

Queilite alérgica aos galatos: Uma raridade ou uma patologia em crescente?

Allergic cheilitis to gallates: A rare or a growing pathology?

Data de receção / Received in: 13/09/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/12/2009

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (1): 73-80

Andreia Ferrão¹, Cristina Amaro², Raquel Santos³, Francisco Pacheco³, Jorge Cardoso³, Filipe Inácio¹

¹ Serviço de Imunoalergologia

² Serviço de Dermatologia

Centro Hospitalar de Setúbal, EPE, Hospital São Bernardo

³ Serviço de Dermatologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa

RESUMO

A dermatite de contacto alérgica (DCA) aos galatos era uma entidade clínica de extrema raridade, no entanto tem-se notado uma prevalência crescente na última década. Os autores descrevem um caso de uma doente, tocadora de clarinete, referenciada à consulta de Alergologia Cutânea e Dermatoses Ocupacionais por quadro de queilite e dermatite perioral com um ano de evolução. A doente referia agravamento após o uso do clarinete colocando apenas Halibut[®] stick labial, que vinha aplicando durante o ano transacto. Foram efectuadas provas epicutâneas com a série *standard* de Grupo Português para o Estudo das Dermite de Contacto (GPEDC), com a série de cosméticos e com produtos de uso pessoal. Os testes epicutâneos demonstraram positividade para os galatos (galato de propilo, galato de octilo e galato de dodecilo) e para o Halibut[®] stick (contém galato de propilo). Discute-se a relevância dos galatos na DCA.

Palavras-chave: Dermatite de contacto alérgica, galatos, queilite.

ABSTRACT

Allergic contact dermatitis (ACD) to gallates, once an extremely rare clinical entity, has been on the increase over the last decade. The authors describe a clarinet player, referred to an Occupational Cutaneous and Dermatoses Allergy appointment for a one year history of perioral cheilitis and dermatitis. The patient complained of worsening after playing the clarinet and after applying Halibut® lip balm stick over the past year. The patient underwent skin tests to the standard battery of the Portuguese Group for the Study of Contact Dermatitis (GPEDC), to cosmetics and personal hygiene products. The skin tests were positive to gallates (propyl gallate, octyl gallate and dodecyl gallate) and to the Halibut® lip balm stick (containing propyl gallate). The authors discuss the role of gallates in ACD.

Key-words: Allergic contact dermatitis, cheilitis, gallates.

INTRODUÇÃO

O ácido gálico é um antioxidante natural, constituído por compostos polifenólicos de plantas, com propriedades redutoras que evitam a peroxidação lipídica¹. Os galatos são sais ésteres derivados do ácido gálico, que aumentam a sua solubilidade e modificam o seu efeito biológico, adquirindo afinidade por alvos celulares e aumentando a sua lipofilicidade¹. Os galatos eram até há bem pouco tempo utilizados em grandes quantidades na indústria alimentar (produtos de pastelaria, óleos para fritura, sopas, molhos, entre outros), prevenindo a peroxidação lipídica, na indústria da cosmética (cremes, *stick* labiais) e em preparações tópicas da indústria farmacêutica¹.

A dermatite de contacto alérgica (DCA) a galatos é uma dermatose rara¹, no entanto verificou-se uma prevalência crescente desta entidade na última década, especialmente desde que a sua utilização na indústria alimentar diminuiu, havendo autores que defendem um provável mecanismo de tolerância oral que seria responsável pelo baixo número de casos descritos anteriormente¹.

A queilite de contacto é uma dermatose inflamatória dos lábios que se manifesta clinicamente por prurido, ardor, fissuração, crostas e edema^{1,3}. Factores endógenos (super-

INTRODUCTION

Gallic acid is a natural antioxidant, composed of polyphenolic compounds of plants, with reductive properties which retard lipid peroxidation¹. Gallates are ester salts derived from gallic acid which increase its solubility and modify its biological effect, acquiring affinity for cellular targets and increasing its lipophilicity¹. Until recently gallates were used in great quantities in the food industry (in pastry-cake making, oils for frying, soups, sauces and so on), preventing lipid peroxidation; in the cosmetics industry (creams, lipsticks) and in pharmaceutical industry topical preparations¹.

