

Anafilaxia por uso de pasta dentífrica?

Toothpaste-induced anaphylaxis?

Data de receção / Received in: 30/12/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/01/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (3): 253-260

Miguel Paiva¹, Susana Piedade², Ângela Gaspar^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

² Unidade de Imunoalergologia / *Immunoallergy Unit*, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa

RESUMO

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 46 anos, referenciada à consulta de Imunoalergologia por suspeita de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINE), na sequência de reacções anafiláticas com recurso a urgência hospitalar. A doente relacionava os episódios com uso de pastas dentífricas, Colgate® e Sensodyne Pro-Esmalte®. Os testes cutâneos por picada foram positivos com as pastas dentífricas, com óleo de hortelã-pimenta (“aroma” comum) e com metamizol. Foi efectuada prova de provocação com utilização de pasta dentífrica contendo menta, com aparecimento imediato de urticária, cólicas abdominais e broncospasmo.

Salienta-se a gravidade e a raridade do caso, tratando-se da primeira descrição publicada de anafilaxia com o uso de pasta dentífrica. Os autores concluem que a doente apresenta uma alergia mediada por IgE a menta (*Mentha piperita*), derivado da hortelã-pimenta, e ao metamizol, tendo sido indicada evicção absoluta de produtos contendo menta ou hortelã-pimenta (foi recomendado o uso de pasta dentífrica sem menta), assim como evicção de metamizol.

Palavras-chave: Alergia, anafilaxia, menta, mentol, metamizol, pasta dentífrica.

ABSTRACT

The authors present a case of a 46-year-old female patient referred to our ImmunoAllergy outpatient clinic for suspected hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) after several anaphylactic reactions requiring emergency room admission. The patient associated these episodes with the use of Colgate® and Sensodyne Pro-Esmalte® toothpaste. Skin prick tests were positive to all the toothpastes tested, to peppermint oil (toothpaste’s common flavour) and to metamizol. A challenge test was

performed with menthol-containing toothpaste, and it was positive and characterised by immediate urticaria, abdominal colic and bronchospasm.

*We emphasise the rarity and severity of this clinical case, the first published description of toothpaste-induced anaphylaxis. We conclude that our patient presents an IgE-mediated allergy to mint (*Mentha piperita*), a flavour obtained from peppermint, and also to metamizol. Strict eviction of mint and peppermint-containing products and of metamizol were prescribed. Use of menthol-free toothpaste was recommended.*

Key-words: Allergy, anaphylaxis, menthol, metamizol, mint, toothpaste.

INTRODUÇÃO

A prática clínica do imunoalergologista é frequentemente posta à prova por casos em que a identificação do alérgico responsável se torna difícil face a um universo de diferentes possibilidades e factores de confusão. O diagnóstico etiológico da anafilaxia constitui um desses desafios, pelo facto de a causa ser, com frequência, não identificada. A prevalência da anafilaxia idiopática varia com os métodos de selecção e estudo utilizados, bem como com os critérios para definição de anafilaxia considerados¹, representando, consoante os autores, menos de 5 a mais de 50% dos casos reportados. Na procura da etiologia de uma reacção anafiláctica deveremos ter em consideração que o extenso rol de alérgicos conhecidos continua em expansão e nenhuma hipótese deve ser refutada apenas pela aparente inocência que dado produto ou substância possa merecer pelo seu uso recorrente e familiar.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino com 46 anos, sem antecedentes familiares ou pessoais relevantes, referenciada à consulta de Imunoalergologia por suspeita de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINE), na sequência de reacções anafilácticas com recurso a serviço de urgência hospitalar (SU).

A primeira reacção ocorreu no dia 18 de Junho de 2008, caracterizando-se por quadro de urticária generalizada e

INTRODUCTION

The clinical practice of the immunoallergologist is frequently challenged by cases in which identifying the trigger allergen is made difficult by the range of possibilities and confounding factors. The aetiological diagnosis of anaphylaxis constitutes one of these challenges, as its cause is frequently unidentified. The incidence of idiopathic anaphylaxis varies according to the selection and study methods and the anaphylaxis definition criteria used¹, representing, according to different authors, under 5% or over 50% of reported cases. In seeking out the aetiology of an anaphylactic reaction we must bear in mind that the wide range of known allergens is continuously expanding and no possibility should be ignored merely as its recurring and everyday use makes it look harmless.

