. Det framkom att hon inte hade använt några astmamediciner, kortisonkrämer eller tabletter.

Vi beslutade att i första hand ta om S-kortisol, som då upp-

SAMMANFATTAT

Under det senaste decenniet har man alltmer börjat uppmärksamma den globalt ökande användningen av hudblekningskrämer. **Produkterna säljs** till stor del i Afrika och Asien men även på internet och oreglerat i Europa och Nordamerika. **De innehåller ofta** potentiellt hälsovådliga ämnen såsom starka kortikosteroider, hydrokinon och kvicksilver. **Ett patientfall** på kliniken

föranledde nyligen en djupdykning i ämnet som visar att hudblekningsprodukter och deras bieffekter har blivit en del av vardagen i stora delar av världen.

Vi vill med denna artikel öka medvetenheten hos svenska kollegor angående denna farliga kosmetiska trend, som flera av oss förmodligen kommer att stöta på framöver.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

mättes till 119 nmol/l med ett ACTH på 6,6 pmol/l (1,6–13,9). Dygnsurinsamling av kortisol var 13 mmol/dygn (40–170), det vill säga mycket lågt. Hon kallades in för ett Synacthentest med basalvärde av S-kortisol på 192 nmol/l som 30 min efter intravenös injektion av 250 µg Synacthen (syntetiskt ACTH) steg till 494 nmol/l, det vill säga ett suboptimalt svar (särskilt under graviditet då kvinnan normalt är mycket mer känslig för ACTH-stimulering).

Patienten bedömdes ha en sekundär kortisolsvikt med tanke på normalt ACTH, och samtidigt en central hypotyreoos, av än så länge oklar orsak. Tolkningen av övriga hypofyshormoner var svår under pågående graviditet. Man diskuterade återigen möjligheten att patienten hade använt kortisoninnehållande krämer, men misstanken avfärdades då patienten tidigare nekat till detta.

Vid det efterföljande återbesöket, när patienten var gravid i vecka 28, noterades kraftiga striae på överarmarna som tidigare hade missats. Patienten tillfrågades då åter om hon hade använt kortisonkrämer eller andra kortisonpreparat. Då berättade hon att hon använde en kräm som heter »Caro White« som är till för att bleka huden. Hon hade använt den under några års tid och smörjt hela kroppen varannan dag och ansiktet varje dag. I sitt forna hemland hade hon använt »andra krämer« under i stort sett hela sitt vuxna liv. Vid direkt förfrågan trodde hon att de eventuellt skulle kunna innehålla kortison men hon var inte säker.

Födde normalviktigt barn i vecka 40

Hon instruerades att omedelbart sluta med krämen och insattes på hydrokortison 20 mg dagligen, och efter några dagar fick hon även börja med 50 µg Levaxin. Remiss skickades till specialistmödravården för uppföljning under graviditeten. En månad senare, när patienten var gravid i vecka 34, mätte hon mycket bättre och hon var mindre trött på dagarna. Hon påpekade, och det noterades även, att huden hade blivit mycket mörkare sedan hon slutat med hudblekningskrämen. MR-undersökning av hypofys en vecka senare visade en förstörd hypofys på 11 × 15 × 14 mm (vilket skulle kunna vara ett normalfysiologiskt fynd under graviditet [4]), men då undersökningen var utförd utan kontrast kunde man ej helt säkert utesluta annan patologi i hypofysen. Efter kompletterande undersökning på »neuroögon« på S:t Eriks ögonsjukhus, där man bedömde att patienten hade normal syn och ingen synfältpåverkan, blev vår slutliga bedömning att patientens kliniska och laborativa bild med största sannolikhet kan härledas till långvarig användning av hudblekningskrämer och sekundärt därtill hämning av hypofys-binjureaxeln.

Patienten födde ett normalviktigt barn i vecka 40, och amningen kom igång efter några dagar.

DISKUSSION

De hudblekande ingredienserna är framför allt högpotenta kortikosteroider (mest vanligt klobetasol 0,05 procent), hydrokinon (ofta i koncentrationer >5 procent) och även kvicksilver (kviksilverjodid 1–3 procent) [1, 5, 6]. Hydrokinon är klassat som karcinogent [7] och är liksom kvicksilver förbjudet inom EU för användning i kosmetikaprodukter.

Förutom en ofantlig mängd biverkningar i huden [8] har även en stor mängd systemiska effekter rapporterats genom åren. Dessa innefattar till exempel kvicksilverorsakad nefropati [9] samt systemiska effekter av långtidsbehandling med kortikosteroider såsom diabetes, högt blodtryck, cushingoida drag och en fysiologisk nedreglering av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln [8, 10, 11]. Det senare är mycket allvarligt då det är känt att man efter tillförsel av exogena steroider, vid tillfälligt uppehåll i användningen, kan utveckla kliniska tecken på kortisolbrist såsom vid Addisonkris [12–14]. En komplicerande faktor är att produkterna ofta appliceras på en

TABELL 1. Nybesöksprov för det aktuella patientfallet. Samtliga prov är tagna icke-fastande klockan 9.00 på morgonen.

