

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Escasa relevancia clínica en los parches positivos a limoneno y/o linalool en 247 pacientes consecutivos con eccema



Low Clinical Relevance of Positive Patch Test Reactions to Limonene and/or Linalool Hydroperoxides in 247 Consecutive Patients with Eczema

Sr. Director,

Los hidroperóxidos de limoneno y de linalool se encuentran dentro de las fragancias de uso habitual, presentes hasta en la mitad de productos cosméticos, del hogar y en alimentos en algunos estudios^{1,2}. Su uso más frecuente es como aditivo alimentario, en perfumes y en cosméticos, y sus productos de oxidación, en especial los furanoides, los piranoides y los hidroxiperóxidos, aumentan su capacidad de sensibilizar³ (fig. 1).

La frecuencia de los parches positivos a ambos hidroperóxidos publicada en algunas series de pacientes con eccema de contacto es elevada^{2,4-6}, pero su relevancia ha sido poco estudiada.

Por ello, hemos parcheado 247 pacientes consecutivos con sospecha de eccema de contacto en el Hospital de la Princesa en los años 2019 a 2021, con la serie estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia de Contacto (GEIDAC), a la que adicionalmente se añadieron el hidroperóxido de limoneno al 0,5 y al 1% en vas y el hidroperóxido de linalool al 0,1 y al 0,3% en vas (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Suecia). Dichos alérgenos se montaron en el momento para evitar su oxidación. Las lecturas se hicieron el día D2 y D4 acorde a las guías de la ESCD⁷.

La información clínica fue recogida antes de realizar las pruebas epicutáneas. Se estableció como relevancia presente en los pacientes con parche positivo al terpeno, la aplicación de un producto que lo contiene en el área afecta por el eccema y la resolución al dejar de utilizarlo.

De los 247 pacientes testados, 21 (8,1%) mostraron positividad al menos a uno de los dos hidroperóxidos a alguna de las concentraciones testadas, 7 (2,8%) al hidroxiperóxido de

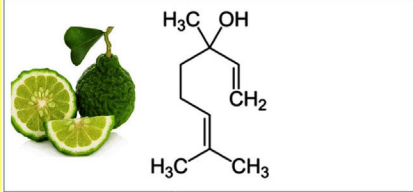
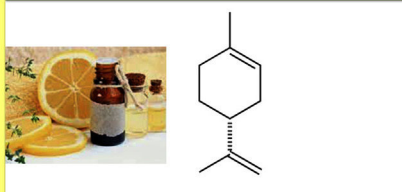
LINALOOL		LIMONENO	
	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>		<chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>
Nombre IUPAC	2,6-dimetil-2,7-octadien-6-ol	Nombre IUPAC	1-Metil-4-(1-metiletenil)-ciclohexeno
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₈ O	Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₆
<p>Terpeno presente en plantas como la lavanda, la bergamota, el geranio y el jazmín. Líquido claro, con mezcla de aroma cítrico, floral y céreo.</p> <p>Aditivo alimentario, perfumes, cosméticos, detergentes y pesticidas.</p>		<p>Terpeno presente aceites y frutas cítricas, en la madera de Eucalipto y en humo de tabaco. Líquido claro, con aroma 100% cítrico.</p> <p>Aditivo alimentario, perfumes, productos de limpieza, solvente, desengrasante y procesado de muestras histopatológicas</p>	

Figura 1 Fórmulas del linalool y del limoneno, nombre IUPAC, así como los principales productos donde pueden estar presentes.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.035>

