

Imunoterapia específica a *Trichophyton mentagrophytes* na urticária crónica. A propósito de dois casos clínicos

Specific immunotherapy to Trichophyton mentagrophytes in chronic urticaria. Two case-reports

Data de recepção / Received in: 19/12/2008

Data de aceitação / Accepted for publication in: 30/01/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (2): 183-190

Daniel Machado, Celso Pereira, Graça Loureiro, Beatriz Tavares, Carmelita Ribeiro, Gisela Calado, Celso Chieira

Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

A sensibilização alérgica por dermatófitos é pouco frequente e controversa, apesar da enorme prevalência na população. Apresentam-se dois doentes, feminino, 49 anos, e masculino, 55 anos, com queixas de urticária crónica, antecedidas, desde há um e sete anos, respectivamente, de lesões de dermatofitose nas extremidades, requerendo ciclos repetidos de terapêutica antifúngica tópica e sistémica. Em ambos, os surtos de urticária eram mais graves nos períodos de exacerbação da infecção micótica. Nos dois doentes o estudo alergológico evidenciou testes cutâneos por picada e intradérmicos (TC) positivos a *Trichophyton mentagrophytes* (Tm) e IgE específica sérica para *Trichophyton rubrum* (Tr) positiva (4,1kU/L e 1,89kU/L). A posterior aplicação de imunoterapia específica subcutânea (ITSC) a Tm determinou uma paulatina redução clínica, até à remissão da urticária e da dermatofitose. A ITSC foi, clinicamente, muito eficaz nestes doentes, determinando uma modificação da reactividade cutânea nos TC a Tm e redução sérica de IgE específica a Tr.

Palavras-chave: Imunoterapia específica, *Trichophyton*, dermatofitose, urticária.

ABSTRACT

Dermatophytosis is frequent in the general population, but induction of specific allergic sensitisation is unusual and controversial. We present two case reports of patients with chronic urticaria (female, 49 years old; male, 55 years old). Prior to this, they had dermatophytosis lesions in the extremities that required frequent topical and systemic anti-fungal treatment cycles for 1 and 7 years, respectively. In both patients, urticaria was more intense during fungal infection flare-ups. The allergology study showed positive skin (prick and intradermal) tests (STs) to Trichophyton mentagrophytes (Tm) and positive serum specific IgE to Trichophyton rubrum (Tr) (4.1kU/L and 1.89kU/L). The patients underwent subcutaneous specific immunotherapy (SCIT) to Tm, with progressive improvement of urticaria and complete resolution of the dermatophytosis lesions. In these two patients, SCIT demonstrated high clinical efficacy, and it was able to modify the skin reactivity and reduce serum specific IgE to Tr.

Key-words: Specific immunotherapy, Trichophyton, dermatophytosis, urticaria.

INTRODUÇÃO

A urticária crónica associada a infeção representa um mecanismo etiopatogénico bem documentado, sendo clássica a participação de infeções virais (ex. hepatite A e B), bacterianas (ex. *Mycoplasma* ou *Helicobacter pylori*), parasitárias (ex. *Toxocara canis*, *Giardia* ou helmintas) ou fúngicas¹. Embora a influência das infeções fúngicas na patogénese da urticária seja controversa, têm sido implicados os géneros *Candida* e *Trichophyton*²⁻⁴.

A infestação de fungos no tegumento cutâneo é frequente, condicionando em situações particulares lesão infecciosa da pele e unhas, dermatofitoses, na maioria das vezes dependentes de espécies do género *Trichophyton*, tendo particular importância as espécies *T. rubrum* e *T. mentagrophytis*^{3,4}. Paralelamente ao mecanismo infeccioso indutor de um processo inflamatório característico, decorre com frequência uma resposta imune de mediação celular, resultante do processamento antigénico de dermatófitos⁵⁻⁸. A indução de uma resposta humoral com produção de anticorpos, particularmente do tipo IgE, é claramente mais questionável e controversa mas existe plena documentação científica, subsequen-

INTRODUCTION

Chronic urticaria associated to infection represents a well-documented aetiopathogenic mechanism. Involvement of viral infections, such as hepatitis A and B, bacterial infections, such as *Mycoplasma* or *Helicobacter pylori*, parasitic infections, such as *Toxocara canis*, *Giardia* or helminths or fungal infections is classic¹. There is controversy over the influence of fungal infections on the pathogenesis of urticaria, but *Candida* and *Trichophyton* have been implicated²⁻⁴.