	Patientens värde	Referensintervall ¹
B-SR	105 mm	<20 mm
P-glukos	7,4 mmol/l	4,3–6,0 mmol/l
P-natrium	135 mmol/l	137–145 mmol/l
P-kalium	3,6 mmol/l	3,5–4,6 mmol/l
P-kreatinin	34 µmol/l	<90 µmol/l
B-hemoglobin	103 g/l	117–153 g/l
S-TSH	0,7 mE/l	0,3–4,2 mE/l
S-T4, fritt	7,5 pmol/l	12–22 pmol/l
S-T3, fritt	2,8 pmol/l	3,1–6,8 pmol/l
S-TPO-ak	24 kE/l	<34 kE/l
S-kortisol	24 nmol/l	– ²
S-IGF-1	192 µg/l	68–225 µg/l
S-prolaktin	844 mE/l	71–567 mE/l

¹Redovisade referensintervall är de aktuella för Karolinska universitetssjukhuset
²Referensintervall (nmol/l): vuxna kl 07.00 200–800, kl 13.00 100–800, kl 19.00 50–600, kl 01.00 20–400; kvinnor (p-piller) 400–1600. Högre värden under graviditet.

»I en BBC-rapport från Mali beskrivs hur kvinnor som inte bleker sin hud betraktas som 'andra klassens medborgare' och blir uppmanade att skyla sin kropp ...«

stor kroppsytta, regelbundet samt under många års tid vilket gör att den ackumulerade dosen kan bli mycket hög. Dessutom försvinner den blekande effekten relativt snabbt, och en kontinuerlig behandling krävs för att upprätthålla den.

Trots att detta sedan länge är ett välkänt problem i många av de aktuella geografiska områdena var dess omfattning för oss inte helt känd. Vi kunde inte hitta någonting publicerat från Sverige angående problematiken, och rapportering i svenska medier har endast skett vid några enstaka tillfällen under de senaste åren. Detta beror förmodligen på att man inte har insyn i eller förståelse för den kosmetiska traditionen eller har förstått omfattningen av problemet ur ett hälsoperspektiv.

I Nigeria genomfördes en studie på 450 personer som medgav att de använde hudblekande produkter. Där kom man fram till att användningen var spridd till alla socioekonomiska grupper, och anledningarna till att använda produkterna uppgavs bland annat vara »för att bli vackrare och tillfredsställa ens partner« och att »följa de estetiska trenderna i samhället«. Situationen påverkades även av omfattande reklamkampanjer där ljushyade kvinnor marknadsför olika materiella produkter och sprider budskapet att ljusare hy är eftersträvt för lycka och välgång [8]. I en BBC-rapport från Mali beskrivs hur kvinnor som inte bleker sin hud betraktas som »andra klassens medborgare« och blir uppmanade att skyla sin kropp vid till exempel fotografering eller högtidsfiranden [15].

Osäkra innehållsförteckningar

Denna hudblekningstrend sprids nu även globalt till Nordamerika och Europa och då särskilt inom vissa etniska grupper [1]. Produkterna, som till stor del säljs även över internet, förekommer då inte på apotek utan snarare i mindre lokala butiker. De flesta av krämerna har ingen säker innehållsförteckning, och ofta är de helt felaktigt märkta [8].

Dessutom förekommer en enorm informations spridning

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

via sociala medier, och efter en sökning på internet kunde vi hitta oändligt många kommentarer i olika »hud-chattforum« där dessa krämer diskuteras med listor över vilka som är mest effektiva, vilka som med störst sannolikhet innehåller steroider och hur man ska kombinera olika produkter.

Inför denna sammanställning gjordes en PubMed-sökning med sökorden »skin lightening«, »skin whitening«, »skin bleaching cream« och kombinationer av dessa.

Kommentar till det aktuella patientfallet

Den vanligaste orsaken till sekundär kortisolsvikt är exogen tillförsel av kortikosteroider i olika beredningsformer. Detta är sedan länge ett känt faktum och fortfarande ett underdiagnostiserat tillstånd med okänd prevalens [16]. Hos gravida är totalt S-kortisol och Synacthentest svåra att tolka då totalt och fritt kortisol samt även känsligheten för ACTH stiger kraftigt (framför allt på grund av östrogeninducerad ökning av bindarproteiner) under graviditeten [17]. Därför har det i litteraturen diskuterats att man bör ha en helt annan nedre nivå för diagnostiken, och ett S-kortisol >800 nmol/l som basvärde och/eller efter ett Synacthentest har föreslagits för att helt kunna utesluta kortisolbrist hos den gravida kvinnan [17]. Detta blir förstärkt extra angeläget att upptäcka då en potentiellt livshotande situation (motsvarande en Addisonkris) skulle kunna uppstå i samband med en utdragen förlossning eller ett kejsarsnitt.