CASE REPORT

A 46-year-old female with irrelevant family and personal history was referred to an Immunoallergology appointment for suspected hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) following anaphylactic reactions that needed emergency room (ER) assistance.

The first reaction occurred on the 18th June 2008 and was characterised by widespread urticaria and oedema of the glottis with respiratory distress within 30 minutes of oral ingestion of metamizol 575 mg. The patient went to

edema da glote com dificuldade respiratória 30 minutos após toma de metamizol 575 mg *per os*. A doente recorreu ao SU, tendo sido medicada com adrenalina intramuscular, hidrocortisona e clemastina endovenosas, com regressão das queixas. Doze horas após a primeira reacção houve recorrência da sintomatologia (urticária generalizada e dificuldade respiratória) motivando novo recurso a SU, tendo sido medicada com anti-histamínico e corticóide orais, com indicação para evicção de metamizol e outros AINE. No terceiro e quinto dias subsequentes à primeira reacção desenvolveu novos episódios de anafilaxia que foram observados e medicados em SU com adrenalina intramuscular, hidrocortisona e clemastina endovenosas.

Na anamnese efectuada na consulta de Imunoalergologia verificou-se a existência de relação entre estes episódios de anafilaxia e o uso de pasta dentífrica; no primeiro episódio com Colgate® e nos subsequentes com Sensodyne Pro-Esmalte®. A doente efectuou testes cutâneos por picada (TCP), que foram positivos para todas as

ER and she was medicated with intramuscular adrenaline, intravenous hydrocortisone and clemastine, which resolved the complaints. Twelve hours after the first reaction, the symptoms recurred (widespread urticaria and respiratory distress) and the patient returned to the ER, where she was treated with oral antihistamines and corticosteroids, and she was advised to avoid metamizol and other NSAIDs. New anaphylactic episodes occurred on the third and fifth days following the first reaction. These were observed and medicated in the ER with intramuscular adrenaline, intravenous hydrocortisone and clemastine.

The history taken during the Immunoallergy appointment revealed an association between these anaphylactic episodes and the use of toothpaste. The first episode was connected to Colgate® and the following ones to Sensodyne Pro-Esmalte®. The patient underwent skin prick tests (SPT) which were positive to all the toothpastes tested: Colgate® (12x10mm), Sensodyne Pro-Esmalte® (12x11mm), Logodent® (13x7mm), Sensodyne Gel®



Figura 1a. Testes cutâneos por picada positivos para as pastas dentífricas Colgate® (Col), Sensodyne Pro-Esmalte® (Spe), Logodent® (Log), Sensodyne Gel® (Seg) e dentífrico natural Argila® (Da)

Figure 1a. Skin prick tests positive to Colgate® (Col), Sensodyne Pro-Esmalte® (Spe), Logodent® (Log), Sensodyne Gel® (Seg) and dentífrico natural Argila® (Da) toothpastes

pastas dentífricas testadas: Colgate® (12x10mm), Sensodyne Pro-Esmalte® (12x11mm), Logodent® (13x7mm), Sensodyne Gel® (11x11mm) e dentífrico natural Argila® (7x5mm) – (Figura 1a). Os TCP com aeroalergénios comuns (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, *Blomia tropicalis*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, pólenes de gramíneas, parietária, artemísia, plantago, quenopódio, salsola, bétula, cipreste, oliveira e plátano, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, látex, cão e gato) foram negativos.

Foi colocada a hipótese de se tratar de uma reacção alérgica rara à pasta dentífrica. Nesse sentido, a doente realizou uma prova de provocação (prova de uso), em ambiente hospitalar, com utilização de pasta dentífrica (Sensodyne Pro-Esmalte®, GlaxoSmithKline), tendo-se observado aparecimento imediato (inferior a 5 minutos) de eritema e urticária da face, cólicas abdominais e broncospasmo, que regrediram após terapêutica com adrenalina intramuscular, corticóide e anti-histamínico orais.

