

Valor diagnóstico das provas de provocação com cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel

Diagnostic value of oral challenge tests with food additives or nickel sulphate

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (3): 263-284

Isabel Carrapatoso, Celso Pereira, Emília Faria, Luísa Gerales, Carlos Loureiro, Celso Chieira

Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. / *Immunology Department, Hospitais da Universidade de Coimbra*

Nota / Note: Prémio para melhor poster SPAIC – Schering-Plough 2006 / *Prize for best poster SPAIC – Schering-Plough 2006*

RESUMO

Objectivo: O uso crescente de aditivos na indústria alimentar e farmacêutica tem dificultado o diagnóstico das reacções adversas a estes produtos. O grande desafio é, actualmente, determinar em cada doente a substância a testar. Constituiu objectivo deste trabalho a avaliação do valor diagnóstico das provas de provocação, utilizando cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel, em doentes com suspeita, respectivamente, de intolerância alimentar ou de hipersensibilidade ao níquel. **Métodos:** Incluíram-se num estudo prospectivo doentes observados consecutivamente, numa consulta de alergia alimentar, num período de dois anos, com suspeita de intolerância alimentar ou de dermatite sistémica ao níquel. Após exclusão de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por IgE e revisão dos diários de dieta, os doentes foram submetidos, durante seis semanas, a dieta restritiva em aditivos alimentares ou alimentos com alto teor em níquel. Durante o período de estudo procedeu-se ao registo das reacções adversas e medicamentos consumidos. Nos doentes com lesões de eczema efectuaram-se testes epicutâneos. Os doentes que beneficiaram da dieta restritiva foram submetidos, em regime de internamento, a provas de provocação oral (PPO), controladas por placebo, utilizando cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel. Os aditivos foram seleccionados de acordo com a história clínica. **Resultados:** Dos 27 doentes submetidos a dieta restritiva, 19 (17 do sexo feminino) apresentaram melhoria clíni-

ca, pelo que foram submetidos a PPO. A ocorrência de urticária e/ou angioedema após ingestão de aditivos alimentares foi referida por 15 doentes (seis referiam sintomas também com medicamentos). Em três doentes observaram-se lesões de eczema generalizadas que foram, gradualmente, desaparecendo com a dieta restritiva em níquel. Em cinco doentes registaram-se testes epicutâneos positivos (em quatro ao sulfato de níquel e dicromato de potássio e numa doente a mistura de fragrâncias, timerosal e resina de butilfenol formaldeído). Das 25 PPO efectuadas, 14 foram positivas (metabissulfito de sódio-5, benzoato de sódio-3, sulfato de níquel-3, lactose-1, soja-1, amido de trigo-1). Numa mesma doente obtivemos 2 PPO positivas: ao benzoato de sódio e à lactose. Com a evicção específica dos aditivos ou de alimentos com alto teor em níquel, observou-se uma evolução favorável. **Conclusões:** As PPO permitiram o diagnóstico de dermatite de contacto sistémica, induzida pela ingestão de níquel em três doentes e de intolerância alimentar em dez, possibilitando o seguimento de dietas menos restritivas.

Palavras-chave: Aditivos alimentares, dermatite de contacto sistémica, hipersensibilidade alimentar, níquel, provas de provocação oral.

ABSTRACT

Background: The increasing use of additives in the food and drug industry has made the diagnosis of food intolerance more difficult. The wide diversity of products used means the greatest challenge is to determine which additive to test in each patient. We aimed to evaluate the diagnostic value of oral challenge tests with food additives and nickel sulphate. **Methods:** Patients with suspected food intolerance or systemic contact dermatitis to nickel followed for two years in a food allergy outpatient department were included in a prospective study. A criterion was recurrence of symptoms with intake of meals containing food additives or nickel rich foods. After exclusion of IgE mediated food hypersensitivity and a review of food diaries, they underwent a strictly controlled 6-weeks diet free of food additives or contaminants. During the study period, adverse reactions and drugs consumed to control symptoms were recorded. Intake of drugs for other reasons was also recorded. Patch testing was carried out in patients with eczema lesions. Placebo-controlled oral challenge tests with food additives or nickel sulphate were performed in patients showing clinical improvement with the diet. The additives or contaminants used in the challenge tests were selected according to case histories. **Results:** Clinical improvement was observed in 19 (17 females) of the 27 patients after the restrictive diet. They then underwent oral challenge tests. Fifteen patients reported urticaria and/or angioedema upon intake of food ingredients (6 also with drugs). Persistent and widespread eczema lesions were observed in 3 patients that gradually decreased with nickel restriction diet. Positive patch test reactions were obtained in 5 patients: to nickel sulphate and potassium dichromate in 4 patients and to fragrance mixture, thimerosal and butylphenol formaldehyde resin in 1. Twenty-five oral challenge tests yielded 14 positive results (5 to sodium metabisulphite, 3 to sodium benzoate, 3 to nickel sulphate, 1 to lactose, 1 to soya and 1 to wheat starch). One patient had a positive oral challenge to both sodium benzoate and lactose. Avoidance of the specific ingredients in foods and drugs, or foods with high nickel content, led to a favorable outcome. **Conclusions:** Oral challenge tests established the diagnosis of systemic contact dermatitis to nickel in 3 patients and food intolerance in 10. In these patients, less restrictive diets could be followed in the long term.