Allergic contact dermatitis (ACD) to gallates is a rare dermatosis¹, although one which has been on the increase over the last decade, particularly with its decreasing role in the food industry. Several authors argue in favour of a possible oral tolerance mechanism being the cause of the low number of cases previously seen¹.

Contact cheilitis is an inflammatory dermatosis of the lips which manifests clinically as itchiness, burning, sores, crusts and oedema^{1,3}. Endogenous (body surface, age, race

fície corporal, idade, raça e doenças cutâneas preexistentes)² e factores exógenos (quer alérgicos quer irritativos) contribuem para a queilite de contacto. Os autores descrevem um caso particularmente interessante, cujo diagnóstico diferencial foi desafiante, e reflectem sobre a possibilidade da tolerância oral aos alérgenos de contacto.

CASO CLÍNICO

Doente de 19 anos, estudante universitária, referenciada à Consulta de Alergologia Cutânea e Dermatoses Ocupacionais do Serviço de Dermatologia do Hospital Curry Cabral com queixas de queilite e dermatite perioral com um ano de evolução.

Trata-se de uma doente com antecedentes pessoais de eczema atópico ligeiro na infância, sem história pessoal ou familiar de crises de dificuldade respiratória. Negava história de alergia ou intolerância a alimentos, hábitos tabágicos ou medicamentosos, colocação de próteses dentárias ou produtos de cosmética. Negava história de intolerância a adornos metálicos. Negava a utilização de outros cremes ou pomadas no resto do corpo, à excepção de creme emoliente Atoderm® (que contém parabens mas não galatos). Este emoliente era utilizado desde há 2 anos por indicação do dermatologista. Negava outras queixas cutâneas, à excepção da queilite, mantendo as recomendações do seu médico para o tratamento do eczema atópico (banho tépido diário, roupa de algodão e o emoliente indicado).

Como actividade recreativa referia frequentar aulas de clarinete desde há um ano, apresentando desde essa altura queixas de queilite.

A sintomatologia inicial era apenas a sensação de secura e a descamação após as aulas de música que aliviava com a colocação de *stick* labial (Halibut®). Negava a utilização de produtos de limpeza no clarinete, à excepção de água corrente para lavagem da boquilha do instrumento. A doente referia que o instrumento musical possuía banho de prata nas partes metálicas. Nas três semanas seguintes houve agravamento das

and pre-existing cutaneous diseases)² and exogenous factors (both allergic and irritative) contribute to contact cheilitis. The authors describe a particularly interesting case whose differential diagnosis was challenging. The authors also reflect on the possibility of oral tolerance to contact allergens.

CASE STUDY

A 19 year old university student, was referred to an Occupational Cutaneous and Dermatoses Allergy Unit for a one year history of perioral cheilitis and dermatitis.

The patient had a history of mild atopic eczema during childhood, but no personal or family history of asthma. The patient denied food allergy or intolerance, was a non-smoker and not taking any medication, did not wear dentures or use cosmetics. The patient denied any intolerance to metallic accessories and only used the moisturising cream Atoderm® (which contains parabens but not gallates). She had been using this moisturiser for two years on the advice of a dermatologist. The patient had no skin complaints other than cheilitis, and followed her physician's recommendations for treating atopic eczema; a daily tepid bath, only cotton fabric clothes and the prescribed cream.

The patient had started to learn to play the clarinet a year ago, the time of onset of the cheilitis.