O passo seguinte da investigação foi identificar o constituinte das pastas dentífricas responsável pelas reacções anafiláticas. Após contacto com os laboratórios produtores das pastas dentífricas, foi identificado um “aroma” comum, na maioria não identificado no rótulo, a menta. No sentido de confirmar esta hipótese, a doente efectuou TCP com fluoreto de sódio, que foi negativo, e com óleo de hortelã-pimenta, fortemente positivo (59x37mm), acompanhando-se de queixas de rinite e conjuntivite (Figura 1b). O TCP com óleo de hortelã-pimenta efectuado em 10 controlos atópicos foi negativo. O resultado do doseamento sérico da IgE específica para menta foi negativo (ImmunoCAP® I00, Phadia e Immulite®2000, Siemens Healthcare Diagnostics).

Em seguida, a doente efectuou TCP e prova de provocação (prova de uso) com pasta dentífrica sem menta, não disponível no mercado nacional (Elmex menthol-free®, GABA International), que foram negativos. A doente mantém, actualmente, utilização diária desta pasta dentífrica sem qualquer reacção adversa.

(11x11mm) and dentífrico natural Argila® (7x5mm) (Figure 1a). The SPT to common aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, *Blomia tropicalis*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, grass pollens, pellitory plant, artemisia, plantain, chenopod, salsola, birch, cypress, olive and plane tree, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, latex, dog and cat dander) were negative.

The hypothesis of a rare allergic reaction to toothpaste was made. The patient then underwent a challenge test to toothpaste (Sensodyne Pro-Esmalte®, GlaxoSmithKline), under hospital conditions, with immediate onset (< 5 minutes) of erythema and urticaria of the face, abdominal colic and bronchospasm, which regressed with intramuscular adrenaline, oral corticosteroids and antihistamine.

The next step in the investigation was to pinpoint which ingredient of toothpaste triggered the anaphylactic reactions. After contacting the laboratories that manufactured the toothpastes, we found that a common flavour, usually not listed on the product label, was mint. To confirm this, the patient underwent SPT to sodium fluoride (negative) and peppermint oil. The latter was strongly positive (59x37mm), and accompanied by immediate-onset rhinitis' and conjunctivitis' symptoms (Figure 1b). The SPT to pep-



Figura 1b. Teste cutâneo por picada positivo para óleo de hortelã-pimenta

Figure 1b. Skin prick test positive to peppermint oil

Cerca de 4 meses após a primeira reacção, e apesar da indicação para evicção absoluta de metamizol (informação escrita), a doente desenvolveu nova reacção anafiláctica, com perda de consciência, imediatamente (inferior a 5 minutos) após administração endovenosa de metamizol como analgésico, na sequência de tratamento de litotriáxia. Para confirmação de provável alergia mediada por IgE ao metamizol, a doente realizou TCP com metamizol (concentração 0,4 g/mL), que foi positivo (11x7 mm) – (Figura 2). Foi realizado CAST® (Bühlmann) para metamizol, que foi negativo. A doente referia ingestão de paracetamol sem reacção adversa e realizou provas de provocação, em oculação simples, controladas com placebo, com outros AINE que foram negativas (etoricoxibe 90mg, meloxicam 15mg, ibuprofeno 600mg e diclofenac 100mg).

A doente tem prescrito esquema para tratamento de novo episódio de anafilaxia que integra dispositivo para autoadministração de adrenalina 0,3 mg e mantém evicção absoluta de produtos contendo menta ou hortelã-pimenta, incluindo uso de pasta dentífrica sem menta, assim como evicção absoluta de metamizol.

DISCUSSÃO

O uso de pasta dentífrica tem sido associado a reacções de hipersensibilidade aos seus constituintes, em particular cinamatos e menta². As reacções de hipersensibilidade



Figura 2. Teste cutâneo por picada positivo para metamizol (concentração 0,4 g/mL)

Figure 2. Skin prick test positive to metamizol (concentration 0.4 g/mL)

permint oil performed on ten atopic controls were negative. The serum specific IgE measurement to mint was negative (ImmunoCAP®100, Phadia and Immulite®2000, Siemens Healthcare Diagnostics).

The patient next underwent SPT and challenge test to mint-free toothpaste, which is not available in Portugal (Elmex menthol-free®, GABA International). These were negative. The patient is currently using this toothpaste daily without any adverse reactions.