Key-words: Food additives, food hypersensitivity, nickel sulphate, oral challenge tests, systemic contact dermatitis.

INTRODUÇÃO

As reacções adversas a alimentos ou de hipersensibilidade alimentar, de acordo com a nomenclatura actual proposta pela EAACI, incluem reacções anómalas decorrentes da ingestão alimentar¹. Podem resultar de intolerâncias alimentares, designadas actualmente por hipersensibilidades alimentares não alérgicas, ou de verdadeiras alergias alimentares (hipersensibilidade alimentar alérgica)^{1,2}. Globalmente, as reacções de hipersensibilidade causam sinais ou sintomas objectivamente reprodutíveis, iniciados pela exposição a um estímulo definido e numa dose tolerada por indivíduos normais¹.

Na fisiopatologia da hipersensibilidade alimentar não alérgica não é possível demonstrar a existência de um mecanismo imunológico subjacente. Aquela designação engloba condições diversas, como intolerância a aditivos ou distúrbios metabólicos, como, por exemplo, a deficiência da enzima lactase².

As alergias alimentares são reacções de hipersensibilidade, com envolvimento de mecanismos imunológicos IgE ou não-IgE- mediados^{1,2}.

As reacções de hipersensibilidade alimentar têm vindo a aumentar, nas últimas décadas, acompanhando um estilo de vida em que as refeições pré-preparadas e fora de casa são uma constante numa vivência globalizada, em que hábitos alimentares tradicionais se perdem ou se misturam.

Estima-se que nos países mais desenvolvidos a prevalência aproximada de alergia alimentar seja de 6-8% nas crianças e de 2-3% nos adultos²⁻⁵. Desconhece-se a prevalência das reacções de hipersensibilidade não alérgica. Diversos estudos epidemiológicos, realizados em diferentes países da Europa e nos Estados Unidos, indicam que cerca de 20% da população relata algum tipo de reacção alimentar adversa, conducente a alterações na sua dieta^{4,6-9}. O melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às reacções de hipersensibilidade alimentar alérgica poderá explicar a melhor caracterização da prevalência destas reacções.

INTRODUCTION

Adverse reactions to food or food hypersensitivity, according to the current EAACI nomenclature, include adverse reactions to food intake¹. These can stem from food intolerance (non-allergic food hypersensitivity) or from true food allergies (allergic food hypersensitivity)^{1,2}. Generally speaking, hypersensitivity reactions give rise to objectively reproducible signs or symptoms, brought on by exposure to a particular stimulus and to a dose tolerated by normal individuals¹.

No underlying immunological mechanism has been demonstrated in the pathophysiology of non-allergic food hypersensitivity. The concept of non-allergic food hypersensitivity covers a series of diverse conditions, including additive intolerance or metabolic disturbances, such as lactase enzyme deficiency².

Food allergies are hypersensitivity reactions with an immunological mechanism, either IgE-mediated or non-IgE mediated^{1,2}.

A rise in food hypersensitivity reactions in the past few decades has occurred, in association with a lifestyle in which ready-cooked meals and eating out are a worldwide characteristic, while traditional eating habits are disappearing or changing.

It is estimated that the approximate prevalence of food allergy in more developed countries is 6-8% in children and 2-3% in adults²⁻⁵. The prevalence of non-allergic hypersensitivity reactions is not known. A variety of epidemiology studies undertaken in different European countries and the United States indicate that approximately 20% of the population has some kind of adverse food reaction, leading to changes in their diet^{4,6-9}. Better knowledge of the pathophysiologic mechanisms underlying allergic food hypersensitivity could enable better characterisation of the prevalence of these reactions.