Initial symptoms were a feeling of dry and peeling skin following the music lessons, which the patient treated with topical application of Halibut® lip balm stick. She denied using any products to clean the clarinet other than running water to clean the instrument's mouthpiece. The patient mentioned that the instrument's metallic parts had a silver coating. There was worsening of the burning and dryness, with recurring and exube-



Figura 1a) / Figure 1a)



Figura 1b) / Figure 1b)

Figura 1. As provas documentaram positividade para o Halibut[®] stick labial às 48 horas (++) (Figura 1a) e às 96 horas (++) (Figura 1b)
Figure 1. Results positive to Halibut[®] lip balm stick at 48 hours (++) (Figure 1a) and at 96 hours (++) (Figure 1b)

queixas de ardor e secura, com episódios recorrentes e exuberantes de prurido, edema e eritema labial e perioral seguidos da formação de crostas e posterior descamação. A doente negava a utilização de outros tópicos, à exceção do já referido.

Na consulta de alergologia cutânea efectuaram-se provas epicutâneas com a série *standard* do Grupo Português de Dermatologia de Contacto (GPEDC), série cosméticos e excipientes. Foram testados como produtos de utilização pessoal: a borracha preta que se encontrava na boquilha do clarinete, a palheta feita em cana de bambu e o Halibut[®] stick labial (que contém galato de propilo). Efectuou-se ainda o teste de dimetilglioxina a 1%, para averiguar a libertação de níquel, a nível do sistema de chaves do clarinete (“botões” metálicos, que servem para tapar alguns dos orifícios). As provas documentaram positividade para o Halibut[®] stick labial às 48 horas (++) (Figura 1a) e às 96 horas (++) (Figura 1b). Efectuámos testes com outros galatos: galato de octilo e galato de propilo com positividade às 48 e 96 horas (++) (Figura 2a) e galato de dodecilo com positividade ligeira apenas às 96 horas (Figura 2b).

rant episodes of labial and perioral itchiness, oedema and erythema followed by the formation of crusts, which then peeled, in the following three weeks. The patient denied using any topical products other than those mentioned above.

Patch skin tests using the standard battery of the Portuguese Group for the Study of Contact Dermatitis (GPEDC) to cosmetics and excipients were performed. The clarinet's black rubber mouthpiece, its bamboo reed, and the Halibut[®] lip balm stick (which contains propyl gallate) were also tested. A test to 1% dimethylglyoxime was also performed to check for any release of nickel from the clarinet's keys, the metallic buttons which cover some of the instrument's holes. The results were positive to the Halibut[®] lip balm stick at 48 hours (++) (Figure 1a) and at 96 hours (++) (Figure 1b). Tests to gallates, octyl gallate and propyl gallate were positive at 48 and 96 hours (++) (Figure 2a) and to dodecyl gallate, which was only mildly positive at 96 hours (Figure 2b).



Figura 2a) / Figure 2a)



Figura 2b) / Figure 2b)

Figura 2. Provas epicutâneas positivas para os galatos: positividade para o galato de propilo e para o galato de octilo às 48 horas (Figura 2a). Positividade para o galato de propilo, para o galato de octilo e para o galato de dodecilo (+/-) às 96 horas (Figura 2b)

Figure 2. Skin tests positive to gallates. Positive to propyl gallate and octyl gallate at 48 hours (Figure 2a). Positive to propyl gallate, octyl gallate and dodecyl gallate (\pm) at 96 hours (Figure 2b)

Neste caso, admitimos o diagnóstico de queilite alérgica a galatos e recomendou-se a evicção de quaisquer produtos alimentares, cosméticos ou preparações farmacêuticas cuja composição indicasse a presença de galatos, especialmente o galato de propilo (E-310), o galato de octilo (E-311) e o galato de dodecilo (E-312).

Em posterior reavaliação, a doente apresentava uma melhoria franca das queixas de queilite, mantendo a evicção de produtos com galatos. Após as aulas de clarinete continuava a referir discreta sensação de secura labial, negando no entanto outros episódios de eritema, fissuração e ou descamação labial.

We made the diagnosis of allergic cheilitis to gallates and recommended avoiding foods, cosmetics or pharmaceutical preparations containing gallates, particularly propyl gallate (E-310), octyl gallate (E-311) and dodecyl gallate (E-312).