Fungal infection in the cutaneous tegument is frequent, particularly in certain situations, such as infectious lesions of the skin and nails, dermatophytoses, usually dependent on *Trichophyton* species, with *T. rubrum* and *T. mentagrophytis* particularly significant^{3,4}. In parallel to the infectious mechanism indutor of a characteristic inflammatory process, there is a frequent cellular mediated immune response, induced by dermatophytes antigens⁵⁻⁸. The induction of a humoral response with production of antibodies, particularly of IgE type is clearly more controversial and open to question, but

te a dermatofitoses evolutivas crónicas deficientemente controladas^{4,6,8}. Assim, um mecanismo dual com reacção de hipersensibilidade imediata e tardia ocorre num grupo restrito de doentes em resposta à exposição a antígenos fúngicos, sendo ainda menos frequente uma resposta exclusiva ou preponderante dependente de anticorpos^{3,7}.

A associação etiopatogénica da urticária crónica a fungos é clássica e traduzida por múltiplas referências na literatura dos anos 60 e 70⁴. No entanto, a deficiente demonstração científica do mecanismo fisiopatológico específico, por manifestas dificuldades metodológicas no diagnóstico, determinaram um notório decréscimo na apologia desta associação^{3,4,6,7}. De facto, a comprovação do mecanismo de hipersensibilidade imediata requer confirmação por testes cutâneos de alergia por picada ou intradérmicos ou demonstração de IgE sérica específica, aliada a uma demonstração inequívoca do binómio causa-efeito^{3,4,6}. Este preceito representa, efectivamente, o maior impedimento, tanto mais que existem claras dificuldades metodológicas numa prova de provocação específica, particularmente na dermatofitose alérgica. Assim, o enquadramento diagnóstico assenta, basicamente, na avaliação da evolução clínica, nos quais os surtos de agravamento clínico são coincidentes com exacerbação das lesões infecciosas cutâneas^{3,4}. Outra dificuldade diagnóstica objectiva resulta da diminuta disponibilidade de meios laboratoriais, nomeadamente de extractos alergénicos, na maioria das vezes com espécies distintas das mais implicadas na nossa população^{3,4}.

Em doentes com estas características e com confirmação da resposta IgE, a implementação de esquema de tratamento com imunoterapia específica (IT) é, no plano teórico, uma abordagem promissora no tratamento de fundo destes doentes, com ciclos de infestação/infecção crónicos e graves, requerendo ciclos terapêuticos prolongados e frequentes com antifúngicos sistémicos⁴. Apesar de esta prática ter sido praticamente abandonada, após um período de aplicação indiscriminada e sem critérios científicos, nos últimos anos têm sido demonstradas situações de urticária crónica onde a IT a fungos (incluindo do género *Trichophyton*) permitiu um controlo clínico da doença⁴.

there is a body of scientific evidence, subsequent to undermanaged, chronic evolving dermatophytoses^{4,6,8}. A dual mechanism with immediate and late onset hypersensitivity thus occurs in a restricted patient group in response to exposure to fungal antigens. An exclusively humoral response or one mainly dependent on antibodies is less frequent^{3,7}.

The aetiopathogenic association of chronic urticaria to fungi is classic, as evidenced by multiple references in the literature of the 1960s and '70s⁴. However, the lack of scientific evidence of the specific pathophysiological mechanism, due to manifest methodological difficulties in diagnosis, has led to a marked decrease in support for this association^{3,4,6,7}. In fact, proof of the immediate hypersensitivity mechanism needs confirmation by skin prick or intradermal tests, or proven serum specific IgE, allied to an unequivocal demonstration of a cause-effect relationship^{3,4,6}. This precept is, in effect the greatest stumbling block as there are clear methodological difficulties in a specific challenge test, particularly in allergic dermatophytosis. Diagnosis essentially rests on assessing the clinical evolution, in which clinical outbreaks are coincident with exacerbation of infectious cutaneous lesions^{3,4}. A further objective diagnostic difficulty stems from the scarcity of laboratory material, particularly allergen extracts, often of species different from the most frequently implicated in the Portuguese population^{3,4}.