IgE-mediated food hypersensitivity typically has a rapid onset, mainly involving the skin and mucosa and can be

As reacções alérgicas a alimentos, mediadas por IgE, apresentam tipicamente um início rápido, envolvendo particularmente a pele e mucosas, podendo originar quadros de anafilaxia^{2,3,10,11}. As manifestações clínicas mais frequentes são a urticária, o angioedema e a síndrome de alergia oral. Nas reacções não mediadas por IgE, os sinais e sintomas surgem horas ou dias após a ingestão do alérgeno, manifestando-se a maioria no sistema gastrointestinal^{10,11}. Nalgumas situações de hipersensibilidade alimentar alérgica podem estar simultaneamente envolvidos mecanismos imunológicos IgE e não IgE mediados, ocorrendo as manifestações clínicas num período de tempo variável após a ingestão alimentar^{2,11}.

As reacções de hipersensibilidade alimentar não alérgica podem ser clinicamente indistinguíveis das verdadeiras alergias alimentares, já que os mesmos mediadores inflamatórios poderão estar envolvidos^{10,12}. Aditivos alimentares, como tartrazina, sulfitos e parabenos podem ser responsáveis por quadros de urticária, broncospasmo ou mesmo reacções anafiláticas^{11,13-15}. Numa extensa revisão da literatura, Moneret-Vautrin considera que são argumentos a favor de uma sistemática investigação do papel da dieta na urticária os seguintes factos: 1) mais de 30% dos doentes com urticária crónica incriminam os alimentos como factores desencadeantes ou de agravamento das queixas; 2) a urticária aguda é sintoma frequente de alergia alimentar¹². Zuberbier defende que em doentes com urticária crónica contínua, com pápulas diárias, a possibilidade de existência de uma reacção de hipersensibilidade não alérgica a alimentos ou aditivos deverá ser investigada¹⁶. Estas reacções pseudoalérgicas podem ser clinicamente indistinguíveis das reacções mediadas por IgE¹⁷. Contudo, apresentam, frequentemente, um período de latência superior a 4 horas, cessando, apenas, após uma omissão prolongada na dieta do pseudoalérgeno suspeito por mais de 10 a 14 dias¹⁸. Esta característica contrasta com o que sucede nas reacções mediadas por IgE, em que os sintomas se desenvolvem geralmente nas primeiras duas horas após ingestão alimentar e desaparecem em poucas horas ou, no máximo, ao fim de 1 a 2 dias¹⁷.

responsible for anaphylaxis^{2,3,10,11}. The most frequent clinical manifestations are urticaria, angioedema and the oral allergy syndrome. In non-IgE-mediated reactions, the signs and symptoms occur within hours or days of intake of the allergen and involve mainly the gastrointestinal system^{10,11}. In some cases of allergic food hypersensitivity both IgE-mediated and non-IgE-mediated immunological mechanisms may be involved, with the clinical manifestations occurring within a varying period of time from the intake of the foodstuff^{2,11}.

Non-allergic food hypersensitivity reactions can be clinically indistinguishable from those of true food allergies, since the same inflammatory mediators may be involved^{10,12}. Food additives, such as tartrazine, sulphites and benzoates can cause urticaria, bronchoconstriction and even anaphylactic reactions^{11,13-15}. In an extensive literature review, Moneret-Vautrin¹² considered as arguments in favour of the diet as part of the study of urticaria the following facts: 1) over 30% of chronic urticaria patients incriminate foods as triggers or factors worsening their complaints and 2) acute urticaria is frequently a symptom of food allergy. In patients with continuous chronic urticaria with daily wheals, Zuberbier defends the investigation of the possibility of the existence of a non-allergic food or additive hypersensitivity¹⁶. These pseudo-allergic reactions can be clinically indistinguishable from IgE-mediated reactions¹⁷. However, they usually present after 4 hours and disappear only after exclusion of the suspected pseudo-allergen from the patient's diet for 10 to 14 days¹⁸. This is unlikely in the IgE-mediated reactions in which the symptoms generally develop within two hours of food intake and disappear within a few hours, maximum 1 to 2 days¹⁷.

Eczema lesions can be triggered by intake of contact allergens, including nickel and balsam of Peru, in patients with classic contact dermatitis^{10,12,19-26}. A cause/effect relationship between intake of the contact allergen and the onset of skin lesions in these forms of systemic dermati-

Lesões cutâneas eczematosas podem ser desencadeadas após a ingestão de alérgenos de contacto, como o níquel e bálamo-do-Peru, em doentes com dermatite de contacto clássica^{10,12,19-26}. Nestas formas de dermatite sistémica foi demonstrada a existência de uma relação de causa-efeito, através de prova de provocação oral, entre a ingestão do alérgeno de contacto e a ocorrência das lesões cutâneas^{20-22,24-26}. A dieta restritiva em alimentos com alto teor nestes alérgenos de contacto conduziu ao gradual desaparecimento do eczema^{20,23-25}.