När man väl har ställt diagnosen kan man oftast behandla med normala substitutionsdoser under hela graviditeten fram till förlossningen då man dubblar den perorala dygnsdo-

sen tillfälligt, och/eller tillför enstaka stötdoser med hydrokortison intravenöst [17].

Beträffande tyreoidvärdena hos vår patient, som skulle kunna tala för central hypotyreoos, bedömdes dessa sannolikt bero på långvarig exogen tillförsel av glukokortikoider då det är känt att glukokortikoider sänker TSH [18, 19].

Vi kommer att följa patienten framöver med försök till uttrappning av kortison, nytt Synacthentest och ny utvärdering av hormonaxlarna.

SAMMANFATTNING

I och med vetskapen om den ofantligt stora användningen av hudblekningskrämer världen över och dess potentiellt hälsovådliga effekter blir tanken på att dessa patienter finns överallt omkring oss svindlande. Vi vill med denna artikel sprida kunskapen inom läkarkåren samt förmedla att det är av största vikt att man åtminstone tar detta i beaktande hos patienter med misstänkta symtom på exogen kortisonstillförsel eller oklara hudbesvär.

På grund av ämnets känsliga natur, där sociala och kulturella faktorer spelar en stor roll, samt det faktum att de flesta produkter är förbjudna i Sverige, bör detta givetvis ske utan fördömande och stigmatisering. Vi förordar att man ställer konkreta frågor och ger saklig information om de potentiellt farliga medicinska konsekvenserna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Mahé A. The practice of skin-bleaching for a cosmetic purpose in immigrant communities. *J Travel Med.* 2014;21:282-7.
- Mercury in skin lightening products [broschyr]. Geneva: World Health Organization; 2011. http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/mercury_flyer.pdf
- Sirona Biochem. Skin lightening. <http://www.sironabiochem.com/products/skinlightening/>
- Elster AD, Sanders TG, Vines FS, et al. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology.* 1991;181:531-5.
- Inoue Y, Hasegawa S, Yamada T, et al. Analysis of the effects of hydroquinone and arbutin on the differentiation of melanocytes. *Biol Pharm Bull.* 2013;36:1722-30.
- Engler DE. Mercury »bleaching« creams. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1113-4.
- Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology – a potential health risk. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:55-9.
- Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, et al. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol.* 2008;47:344-53.
- Kibukamusoke JW, Davies DR, Hutt MS. Membranous nephropathy due to skin-lightening cream. *Br Med J.* 1974;2:646-7.
- Sène D, Huong-Boutin DL, Thiollet M, et al. Symptomatic adrenal insufficiency secondary to the use of cutaneous topical steroids for skin-bleaching [artikel på franska]. *Rev Med Interne.* 2008;29:1030-3.
- Druce M, Goldstone AP, Tan TM, et al. The pursuit of beauty. *Lancet.* 2008;371:596.
- Barlow AD, Clarke GA, Kelly MJ. Acute adrenal crisis in a patient treated with rectal steroids. *Colorectal Dis.* 2004;6:62-4.
- Bhatti RS, Flynn MD. Adrenal insufficiency secondary to inappropriate oral administration of topical exogenous steroids presenting with hypercalcaemia. *BMJ Case Rep.* 2012 Jun 21;2012.
- Wicki J, Droz M, Cirafici L, et al. Acute adrenal crisis in a patient treated with intraarticular steroid therapy. *J Rheumatol.* 2000;27:510-1.
- The heavy cost of light skin. *BBC News.* 18 apr 2000. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/718359.stm>
- Calissendorff J, Blomqvist H. Sekundär kortisolsvikt – ett underdiagnostiserat tillstånd. *Läkartidningen.* 2007;104:2965-8.
- Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26:775-99.
- Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR, et al. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:695-703.
- Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:793-800.

SUMMARY

During the past decade, attention has been drawn towards the globally increased usage of skin-lightening (bleaching) products which are manufactured and sold, particularly in Africa and Asia, but also via the internet and in local shops all over North America and Europe. The active ingredients include hydroquinone, mercury and potent corticosteroids which can have severe health effects. After investigating a patient at our clinic where the symptoms and findings could be linked to the use of bleaching products, we started to search the literature for similar cases. We found a global epidemic of health disorders related to skin lightening products. With this article we want to increase the awareness among Swedish physicians of this growing and harmful cosmetic trend.