Four months after the first reaction and despite having been advised in writing to completely avoid metamizol, the patient experienced another immediate-onset (< 5 minutes) anaphylactic reaction with loss of consciousness following intravenous administration of metamizol as an analgesic, during lithotripsy treatment. The patient underwent SPT to metamizol (0.4 g/mL) to confirm the suspected IgE-mediated allergy to metamizol. This was positive (11x7 mm) (Figure 2). We performed CAST® (Bühlmann) to metamizol, which was negative. The patient reported ingestion of paracetamol with no adverse effects and underwent blinded, placebo-controlled challenge tests to other NSAIDs (etoricoxib 90mg, meloxicam 15mg, ibuprofen 600mg and diclofenac 100mg) that were negative.

The patient was prescribed a treatment regimen for any new anaphylactic episode, which includes adrenaline 0.3 mg auto-injector, and maintains absolute evicção of metamizol and products containing mint or peppermint, including the use of menthol-free toothpaste.

DISCUSSION

Hypersensitivity reactions have been associated to some toothpaste ingredients, in particular cinnamates and mint². Immediate-onset hypersensitivity reactions attributed to the use of toothpaste are extremely rare. The toothpaste ingredient, which is the common denomi-

imediate descritas, atribuídas ao uso de pasta dentífrica, são extremamente raras. O ingrediente das pastas dentífricas que constitui denominador comum nos raros casos descritos é a menta ou o seu derivado, o mentol³⁻⁹.

A menta, habitualmente descrita como um aroma, é um género de plantas (*Mentha*) da família *Lamiaceae*, que integra a hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), a partir da qual é produzido o óleo de essência de menta. O mentol, seu derivado, constitui um álcool cíclico que pode ser obtido a partir do óleo de essência de menta.

A primeira reacção alérgica imediata foi descrita por Papa³, em 1964, que relatou o caso de uma mulher de 31 anos com urticária recorrente associada a exposição a produtos contendo mentol (cigarros, pasta dentífrica, doces e cosméticos). O diagnóstico foi confirmado através de testes com produtos contendo mentol: teste cutâneo com óleo de hortelã-pimenta com desenvolvimento de urticária; prova de provocação com 10 mg de mentol diluído em 5 mL de etanol a 50% com desenvolvimento de reacção de *flushing* 30 minutos depois.

Por sua vez, o primeiro caso de reacção alérgica respiratória com uso de pasta dentífrica foi descrito por Spurlock⁴, em 1990, tratando-se de uma doente com episódios de asma desencadeados pela utilização de pasta dentífrica com aroma de menta. Desde então foram publicados outros casos de reacções de hipersensibilidade à menta, ou ao seu derivado mentol, com expressão clínica diversa, designadamente asma⁵⁻⁷, rinite⁸ e urticária⁹. Em duas publicações são descritos casos de exacerbação da asma pelo uso de pasta dentífrica contendo menta em doentes com asma e hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico^{5,6}. A explicação para uma possível associação permanece por esclarecer; Kawane⁵ sugere a existência de uma similaridade entre a estrutura química do ácido acetilsalicílico e do mentol. Em ambas as publicações a hipersensibilidade à menta foi documentada por prova de provocação. A prova de provocação foi realizada com pasta dentífrica contendo menta e monitorizada por espirometria, tendo-se observado uma diminuição imediata e sig-

nator in the few cases described, is mint or its derivative, menthol³⁻⁹.

Mint is usually described as an aroma and it is a genus of plant (*Mentha*) of the *Lamiaceae* family that includes peppermint (*Mentha piperita*), from which mint essence oil is produced. Its derivative, menthol, is a cyclic alcohol obtained from mint essence oil.

The first immediate-onset allergic reaction was described by Papa³, in 1964, who reported the case of a 31-year-old woman with recurrent urticaria associated with exposure to products containing menthol (cigarettes, toothpaste, sweets and cosmetics). Diagnosis was confirmed via tests with products containing menthol: skin test to peppermint oil, which led to the onset of urticaria; challenge test with 10 mg of menthol diluted in 5 mL of 50% ethanol, which led to flushing within 30 minutes.