O diagnóstico das reacções alimentares adversas baseia-se na metodologia geral de estudo das reacções de hipersensibilidade. A colheita da história e o exame clínico detalhados, os primeiros passos na investigação são por isso essenciais, orientando o pedido de exames complementares. Os diários de dieta, adjuvantes da história clínica, são particularmente úteis nas situações crónicas como a urticária e o eczema^{2,3,10,17,18,22-24}. Numa abordagem que se pretende economicamente viável, a eficiência no diagnóstico definitivo será condicionada, seguramente, pela utilização correcta dos diversos métodos disponíveis. A informação colhida poderá indiciar uma alergia alimentar e o mecanismo imunológico, mediado ou não por IgE, provavelmente envolvido.

Nas alergias mediadas por IgE, os testes cutâneos e as determinações de IgE específica permitem detectar sensibilização, mas a sua relevância clínica só será objectivada após a realização de um teste de provocação oral. Nas intolerâncias alimentares este é o único método actualmente disponível que permite confirmar o seu diagnóstico.

O uso crescente de aditivos na indústria alimentar e farmacêutica tem dificultado o diagnóstico das reacções adversas ou de hipersensibilidade alimentar. O grande desafio é, actualmente, determinar em cada doente a substância a testar. Constituiu objectivo deste trabalho a avaliação do valor diagnóstico das provas de provocação, utilizando cápsulas de aditivos alimentares ou de níquel em doentes com suspeita, respectivamente, de intolerância alimentar de hipersensibilidade ao níquel.

was demonstrated by oral food challenge tests^{20-22,24-26}. A diet restricting foods with a high content of these contact allergens leads to the gradual disappearance of the eczema^{20,23-25}.

The diagnosis of adverse food reactions is made on the basis of the general methodology used in the study of hypersensitivity reactions. A detailed case history and physical examination are the first steps in the investigation and they are essential for the choice of complementary exams. Food diaries are particularly helpful in chronic conditions such as urticaria and eczema^{2,3,10,17,18,22-24}. From a cost effective perspective, an efficient definitive diagnosis will obviously depend on the correct use of the methods available. The information gathered can indicate if food allergy and whether an immunological mechanism (IgE-mediated or non-IgE-mediated) is probably involved.

Skin tests and specific IgE can detect sensitization in IgE-mediated allergies, but the clinical relevance will only be determined after an oral challenge test is performed. An oral challenge test with suspected food is the only method currently available which allows confirmation of diagnosis in food hypersensitivity.

The food and drug industry's increasing use of additives has made the diagnosis of food intolerance more difficult. With the wide diversity of products used, the greatest challenge is determining which additive should be tested in each patient.

The objective of this study was to evaluate the diagnostic value of the placebo-controlled oral challenges using food additives or nickel capsules, in patients with suspected food intolerance or nickel hypersensitivity.

METHODS

This prospective study included all patients with suspected food intolerance or systemic nickel derma-

MÉTODOS

Incluíram-se num estudo prospectivo doentes observados consecutivamente numa consulta de alergia alimentar, num período de 2 anos, com suspeita de intolerância alimentar ou de dermatite sistémica ao níquel. Constituíam critérios para suspeita de intolerância alimentar a existência de sintomas associados a múltiplos alimentos não relacionados, confeccionados frequentemente fora de casa ou de preparação industrial, e, também, por vezes simultaneamente a alimentos e medicamentos. O principal critério para suspeita de dermatite sistémica ao níquel caracterizava-se pela existência de lesões de eczema generalizadas em doentes com o diagnóstico de dermatite de contacto que restringiam totalmente o contacto com este metal. Após exclusão de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por IgE e revisão dos diários de dieta, os doentes foram submetidos, durante seis semanas, a dieta restritiva em aditivos alimentares ou alimentos com alto teor em níquel. Estes doentes apresentavam, predominantemente, manifestações cutâneas recorrentes de urticária e/ou angioedema ou eczema, com uma evolução relativamente longa, tendo já realizado testes cutâneos por *prick* (Leti[®]) e *prick-prick* aos alimentos suspeitos. Nalguns casos foram também efectuadas determinações de IgE sérica específica (Unicap[®], Phadia), com resultados persistentemente negativos, indicadores de ausência de sensibilização mediada por IgE. A orientação, quanto à dieta restritiva a seguir, foi determinada após análise exaustiva dos diários dos doentes, em que, para além da eliminação de alimentos contendo aditivos¹²⁻¹⁴, se recomendou a exclusão de alimentos em que estas substâncias podem ocorrer de forma espontânea (Quadros 1 e 2). A suspeita quanto à provável implicação de determinado aditivo foi inferida através da análise dos diários de dieta, valorizando-se a ocorrência repetida das manifestações clínicas com a ingestão de produtos alimentares contendo estes aditivos. Os doentes foram também instruídos a consultar, sistematicamente, os rótulos de todos os produtos consumidos, tendo em vista a correcta evicção do aditivo ou aditivos suspeitos. Os do-