In patients with these characteristics and in whom the IgE response is confirmed, implementing specific immunotherapy (SIT) treatment is theoretically a promising approach to the maintenance treatment of these patients with chronic and severe infestation/infection cycles, which call for prolonged, frequent systemic antifungal treatment cycles⁴. While this practice has fallen in disuse after being indiscriminately and unscientifically applied, the last few years have seen chronic urticaria situations in which SIT to fungi (including *Trichophyton*) allowed clinical control of disease⁴.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Caso clínico I

Doente do sexo feminino, 49 anos, com quadro clínico de rinite persistente ligeira nos últimos quatro anos. Concomitantemente, exibia lesões cutâneas com fissurações e vesículas nos espaços interdigitais das mãos e pés, acompanhadas de prurido localizado, compatíveis com infecção micótica cutânea sem compromisso ungueal (Figura 1). Devido à sintomatologia recorrente, apresentava necessidade de utilizar frequentemente terapêutica antifúngica tópica e/ou sistémica, aproximadamente cerca de quatro ciclos de tratamento/ano (fluconazol 50mg/dia, 3 semanas).

No último ano iniciou queixas de urticária crónica localizadas em todo o tegumento cutâneo, excepto na face, com lesões papulares, eritematosas, pruriginosas, cada uma com duração inferior a 24 horas e com prova de digito-pressão positiva. Clinicamente, era patente um significativo agravamento da urticária durante os períodos de exacerbação da infecção fúngica cutânea.

Para esclarecimento diagnóstico foi submetida a estudo laboratorial alargado, do qual se salienta:

- Testes cutâneos de alergia por picada e intradérmicos positivos para *Trichophyton mentagrophytis* (Tm) (Leti, UCLM, Spain).

CASE REPORTS

Case I

Female patient aged 49 years old, with persistent mild rhinitis for the last four years and concomitant skin lesions with fissures and blisters in the interdigital spaces of the hands and feet, accompanied by localised pruritus, compatible with cutaneous mycotic infection without ungueal involvement (Fig. 1). Recurrent symptoms led to the frequent need for topical and/or systemic anti-fungal treatment, approximately 4 cycles of treatment per year (fluconazol 50mg/day for 3 weeks). Over the last year, the patient experienced chronic urticaria over the whole cutaneous tegument except on the face, with erythematous, pruritic papular lesions, lasting less than 24 hours and responsive to digital pressure. Significant aggravation of the urticaria during exacerbation periods of cutaneous fungal infection was clinically evident.

The patient underwent laboratory test to aid diagnosis. We highlight:

- Skin prick and intradermal tests positive for *Trichophyton mentagrophytis* (Tm) (Leti, Spain), negative for aeroallergens including different mites,



Figura 1. Lesão de infecção micótica interdigital (esquerda) em doente com lesões simultâneas de urticária (direita)
Figure 1. Interdigital mycotic infection (left) in a patient with concomitant urticaria (right)

Espanha), sendo negativos para aeroalergénios incluindo diferentes tipos de ácaros, fâneros, *Blatella*, pólenes de gramíneas, ervas e árvores representativas desta região, bem como desdobrimento de fungos (*Candida albicans*, *Aspergillus mix*, *Penicillium mix*, *Mucor racemousus*, *Rhizopus niger*, *Alternaria alternata*);

- IgE total=342UI/ml;
- IgE específica sérica para *Trichophyton rubrum* (Tr)= 4,1KU/L;
- Testes epicutâneos positivos (+) para sulfato de níquel e thiurans, mas negativo para Tm (leitura às 48 e 72 horas).

Face à estreita correlação da clínica de infecção fúngica com as queixas de urticária, e na presença destes resultados laboratoriais, foi proposta instituição de imunoterapia específica por via subcutânea (ITSC) com extracto de Tm não estandardizado (Leti, Espanha), em esquema clássico de progressão semanal, até à dose de manutenção, administrada cada 4 semanas. A doente apresentou boa tolerância, sem quaisquer reacções adversas na fase de indução nem de manutenção. Após um ano de imunoterapia, verificou-se uma melhoria paulatina dos scores de lesões e de prurido relativamente à urticária, até à completa remissão, ocorrida em paralelo com a total resolução das lesões cutâneas de infecção fúngica, não havendo necessidade de recorrer a terapêutica antifúngica tópica e/ou sistémica adicional nem à toma de anti-histamínicos (desloratadina). Manteve acompanhamento clínico regular e monitorização laboratorial, tendo efectuado manutenção de IT durante 5 anos, com uma importante redução da sensibilização alérgica, confirmada por testes cutâneos a Tm e determinação de IgE específica a Tr (Quadro 1).

Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, 55 anos, com lesões cutâneas compatíveis com infecção micótica recorrente nas extremidades e na região inguinal, desde os 38 anos, sem compromisso ungueal. Para o seu tratamento, efectuava frequentemente (>5 ciclos/ano) terapêutica antifúngica tópica e sistémica (Itraconazol 100mg/dia 3 semanas). Não

animal dander, cockroach, grass pollens, weeds and trees typical of the region and other fungi (*Candida albicans*, *Aspergillus mix*, *Penicillium mix*, *Mucor racemousus*, *Rhizopus Níger*, *Alternaria alternata*);

- total IgE =342UI/ml;
- Serum specific IgE for *Trichophyton rubrum* (Tr)= 4.1KU/L;
- positive (+) skin patch tests to nickel sulphate and thiuran, but negative to Tm (read at 48 and 72 hours).

In view of the tight correlation between the fungal infection and the urticaria, and with these laboratory test results, it was decided to start subcutaneous specific immunotherapy (SCIT) with non-standardised Tm extract (Leti, Spain), following a classic weekly schedule induction protocol and progressing to a maintenance dose once every 4 weeks. The patient showed good tolerance with no adverse reactions during either the induction or maintenance phases. After a year of immunotherapy gradual improvement in the pruritus and urticarial lesions was seen, with total remission occurring in tandem with full resolution of the fungal skin lesions. There was no need for any additional topical and/or systemic anti-fungal treatment or anti-histamines (desloratadine). The patient was regularly followed during maintenance SIT for 5 years and underwent regular laboratory tests, with a significant reduction in allergic sensitisation confirmed by skin tests to Tm and measurement of specific IgE to Tr (Table I).

Case 2

Male patient, 55 years old, with cutaneous lesions compatible with recurrent mycotic infection of the extremities and inguinal region, since the age of 38, without ungueal involvement. Treatment with topical and systemic anti-fungal therapy (Itraconazol 100mg/

Quadro 1. Resultados do estudo alergológico dos dois doentes**Table 1.** Allergological work-up of the two patients

	Antes de IT / Before SIT		Depois de IT / After SIT	
	Doente/Patient 1	Doente/Patient 2	Doente/Patient 1	Doente/Patient 2
Prick Histamina / Histamine (mm)	9	8	9	8
Prick Tm (mm)	11	10	5	5
IgE específica / Specific IgE Tr (kU/L)	4.1	1.89	0.82	< 0.35

Tm – *Tricophyton mentogrophytis*; Tr – *Tricophyton rubrum*.

existiam outros antecedentes relevantes ou toma regular de outra medicação. Aos 48 anos iniciou, concomitantemente, lesões compatíveis com urticária recorrente, cujo agravamento era coincidente com períodos de maior gravidade da infecção fúngica cutânea.

Do estudo complementar, para caracterização clínica, salienta-se:

- Testes cutâneos de alergia por picada e intradérmicos positivos para Tm;
- IgE = 197KU/L;
- IgE específica sérica para Tr= 1,89KU/L;
- Testes epicutâneos com Tm negativos (leitura às 48 e 72 horas).

Face à correlação clínica entre a exacerbação infecciosa e a urticária, foi preconizada a instituição de ITSC com Tm (Leti, Espanha) que decorreu sem efeitos adversos, quer no período de indução quer na manutenção, a qual foi também mantida durante cinco anos. Observou-se uma melhoria clínica significativa no primeiro ano de tratamento, com redução da gravidade e frequência dos episódios de urticária e de infecção fúngica, até à completa resolução, traduzida pela ausência de novos surtos de dermatofitose associados a urticária, tal como na doente do Caso 1. A conveniente monitorização clinicolaboratorial demonstrou a redução da reactividade cutânea nos testes de alergia por picada a Tm e no doseamento da IgE específica sérica a Tr (Quadro 1).

day for 3 weeks) was frequent (> 5 cycles/year). The patient had no other relevant medical history and no other regular medication was taken. At the age of 48, he developed concomitant lesions compatible with recurrent urticaria, with exacerbations coinciding with periods of greater severity of the cutaneous fungal infection.