On subsequent evaluation the patient had greatly recovered from the cheilitis, and continued to avoid products containing gallates. After her clarinet lessons, she continued to experience a slight feeling of dryness of the lips, but no other episodes of erythema, sores or peeling lips.

DISCUSSÃO

Neste caso estamos perante uma doente com antecedentes de eczema atópico na infância, que refere uma relação temporal entre o início das queixas (secura e descamação) e o início das aulas de clarinete, motivo que levou à utilização do *stick* labial (Halibut®). Estes factos levam-nos a admitir o mecanismo irritativo (fricção constante do instrumento musical com a mucosa labial) como causa provável das queixas, com posterior quebra da barreira cutânea/mucosa. Testámos as várias peças da boquilha do clarinete em prova semiaberta com negatividade, tendo sido evidente a positividade às 48 horas para o Halibut® *stick*. A queilite de contacto constitui a forma mais frequente de apresentação clínica de alergia aos galatos^{1,3}.

Os esteres do ácido gálico são compostos polifenólicos com longas cadeias hidrocarbonadas, largamente lipofílicos. Existem vários tipos de galatos, os quais diferem entre si apenas no número de carbonos da cadeia lateral, o que lhes atribui diferentes características de lipofilicidade. Quanto maior é a lipossolubilidade maior é a sua interacção com biomembranas. Alguns autores verificaram uma correlação entre o comprimento da cadeia hidrocarbonada e a capacidade sensibilizante dos galatos, verificando um máximo de sensibilização para comprimentos de 8 ou 12 átomos de carbono (galato de octilo e galato de dodecilo)^{1,4,5}. Na literatura, encontram-se descritos com maior frequência casos de DCA relacionados com o galato de propilo, possivelmente porque este é o mais utilizado^{1,5}.

Seria de esperar que a utilização de galatos (como o galato de dodecilo ou o galato de propilo) em produtos de cosmética (cremes, loções e/ou *sticks* labiais) e em produtos tópicos da indústria farmacêutica (gotas auriculares ou supositórios) originasse com mais frequência reacções de hipersensibilidade. No entanto, não eram frequentes os casos de alergia, sendo o primeiro caso de queilite ao galato de propilo descrito em 1995⁵.

Se tivermos em conta que a utilização de galatos na indústria alimentar e cosmética foi limitada à dose diária

DISCUSSION

This is a case of a patient with a history of childhood atopic eczema who described a time connection between the onset of complaints (dryness and peeling) and beginning clarinet lessons, the reason she began using Halibut® lip balm stick. This led us to believe that the irritative action caused by the constant friction of the musical instrument against the labial mucous membrane was the probable cause of the complaints, with posterior rupture of the cutaneous/mucous membrane barrier. We performed semi-open tests to various sections of the clarinet's mouthpiece, all with negative results. The patient had positive results at 48 hours to the Halibut® lip balm stick. Contact cheilitis is the most common form of clinical presentation of allergy to gallates^{1,3}.

Gallic acid esters are polyphenolic compounds with long carbohydrate chains, largely lipophilic. There are several types of gallates which differ between themselves only in the number of lateral chain carbons, which gives them different lipophilicity characteristics. The greater the liposolubility, the greater the biomembrane interaction. Some authors have found a correlation between the length of the carbohydrate chain and the gallates' sensitisation capacity, with a maximum sensitisation to lengths between 8-12 carbon atoms (octyl gallate and dodecyl gallate)^{1,4,5}. There are an increasing number of ACD cases described in the literature which connect it with propyl gallate, possibly since this is the most frequently used gallate^{1,5}.

It would be expected that the use of gallates (such as dodecyl gallate or propyl gallate) in cosmetic products (creams, lotions and/or lipsticks) and in topical application pharmaceutical industry products (ear drops or suppositories) would cause a great deal of hypersensitivity reactions. Allergy cases, however, are uncommon; the first case of cheilitis to propyl gallate was described in 1995⁵.