entes observados em um departamento de alergia alimentar ambulatório durante um período de 2 anos. Os critérios para suspeita de intolerância alimentar foram a presença de sintomas com múltiplos alimentos não relacionados, frequentemente não preparados em casa ou comprados prontos para consumo, e, por vezes, simultaneamente a alimentos e medicamentos. O principal critério para suspeita de dermatite sistémica ao níquel foi a existência de lesões de eczema generalizadas em doentes com diagnóstico de dermatite de contacto que restringiam totalmente o contacto com este metal. Após exclusão de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por IgE e revisão dos diários de dieta, os doentes foram submetidos, durante seis semanas, a dieta restritiva em aditivos alimentares ou alimentos com alto teor em níquel. Estes doentes apresentavam, predominantemente, manifestações cutâneas recorrentes de urticária e/ou angioedema ou eczema, com uma evolução relativamente longa, tendo já realizado testes cutâneos por *prick* (Leti[®]) e *prick-prick* aos alimentos suspeitos. Nalguns casos foram também efectuadas determinações de IgE sérica específica (Unicap[®], Phadia), com resultados persistentemente negativos, indicadores de ausência de sensibilização mediada por IgE. A orientação, quanto à dieta restritiva a seguir, foi determinada após análise exaustiva dos diários dos doentes, em que, para além da eliminação de alimentos contendo aditivos¹²⁻¹⁴, se recomendou a exclusão de alimentos em que estas substâncias podem ocorrer de forma espontânea (Quadros 1 e 2). As suspeitas quanto à provável implicação de determinado aditivo foram inferidas através da análise dos diários de dieta, valorizando-se a ocorrência repetida das manifestações clínicas com a ingestão de produtos alimentares contendo estes aditivos. Os doentes foram também instruídos a consultar, sistematicamente, os rótulos de todos os produtos consumidos, tendo em vista a correcta evicção do aditivo ou aditivos suspeitos. Os do-

entes observados em um departamento de alergia alimentar ambulatório durante um período de 2 anos. Os critérios para suspeita de intolerância alimentar foram a presença de sintomas com múltiplos alimentos não relacionados, frequentemente não preparados em casa ou comprados prontos para consumo, e, por vezes, simultaneamente a alimentos e medicamentos. O principal critério para suspeita de dermatite sistémica ao níquel foi a existência de lesões de eczema generalizadas em doentes com diagnóstico de dermatite de contacto que restringiam totalmente o contacto com este metal. Após exclusão de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por IgE e revisão dos diários de dieta, os doentes foram submetidos, durante seis semanas, a dieta restritiva em aditivos alimentares ou alimentos com alto teor em níquel. Estes doentes apresentavam, predominantemente, manifestações cutâneas recorrentes de urticária e/ou angioedema ou eczema, com uma evolução relativamente longa, tendo já realizado testes cutâneos por *prick* (Leti[®]) e *prick-prick* aos alimentos suspeitos. Nalguns casos foram também efectuadas determinações de IgE sérica específica (Unicap[®], Phadia), com resultados persistentemente negativos, indicadores de ausência de sensibilização mediada por IgE. A orientação, quanto à dieta restritiva a seguir, foi determinada após análise exaustiva dos diários dos doentes, em que, para além da eliminação de alimentos contendo aditivos¹²⁻¹⁴, se recomendou a exclusão de alimentos em que estas substâncias podem ocorrer de forma espontânea (Quadros 1 e 2). As suspeitas quanto à provável implicação de determinado aditivo foram inferidas através da análise dos diários de dieta, valorizando-se a ocorrência repetida das manifestações clínicas com a ingestão de produtos alimentares contendo estes aditivos. Os doentes foram também instruídos a consultar, sistematicamente, os rótulos de todos os produtos consumidos, tendo em vista a correcta evicção do aditivo ou aditivos suspeitos. Os do-

Quadro I. Aditivos mais frequentemente utilizados pela indústria alimentar relacionados com reacções de intolerância