From the diagnostic work-up we highlight:

- Skin prick and intradermal tests positive for Tm;
- Total IgE = 197KU/L;
- serum specific IgE for Tr= 1.89KU/L;
- negative patch tests for Tm (read at 48 and 72 hours).

In face of the clinical correlation between infectious exacerbations and urticaria, it was decided to start SCIT with Tm (Leti, Spain), which proceeded with no adverse effects in the induction or maintenance periods. This therapy was maintained for 5 years. Significant clinical improvement was seen during the first year of treatment, with reduced severity and frequency of the urticaria and fungal infection episodes, until full resolution was attained. This was measured by no new outbreaks of dermatophytosis associated to urticaria, just as in the patient in Case 1. Clinical and laboratory monitoring showed reduced reactivity in skin prick tests to Tm and serum specific IgE to Tr (Table 1).

DISCUSSÃO

Apesar de o mecanismo etiopatogénico da urticária crónica por alergia a fungos, particularmente para o género *Trichophyton*, ter sido bem descrito no passado⁶⁻⁸, recentemente são muito escassos os trabalhos publicados sobre esta temática. Este facto pode contribuir para descurar uma potencial associação, ainda que rara⁶. Porém, em 2006 e 2007, foram publicadas duas séries de doentes com doença alérgica associada a *Trichophyton*^{4,9}.

A presença de lesões micóticas nas extremidades e noutras localizações, assim como o facto de a sintomatologia de urticária ser mais intensa durante os períodos de agravamento da infecção fúngica cutânea, foram determinantes na orientação diagnóstica e terapêutica destes doentes. Realçamos a importância da realização de um exame objectivo completo e minucioso a estes doentes, com inspecção cuidadosa do tegumento cutâneo.

Os testes cutâneos de alergia e o doseamento de IgE específica sérica permitiram demonstrar a hipersensibilidade imediata destes doentes a *Trichophyton* e, igualmente, uma demonstração inequívoca de ausência de reactividade nos testes epicutâneos e na leitura às 6, 24, 48 e 72 horas dos testes intradérmicos. A determinação de IgE sérica específica apenas se encontra disponível para a espécie Tr; porém, é reconhecida a elevada homologia e reactividade cruzada entre as diferentes espécies de *Trichophyton*⁴. De facto, AG Palma-Carlos encontrou idêntica sensibilidade para os testes cutâneos de alergia por picada para Tm e o doseamento de IgE específica para Tr, sendo que a associação destes duas metodologias aumenta a rentabilidade diagnóstica⁴.

Nestes dois doentes, a terapêutica antifúngica tópica e sistémica foram manifestamente incapazes de garantir eficácia clínica a longo prazo, apenas atingida após um período de cerca de 12 meses de manutenção com ITSC a Tm, também corroborada pela eficácia clínica de 83,3% obtida num estudo com uma amostra de 54 doentes⁴. Quanto à segurança, não se observaram nos nossos doentes efeitos adversos ao longo do tratamento (indução

DISCUSSION

While the aetiopathogenic mechanism of chronic urticaria caused by fungal allergy, particularly to *Trichophyton*, has previously been well described⁶⁻⁸, there has been a recent lack of studies published on this theme. This may contribute towards disregarding a possible, although rare, association⁶. However, two patient series with allergic disease associated to *Trichophyton* were published in 2006 and 2007^{4,9}.

Mycotic lesions of the extremities and other locations, plus urticaria symptoms being more intense during cutaneous fungal infection flare-ups determined these patients' diagnoses and treatment. We stress the importance of a full, detailed physical examination of these patients, including careful inspection of the whole cutaneous tegument.