If we bear in mind that the use of gallates in the food and the cosmetics industries is limited to a maxi-

máxima de 0,2 mg/kg nos produtos alimentares⁶, e a concentrações inferiores a 0,1% em produtos cosméticos e farmacêuticos, existindo uma progressiva substituição deste antioxidante por outras substâncias (como os parabenos), parece paradoxal que a prevalência de dermatites de contacto aos galatos tenha vindo a crescer.^{7,8}

Uma possível explicação seria a de a diminuição da sua utilização na indústria alimentar poder levar a uma quebra no fenómeno de tolerância oral, que permitiria o contacto tópico sem reacções⁸. Esta hipótese de dessensibilização devido à repetida exposição aos galatos através do tracto gastrointestinal foi testada por Kahn *et al.*¹, que alimentou regularmente cobaias com alimentos contendo galato de propilo. As cobaias foram imunizadas inicialmente com o galato de propilo por via digestiva/oral e, posteriormente, por via intradérmica com o dinitroclorobenzeno e galato de propilo. Por fim, foram efectuadas provas epicutâneas com as duas substâncias. Os resultados foram negativos para o galato de propilo e positivos para o dinitroclorobenzeno.

Os mecanismos de tolerância oral aos alergénios de contacto, nomeadamente para o níquel e para o dinitrofluorobenzeno (DNFB), baseiam-se na indução de células T reguladoras (Treg) (CD4+ CD25+)^{9,10}. Quando estimuladas com pequenas quantidades de alergénios inorgânicos, as células CD25+ demonstraram uma maior expressão de CTLA-4, sugerindo que uma minoria de células Treg CD25+ poderia especificamente reconhecer alergénios não proteicos, como o níquel, parabenos e/ou outros aditivos alimentares. O receptor CTLA-4 expresso nas células Treg activadas compete com o CD28 na ligação à família das moléculas coestimuladoras B7 (ligando B7.1 B7.2), expressas nas células apresentadoras de antígeno¹¹.

O mecanismo de tolerância oral aos antigénios (Ag) estaria muito provavelmente dependente da quantidade de Ag apresentado. Assim, a exposição contínua da mucosa a pequenas doses de Ag levaria a uma estimulação do perfil de células T reguladoras, com produção predominante de TGF- β , IL-4 e IL-10¹¹. Supõe-se que estas células sejam igualmente importantes no *switch* para a produção de IgA e na aquisição de imunidade das mucosas¹¹. A mo-

num daily dose of 0.2 mg/kg in foods⁶, and to concentrations below 0.1% in cosmetic and pharmaceutical products, with this antioxidant being progressively replaced by other substances such as parabens, it seems paradoxical that the rate of contact dermatitis to gallates is increasing^{7,8}.

A likely explanation is that the decreased use in the food industry could have led to a break in the oral tolerance phenomenon which allowed for topical contact with no reactions⁸. This 'desensitisation due to repeated exposure to gallates via the gastrointestinal tract' thesis was tested by Kahn *et al.*¹, who regularly fed guinea pigs with foods containing propyl gallate. The guinea pigs were initially immunised with propyl gallate via the digestive/oral route and, afterwards, intradermally with dinitrochlorobenzene and propyl gallate, with skin tests to the two substances then being performed. The results were negative to propyl gallate and positive to dinitrochlorobenzene.

The oral tolerance mechanisms to contact allergens, namely to nickel and dinitrofluorobenzene (DNFB) are based on inducing regulatory T cells (Treg) (CD4+ CD25+)^{9,10}. When stimulated with small amounts of inorganic allergens, the CD25+ cells show greater expression of CTLA-4, suggesting that a minority of Treg CD25+ cells may specifically recognise non-protein allergens such as nickel, parabens and/or other food additives. The CTLA-4 receptor expressed in the active Treg cells competes with the CD28 in binding to the B7 co-stimulator molecule family (ligand B7.1 and B7.2), expressed in antigen presenting cells¹¹.