Função		Aditivo	Código europeu	Origem
Corantes (E100-E181)		Tartrazina	E102	Síntese
		Ácido carmínico	E120	Insecto
		Eritrosina	E127	Síntese
		Carbonato de cálcio	E170	Mineral
		Taninos	E181	Mineral
Conservantes (E200-E297)	Benzoatos (E210-E219)	Benzoato de sódio (parabeno)	E211	Síntese
	Sulfitos (E220-E228)	Dióxido de enxofre	E220	Síntese
		Sulfito de sódio	E221	Síntese
		Bissulfito de sódio	E222	Síntese
		Metabissulfito de sódio	E223	Síntese
		Metabissulfito de potássio	E224	Síntese
		Sulfito de potássio	E225	Síntese
		Sulfito de cálcio	E226	Síntese
		Bissulfito de cálcio	E227	Síntese
Bissulfito de potássio	E228	Síntese		
Intensificador de sabor	Glutamato monossódico	E621	Síntese	

Table 1. Most common additives used in the food industry related to intolerance reactions

Use		Additive	European code	Origin
Colourant (E100-E181)		Tartrazine	E102	Synthetic
		Cochineal	E120	Insect
		Erythrosine	E127	Synthetic
		Calcium carbonate	E170	Mineral
		Tannic acid	E181	Mineral
Preservative (E200-E297)	Benzoates (E210-E219)	Sodium benzoate (paraben)	E211	Synthetic
	Sulphites (E220-E228)	Sulphur dioxide	E220	Synthetic
		Sodium sulphite	E221	Synthetic
		Sodium hydrogen sulphite	E222	Synthetic
		Sodium metabisulphite	E223	Synthetic
		Potassium metabisulphite	E224	Synthetic
		Potassium sulphite	E225	Synthetic
		Calcium sulphite	E226	Synthetic
		Calcium hydrogen sulphite	E227	Synthetic
Potassium hydrogen sulphite	E228	Synthetic		
Flavour enhancer	Monosodium glutamate	E621	Synthetic	

entes com suspeita de dermatite sistémica ao níquel efectuaram uma dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel (Quadro 3). Durante o período de estudo procedeu-se ao registo das reacções adversas e medicamentos consumidos. Nos doentes com lesões de eczema efectuaram-se testes epicutâneos (Bateria Standard Europeia, Chemotichique diagnostics®).

med consent was obtained and they underwent in-patient placebo-controlled, single-blind oral challenge tests with food additive capsules (Aditest Bial Aristegui® Bilbao, Spain and Lofarma® Milan, Italy) or nickel sulphate capsules (Lofarma® Milan, Italy). Short-acting anti-histamines were allowed during the restrictive diets, but only if symptoms developed. All patients

Quadro 2. Alimentos que podem conter sulfitos e benzoatos como aditivos ou ocorrendo de forma espontânea

Alimentos que podem conter sulfitos adicionados como aditivos ou ocorrendo de forma espontânea
<p>Carnes Principalmente produtos de charcutaria. Carnes picadas, hambúrgueres, linguiças e salsichas.</p> <p>Frutos e derivados Uvas frescas. Frutos secos e passas de fruta. Conservas. Doces de fruta. Goiabada, marmelada.</p> <p>Bebidas Vinhos, cerveja, bebidas fermentadas, sumos de fruta congelados, enlatados ou engarrafados. Chá. Bebidas que contenham açúcar ou xarope de milho.</p> <p>Leguminosas Soja, lentilhas, ervilhas, feijões, grão-de-bico. Proteínas de soja incluindo tofu.</p> <p>Cereais e derivados Pão de milho, pães que contenham condicionador de massa. <i>Waffles</i>. Massas, macarrão, misturas de arroz, maizena, macarrão de espinafre.</p> <p>Produtos lácteos Queijos (requeijão)</p> <p>Peixes Bacalhau seco; peixes congelados</p> <p>Crustáceos Estes aditivos podem ser utilizados na conservação (prevenção da melanose) de lagosta, camarão, caranguejo, ostras, mexilhão. Enlatados de moluscos e crustáceos.</p> <p>Condimentos <i>Horseradish</i>. Mostarda, pepinos em conserva, azeitonas. Vinagre de vinho.</p> <p>Açúcares Mascavado, açúcar branco</p> <p>Sobremesas Gelados, geleias, gelatinas, recheios de fruta, <i>glacés</i>.</p> <p>Diversos Vegetais enlatados (inclusive batatas) e conservados (inclusive couve-flor)</p>
Alimentos que podem conter benzoatos adicionados como aditivos ou ocorrendo de forma espontânea
<p>Frutos Morango, mirtilo, framboesa, amora, groselha, ameixas, cerejas, banana</p> <p>Aromas e condimentos Anis, canela, cravo-da-índia</p>