0001-7310/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes testados

Sexo/edad	Aatop	Loc	Epic limoneno	Rel limoneno	Epic linalool	Rel linalool	Resto epicutáneas positivas	Rel resto	Diagnóstico final
M/75	No	P	POS	NR	NEG		Hidrocortisona/Budesonida	RPA	EAC corticoides
M/44	No	T/P	POS	RPA	POS	RPA	M. fragancias I/II	RPA	EAC perfumes
F/77	No	T/MS	NEG	—	POS	IR	Ninguna	—	Psoriasis
M/74	No	MS	NEG	—	POS	IR	Resina epoxi/ benzisotiazolinona	NR/IR	Fitofotodermatitis
F/55	Sí	Ma	NEG	—	POS	IR	MCI/MI, MI	RPA	EAC/ECI/D atópica
F/81	No	F	POS	IR	POS	IR	Ni	IR	Hiperpigmentación
M/70	No	Dis	POS	RD	POS	RD	MCI/MI	RPA	EAC conservantes
F/72	No	Ma	NEG	—	POS	NR	Ni	RPP	ECI
F/67	Sí	Dis	NEG	—	POS	NR	Fenoxietanol/Ni/ Benzoisotiazolinona	RPA/RPP/IR	D. atópica
F/33	Sí	Pi	NEG	—	POS	NR	Formaldehído 2%/ Quaternium imidozolidinilurea/ Ni	RP/RP/RP	D. atópica
F/46	Sí	P	NEG	—	POS	NR	Ni	RP	D. atópica
M/37	Sí	Ma	POS	NR	POS	NR	Gomas negras/Cobalto/Mezcla de tintes textiles/Tiomersal	IR	D. atópica
F/29	Sí	C	NEG		POS	IR	Ni/MI	IR	D. atópica
F/47	Sí	Cc/T	POS	NR	NEG		PPD/Mezcla tintes textiles	RPA	EAC PPD
F/60	No	Cc	NEG	—	POS	NR	PPD mezcla tintes textiles/NI	RPA/RPP	EAC PPD
F/28	Sí	Dis	NEG	—	POS	RD	MCI/MI; M fragancias I, II	RPA/RPA	EAC conservantes/fragancias
F/49	Sí	Dis	NEG	—	POS	RD	Ni	RPP	D. atópica
M/60	Sí	Ma	NEG	—	POS	NR	M. fragancias I/Compositae	RPA/RD	EAC y D. atópica
F/76	No	C	NEG	—	POS	RD	Tiosulfato sódico de oro	IR	Cuperosis
M/81	Sí	MI	POS	RD	NEG		Ni	RPP	ECI
F/37	No	Dis	NEG	—	POS	RD	Ni	RPP	Cuperosis

Aatop: antecedentes de atopía; C: cara; Cc: cuero cabelludo; D atópica: dermatitis atópica; Dis: diseminado; EAC: eccema alérgico de contacto; ECI: eccema de contacto irritativo; Epic: epicutáneas; F: femenino; IR: irritativo; Loc: localización de las lesiones; M. fragancias: mezcla de fragancias; Ma: manos; M: masculino; MCI/MI: metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona; MI: miembros inferiores; MS: brazos; NEG: negativo; Ni: níquel; NR: no relevante; P: pliegues; Pi: pies; POS: positivo; PPD: paraformilendiamina; RD: relevancia desconocida; Rel: relevancia; RESTO EPIC: resto de pruebas epicutáneas, se reflejan las positivas; RPA: relevancia positiva actual; RPP: relevancia positiva pasada; RP: relevancia pasada; T: tronco.

limoneno, 14 (5,6%) al hidroxiperóxido de linalool y 3 (1,2%) a ambos.

Los datos demográficos y clínicos, y los resultados de las pruebas epicutáneas (negativos o positivos, independientemente de la intensidad), se detallan en la [tabla 1](#).

La edad media de los pacientes positivos a ambos terpenos es 57 años (rango 29-81 años). El 66% de los pacientes son mujeres, y ninguno tenía origen ocupacional. Las áreas más frecuentemente afectadas por el eccema son las manos, que están afectadas en el 42% de nuestros casos.

Solo en uno de los pacientes (4,7%) se consideraron relevantes los hidroperóxidos que coexistían con una sensibilización de contacto concomitante a FMI y a FMII. El resto de los parches positivos a linalool y/o limoneno —un total de 6 (28,6%)— fueron irritativos, no relevantes o de relevancia desconocida.

En 20 de los 21 pacientes se encontraron otras positivities en las pruebas epicutáneas. Las más frecuentes, consideradas relevantes, fueron 8 casos positivos con sulfato de níquel y con relevancia actual o pasada en 6 de los casos; 4 casos positivos con metilcloroisotiazolona/metilisotiazolona (MCI/MI); 3 con la FMI I o II, y otros 3 con la parafenilendiamina (PPD)/mezcla de tintes textiles. Los diagnósticos de los pacientes con parches positivos a hidroperóxidos fueron variados e incluyeron dermatitis atópica, eccemas alérgicos de contacto e irritativos, y psoriasis, como se observa en la [tabla 1](#).