The first case of an allergic respiratory reaction with the use of toothpaste was described by Spurlock⁴, in 1990, who reported the case of a patient with episodes of asthma triggered by using toothpaste with mint aroma. Since then, other cases of hypersensitivity to mint, or its derivative menthol, have been published. These show varied clinical expression, namely asthma⁵⁻⁷, rhinitis⁸ and urticaria⁹. Two published reports describe cases of asthma exacerbation triggered by using toothpaste containing mint in patients with asthma and hypersensitivity to acetylsalicylic acid^{5,6}. The possible association remains to be elucidated. Kawane⁵ suggests the existence of a similarity between the chemical structure of acetylsalicylic acid and menthol. In both reports, hypersensitivity to mint was documented by challenge test performed with toothpaste containing mint and monitored by spirometry. An immediate and significant drop in FEV₁ was seen. The test with mint-free toothpaste was negative.

In this case-report, the patient presented anaphylaxis to mint and anaphylaxis following administration of metamizol. In the first reaction described there could have synergy with almost-simultaneous exposure to mint. The second anaphylactic reaction to metamizol occurred when

nificativa do FEV₁. A prova com pasta dentífrica sem menta foi negativa.

No caso clínico apresentado a doente evidencia anafilaxia à menta e anafilaxia após administração de metamizol. Na primeira reacção descrita poderá ter existido sinergismo com a exposição quase simultânea à menta. No segundo episódio de reacção anafiláctica com o metamizol, este ocorreu quando a doente já se encontrava a fazer evicção de produtos contendo menta. O metamizol é um AINE do grupo das pirazonas, fármacos que têm sido associados a um largo espectro de reacções adversas, incluindo reacções IgE mediadas¹⁰. O diagnóstico de reacção mediada por IgE ao metamizol através dos testes cutâneos é exemplificativo da sua utilidade no diagnóstico de alergia a este grupo de fármacos, ao contrário do que acontece, habitualmente, na hipersensibilidade a outros AINE. Conforme esperado, neste caso a doente tolera outros AINE.

CONCLUSÃO

Salienta-se a gravidade e a raridade do caso, tratando-se da primeira descrição publicada de anafilaxia mediada por IgE à menta (*Mentha piperita*) relacionada com o uso de pasta dentífrica. Concomitantemente, a doente apresenta alergia mediada por IgE ao metamizol. Foi indicada evicção absoluta de produtos contendo menta, hortelã-pimenta ou o seu derivado mentol, incluindo uso de pasta dentífrica sem menta, assim como evicção absoluta de metamizol. Este caso enfatiza a importância de estar atento a todos os alérgenos possíveis, mesmo aos presumivelmente inocentes.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

the patient was already avoiding products containing mint. Metamizol is a NSAID of the pyrazolone group. These drugs have a broad spectrum of adverse reactions, including IgE-mediated reactions¹⁰. The diagnosis of an IgE-mediated reaction to metamizol via skin tests show the usefulness of these tests in diagnosing allergy to this class of drugs, unlike what is usually seen in hypersensitivity to other NSAIDs. As expected, in this case the patient tolerates other NSAIDs.

CONCLUSION

We highlight the severity and rarity of this case, the first description of IgE-mediated anaphylaxis to mint (*Mentha piperita*) related to toothpaste use. The patient presented concomitant IgE-mediated allergy to metamizol. Complete evicção of all products containing mint, peppermint or its derivative menthol, including the use of mint-free toothpaste, was advised, as well as complete avoidance of metamizol. This case-report underlines the importance of being alert to all possible allergens, even those presumed to be harmless.

Conflict of interest disclosure: None

Funding: None

Contacto / Contact:

Ângela Gaspar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia: Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15:19-41.
2. Sainio EL, Kanerva L. Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995; 33:100-5.
3. Papa CM, ShelleyWB. Menthol hypersensitivity. *JAMA* 1964; 189:546-8.
4. Spurlock BV, Dailey TM. Shortness of (fresh) breath-toothpaste-induced bronchospasm. *N Engl J Med* 1990; 323:1845-6.
5. Kawane H. Menthol and aspirin induced asthma. *Respir Med* 1996; 90:247.
6. Subiza J, Subiza JL, Valdivieso R, Escribano PM, Garcia R, Jerez M, et al. Toothpaste flavour-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:1004-6.
7. dos Santos MA, Santos Galvão CE, Morato Castro F. Menthol-induced asthma: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11:56-8.
8. Andersson M, Hindsén M. Rhinitis because of toothpaste and other menthol-containing products. *Allergy* 2007; 62:336-7.
9. Marlowe KF. Urticaria and asthma exacerbation after ingestion of menthol-containing lozenges. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:1657-9.
10. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate type-hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:882-8.