Skin tests and serum specific IgE measurement showed immediate hypersensitivity to *Trichophyton* as well as unequivocal lack of reactivity of the patch tests and at the reading of the intradermal tests at 6, 24, 48 and 72 hours. Determining serum specific IgE is only available for the Tr species; high level of homology and cross reactivity between different *Trichophyton* species is recognised⁴. AG Palma-Carlos found identical sensitivity in skin prick allergy tests to Tm and serum specific IgE to Tr, with the use of both methodologies increasing diagnostic sensitivity⁴.

In these two patients, topical and systemic anti-fungal treatment was manifestly unable to guarantee long-term clinical efficacy. This was only attained after approximately 12 months of maintenance with SCIT to Tm, corroborated by the clinical efficacy of 83.3% obtained in a study with 54 patients⁴. No adverse effects were seen in our patients throughout the treatment (induction and maintenance), although minor secondary effects have been described at the site of administration⁴. Coupled with the excellent clinical response, our patients presented reduced cutaneous reactivity to allergenic Tm

e manutenção), embora estejam descritos secundarismos, ainda que pouco relevantes, no local da administração⁴.

Paralelamente à excelente resposta clínica, nos dois doentes foi observada uma redução da reactividade cutânea a extracto alergénico de Tm, bem como da concentração de IgE sérica específica, já observada noutros casos¹⁰.

CONCLUSÃO

Na população em geral, a infestação fúngica é frequente, pelo que deverá ser considerado um factor potencial a ponderar em doentes com urticária crónica. Nestes doentes é importante efectuar, sempre e de forma sistemática, uma avaliação muito cuidadosa e pormenorizada, não descurando um exame objectivo completo, com inspecção de todo o tegumento cutâneo.

Como evidenciado em outras séries, e apesar da sua relativa raridade, a ITSC a dermatófitos nestes dois doentes foi eficaz e segura, tal como já demonstrado em outra patologia mediada por IgE. Representa, pois, uma terapêutica a ponderar em casos muito seleccionados de alergia cutânea.

Declaração de potenciais conflitos de interesse: Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Pinto PL. Etiologia. In: Pereira C (Ed.) Urticária. Imunopatologia, clínica e terapêutica. Permanyer Portugal 2001;29-34.
2. Ergon MC, İlknur T, Yücesoy M, Özkan S. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2007;32:740-3.
3. Deuell B, Arruda LK, Hayden ML, Chapman MD, Platts-Mills TA. Trichophyton tonsurans allergen. I. Characterization of a protein that causes immediate but not delayed hypersensitivity. J Immunol 1991;147:96-101.
4. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Trichophyton allergy: Review of 89 cases. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:177-81.
5. Hanifin JM, Ray LF, Lobitz WC Jr. Immunological reactivity in dermatophytosis. Br J Dermatol 1974;90:1-8.
6. Svejgaard E. Humoral antibody responses in the immunopathogenesis of dermatophytosis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1986;121:85-91.
7. Calderon RA. Immunoregulation of dermatophytosis. Crit Rev Microbiol 1989;16:339-68.
8. Platts-Mills TA, Fiocco GP, Hayden ML, Guerrant JL, Pollart SM, Wilkins SR. Serum IgE antibodies to Trichophyton in patients with urticaria, angioedema, asthma, and rhinitis: development of a radio-allergosorbent test. J Allergy Clin Immunol 1987;79:40-5.
9. Palma-Carlos A, Palma-Carlos ML. Trichophyton Allergy Review of 98 cases. Allergy 2007;62(Suppl. 83):185.
10. Palma-Carlos AG, Hanna KM, Medina M, Palma-Carlos ML. Effect of immunotherapy on fungal allergy. A case report. Eur Ann Allergy Immunol 2006;38:122-3.

extract and serum specific IgE concentration, as seen in other cases¹⁰.

CONCLUSION

Dermatophytosis is frequent in the general population, and should be considered a possible factor in chronic urticaria. These patients need systematic, careful and detailed evaluation plus a thorough physical examination with complete cutaneous tegument inspection.

As shown in other series, and despite its relative rarity, SCIT to dermatophytes in these two patients was effective and safe, as shown in other IgE mediated pathologies. It is, thus, a treatment to consider in very well selected skin allergy patients.

Potential conflicts of interest disclosure: None declared.

Correspondência / Correspondence to:
Daniel Machado
Apartado 9057
3001-301 Coimbra
danielmachadooliveira@gmail.com