Table 2. Foods containing sulphites and benzoates as additives or in which these substances occur naturally

<i>Foods containing sulphites as additives or in which sulphites occur naturally</i>
<p>Meat Mainly smoked meat products. Minced meat, beef burgers, smoked sausages, sausages.</p> <p>Fruit and fruit derivatives Grapes, nuts, raisins. Preserves, jams, guava paste, marmelade.</p> <p>Drinks Wine, beer, fermented drinks, frozen, canned or bottled fruit juice. Tea. Drinks containing sugar or corn syrup.</p> <p>Pulses Soya, lentils, peas, beans, chickpeas. Soya proteins including tofu.</p> <p>Cereals and cereal derivatives Corn bread, bread containing dough improver, waffles, pasta, macaroni, rice mix, maize flour, spinach macaroni.</p> <p>Dairy Cheese (cottage cheese)</p> <p>Fish Dried cod, frozen fish</p> <p>Shellfish Sulphites can be used in the conserving process (for melanosis prevention) of lobster, shrimp, crab, oyster, mussel. Tinned molluscs or crustaceans.</p> <p>Condiments Horseradish sauce, mustard, pickles, olives, wine vinegar.</p> <p>Sugar Muscovy sugar, white sugar.</p> <p>Desserts Iced cream, jelly, gelatin, fruit filling, glacés.</p> <p>Sundries Canned vegetables (including potatoes) and preserves (including cauliflower)</p>
<i>Foods containing benzoates as additives or in which benzoates occur naturally</i>
<p>Fruit Strawberry, blueberry, raspberry, mulberry, redcurrant, plum, cherry, banana</p> <p>Aromas and condiments Aniseed, cinnamon, cloves</p>

Dos 27 doentes incluídos inicialmente, 19 (17 do sexo feminino) beneficiaram da dieta, pelo que foram submetidos, após consentimento informado e em regime de internamento, a provas de provocação oral (PPO), em ocultação simples, controladas por placebo, utilizando cápsulas de aditivos alimentares (Aditest Bial Aristegui® Bilbao, Spain e Lofarma® Milano, Italy) ou de níquel (Lofarma® Milano, Italy). A toma de anti-histamínicos de curta duração de acção foi permiti-

were asymptomatic on the morning of the oral challenge tests and they had not taken anti-histamines within the previous 48 hours. The tests with additives were performed under spirometrical control and the additives were selected according to analysis of the food diaries. The additives tested were sodium metabisulphite, soya, sodium benzoate, lactose and wheat starch. Doses were progressively increased for each

Quadro 3. Alimentos a evitar e conselhos gerais aos doentes com dermatite sistémica ao níquel

Alimentos com alto teor em níquel
<p>Frutos Peras, cerejas, pêssegos, bananas</p> <p>Todos os frutos secos e passas de fruta</p> <p>Leguminosas Soja, amendoim, ervilhas, feijões, lentilhas</p> <p>Verduras/Hortícolas Espargo, salsa, cebola, alface, cogumelos, couves (particularmente chinesa, roxa, brócolos, couve-flor), rábano, espinafre, ruibarbo, tomate, batata</p> <p>Produtos lácteos Soro lácteo, queijos, margarina</p> <p>Peixes Arenque, solha, raia, tamboril</p> <p>Crustáceos Lagosta, camarão, caranguejo, ostras, mexilhão</p> <p>Molhos para saladas Ketchup, vinagre, soja</p> <p>Bebidas Chá, cacau, sumos de fruta (sobretudo frutos ácidos)</p> <p>Outros alimentos Fermento em pó, todos os alimentos enlatados, vegetais conservados, vísceras</p> <p>Sobremesas Doces e cremes para barrar que contenham amendoim, chocolate, amêndoa e massa-pão</p>
Conselhos gerais para evitar a ingestão de níquel
<p>Ingerir moderadamente todos os cereais</p> <p>Não ingerir alimentos cozinhados em utensílios de níquel</p> <p>Não utilizar a primeira água retirada da torneira de manhã</p>

da no decurso da dieta restritiva, mas apenas em caso de ocorrência de sintomas. Na manhã da realização das PPO os doentes encontravam-se assintomáticos e sem terem tomado anti-histamínicos nas 48 horas anteriores. As PPO com aditivos foram efectuadas sob controlo espirométrico, sendo os aditivos seleccionados em função da análise dos registos nos diários de dieta. Os aditivos testados foram metabissulfito de sódio, soja, benzoato de sódio, lactose e amido de trigo. Efectuou-se, para cada uma das substâncias, uma progressão de doses, de acordo com o protocolo preconizado pelo respectivo laboratório, respeitando um inter-

substance, according to the respective laboratory's protocol, using a minimum 2-hours interval between doses and administering only 2 capsules per day. The tests ended when a positive reaction was obtained or the maximum dose of each additive was reached. Patients remained under hospital supervision for at least 12 hours. Positive clinical criteria were cutaneous manifestations of urticaria and/or angioedema or eczema. Positive spirometry criteria were a fall greater than or equal to 20% of the basal forced expiratory volume in the first second.