The oral tolerance mechanism to antigens (Ag) is very likely dependant on the amount of Ag presented. Thus, the continued exposure of the mucous membrane to small amounts of Ag would lead to stimulation of the profile of regulatory T cells with predominant production of TGF- β , IL-4 and IL-10¹¹. It is believed that these cells are equally important in the switch to IgA production and in the acquisition of immunity in the mucous membrane¹¹.

lécua TGF- β tem um importante papel na supressão das respostas Th1 e Th2¹¹. Por outro lado, se o Ag for administrado apenas por via cutânea e oralmente em altas doses, poderá também existir uma indução de células T anérgicas que inibem a função das células dendríticas¹¹ e que actuarão igualmente de forma supressora ao encontrar outras células T¹¹.

CONCLUSÃO

Actualmente, os galatos devem ser encarados como alérgenos de contacto importantes no diagnóstico diferencial das queilites e dermatites periorais. Neste caso concreto, podemos ainda acrescentar que a quebra da barreira cutânea, devido ao mecanismo irritativo/ocupacional, poderá ter tido um papel importante na sensibilização e no aparecimento da DCA.

Conflitos de interesse: nenhum.

Financiamento: nenhum

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Munôz D, Audicana M, Gastraminza G, Fernandez E. Contact dermatitis due to gallates. *Alergol Immunol Clin* 2002; 17: 173-7.
2. Coenraads P-J, Diepgen T, Uter W, Schnuch A, Olaf Gefeller O. Epidemiology. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (Eds.). *Contact Dermatitis* 4th ed, Berlin: Springer; 2006:135-63.
3. Kantraj G, Sheno S, Srinivas C. Patch testing in contact cheilitis. *Contact Dermatitis* 2007; 40: 285.
4. Hemmer W, Focke M, Wolf-Abdolvahab S, Bracun R, Wantke F, Gotz M, et al. Group allergy to tri- and ortho-diphenols (catechol) in a patient sensitized by propyl gallate. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 110-1.
5. Serra-Baldrich E, Puig LL, Gimenez Arnau A, Camaraso G. Lipstick allergic contact dermatitis from gallates. *Contact Dermatitis* 1995; 32:359-72.
6. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the amended safety assessment of propyl gallate. *Int J Toxicol* 2007; 26 (Suppl 3):89-118.

The TGF- β molecule plays an important role in suppressing Th1 and Th2 responses¹¹. On the other hand if the Ag is administered only cutaneously and orally in high doses there could also be an induction of anergic T cells which inhibit the function of dendritic cells¹¹ and which also act in a suppressive manner when encountering other T cells¹¹.

CONCLUSION

Gallates should be considered important contact allergens in the differential diagnosis of perioral cheilitis and dermatitis. In this case study, we also add that the rupture of the cutaneous barrier by an irritative/occupational mechanism could have played an important role in the sensitisation to and the onset of ACD.

Conflict of interest disclosure: none.

Funding: none

Contacto / Contact:

Andreia Ferreira Ferrão Couto e Vasconcelos Pinela
andreiafvasconcelos@gmail.com

7. Perez A, Basketter A, White I, McFadden J. Positive rates to propyl gallate on patch testing: a change in trend. *Contact Dermatitis* 2007; 58:47-8.
8. Coelho R, Medeiros S, Santos S, Marques Pinto G. Queilite de contacto alérgica aos galatos – caso clínico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia, Suplemento. Comunicações e Casos Clínicos* 2008; 66: 51-3.
9. Birch KE, Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Akbar NA, Rustin A. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 409-17.
10. White JML, Goon AT, Jowsey IR, Basketter DA, Mak RK, Kimber I, et al. Oral tolerance to contact allergens: a common occurrence? A review; *Contact Dermatitis* 2007; 56: 247-54.
11. Rustemeyer T, vanHoogstraten IMW, Blomberg BME, Scheper RJ. Mechanisms in allergic contact dermatitis. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (Eds.). *Contact Dermatitis* 4th ed, Berlin: Springer; 2006:11-44.