En esta serie de pacientes parcheados con hidroperóxidos limoneno y linalool con sospecha de eccema de contacto, la mayoría de los parches positivos no fueron relevantes. En la mayoría de los pacientes la dermatitis atópica y el eccema de contacto irritativo explicaban las lesiones clínicas, y en los casos de eccema de contacto otros alérgenos de la serie estándar estaban implicados en el eccema.

La relevancia de los hidroxiperóxidos en los estudios realizados es muy variable, oscilando entre el 29 y el 97% de los casos⁴⁻⁶. En la serie prospectiva del GEIDAC se consideró que en el 50% de los pacientes tenían relevancia clínica, con una prevalencia de reacciones positivas del 5,1% de los pacientes³, pero los criterios usados para la relevancia son los clásicos, y en ellos no se utiliza el curso clínico. Por el contrario, en nuestra serie solo el 4,7% de las reacciones positivas son relevantes, y estos resultados van en consonancia con los datos de Natsch et al.⁸.

No obstante, coincidimos con autores de otras series con altas prevalencias, como la nuestra, que también han resaltado que la asignación de relevancia clínica a estas positivities está poco documentada, que deben homogeneizarse criterios⁹ y que, además, en los pacientes con dermatitis atópica puede haber patrones de lectura irritativos distintos a los de población general¹⁰.

La relevancia clínica a ambos hidroperóxidos, en nuestra experiencia, es muy baja, y por tanto es preciso investigar en profundidad las fuentes de exposición antes de aconsejar su inclusión en la serie estándar española.

Conflicto de intereses

M. Llamas-Velasco: participación en ensayos clínicos, realización de ponencias, ayuda a la investigación y advisory

boards: Abbvie, Amgen, Almirall, Boehringer, Bristol-Meyers, Celgene, Leo, Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, UCB.

J. Sánchez Pérez: ayuda a la investigación, participación en ensayos clínicos de las siguientes compañías: Abbvie, Almirall, Galderma, Leo, Boehringer.

El resto de los autores no refieren conflictos de intereses.

Ninguno de los conflictos de interés reportados está en relación con la información presente en el artículo.

Bibliografía

- Bennike N, Oturai N, Müller S, Kirkeb CS, Jørgensen C, Christensen AB, et al. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:79–85.
- Ogueta IA, Brared Christensson J, Gimenez-Arnau E, Brans R, Wilkinson M, Stingeni L, et al. Limonene and linalool hydroperoxides review: Pros and cons for routine patch testing. *Contact Dermatitis*. 2022;87:1–12.
- Deza LG, García-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, González-Pérez R, Heras-Mendoza F, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: A GEIDAC* prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017;76:74–80.
- Bråred Christensson J, Hellsén S, Börje A, Karlberg AT. Limonene hydroperoxide analogues show specific patch test reactions. *Contact Dermatitis*. 2014;70:291–9.
- Dittmar D, Schuttelaar ML. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis*. 2019;80:101–9.
- Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. Non-mix fragrances are top sensitizers in consecutive dermatitis patients — a cross-sectional study of the 26 EU-labelled fragrance allergens. *Contact Dermatitis*. 2017;77:270–9.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing—recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73:195–221.
- Natsch A, Nägelin M, Leijts H, Van Strien M, Giménez-Arnau E, Very M, et al. Exposure source for skin sensitizing hydroperoxides of limonene and linalool remains elusive: An analytical market surveillance. *Food Chem Toxicol*. 2019;127:156–62.
- Ramzi A, Ahmadi H, Sadiktsis I, Nilsson U. A two-dimensional non-comprehensive reversed/normal phase high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry system for determination of limonene and linalool hydroperoxides. *J Chromatogr A*. 2018;1566:102–10.
- Chen JK, Jacob SE, Nedorost ST, Hanifin JM, Simpson EL, Boguniewicz M, et al. A pragmatic approach to patch testing atopic dermatitis patients: Clinical recommendations based on expert consensus opinion. *Dermatitis*. 2016;27:186–92.

M. Llamas-Velasco^{a,b,*}, L. Martos-Cabrera^b, B. Butrón^b y J. Sánchez-Pérez^{a,b}

^a Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mar.llamasvelasco@gmail.com (M. Llamas-Velasco).