Table 3. Foods to avoid and general advice for nickel systemic contact dermatitis patients

<i>Foods with a high nickel content</i>
<p>Fruit <i>Pear, cherry, peach, banana</i></p> <p>All nuts and currants</p> <p>Pulses <i>Soya, peanut, peas, beans, lentils</i></p> <p>Greens <i>Asparagus, parsley, onion, lettuce, mushroom, cabbage (particularly chinese white cabbage, green sprouting broccoli, cauliflower), horseradish, spinach, rhubarb, tomato, potatoes</i></p> <p>Dairy <i>Whey, cheese, margarine</i></p> <p>Fish <i>Herring, plaice, skate, monkfish</i></p> <p>Shellfish <i>Lobster, shrimp, crab, oyster, mussel</i></p> <p>Salad dressings <i>Tomato sauce, vinegar, soya</i></p> <p>Beverages <i>Tea, cocoa, fruit juice (particularly citrus fruit)</i></p> <p>Other foodstuffs <i>Baking powder, all canned food, preserved vegetables, viscera</i></p> <p>Desserts <i>Desserts and spreads containing peanut, chocolate, almond and marzipan</i></p>
<i>How to avoid nickel intake</i>
<p>Consume cereals in moderation</p> <p>Do not eat food cooked in nickel utensils</p> <p>Let the tap water run a little before using it first thing in the morning</p>

valo mínimo de 2 horas entre doses e administrando em cada dia apenas 2 cápsulas. A PPO terminava em caso de positividade ou quando se atingia a dose máxima para cada aditivo, permanecendo os doentes em vigilância hospitalar pelos menos durante 12 horas. Foram considerados como critérios clínicos de positividade a ocorrência de manifestações cutâneas de urticária e/ou angioedema ou eczema. Relativamente aos parâmetros espirométricos, consideraram-se como critérios de positividade uma queda superior ou igual a 20% dos valores basais do volume expiratório máximo no primeiro segundo.

RESULTS

Over the 2-year study period, 27 consecutive patients with suspected food additive or nickel hypersensitivity were identified in a food allergy outpatient department. Analysis of the patients' food diaries raised suspicions as to the possible implication of additives or nickel-rich foods and so the patients began a 6-week restrictive diet with 3 patients eliminating nickel-rich foods and 24 patients eliminating additives. Clinical improvement was observed in 19 (17 females) of the 27

RESULTADOS

Ao longo dos 2 anos a que se refere o estudo foram identificados, consecutivamente, na consulta de alergia alimentar, 27 doentes em que se suspeitou de intolerância a aditivos ou de hipersensibilidade ao níquel. Após análise dos diários de dieta surgiram suspeitas mais concretas quanto à eventual implicação de aditivos específicos ou de alimentos com alto teor em níquel. Os doentes iniciaram, então, um período de 6 semanas de dieta restritiva, sendo que 3 restringiram alimentos com alto teor em níquel e 24 restringiram aditivos alimentares. Do total de 27 doentes que cumpriram dieta, 19 (17 do sexo feminino) apresentaram melhoria clínica significativa, até desaparecimento total das queixas, sem recurso a medicação.

No Quadro 4 registam-se os dados demográficos da população estudada, os antecedentes atópicos e de hipersensibilidade a fármacos, assim como os respectivos desencadeantes, manifestações clínicas e substâncias testadas. Esta população era constituída por doentes predominantemente do sexo feminino. As manifestações de urticária e/ou angioedema, com carácter recorrente, após ingestão de aditivos alimentares, foram referidas por 15 doentes, 6 dos quais relatando também sintomas com medicamentos. Em 3 doentes observaram-se lesões generalizadas de eczema que foram gradualmente desaparecendo com a dieta restritiva em níquel.

Em 5 doentes registaram-se testes epicutâneos positivos (Quadro 5). As doentes 6, 7, 8 e 15 encontravam-se sensibilizadas ao sulfato de níquel e dicromato de potássio e a doente 9 a mistura de fragrâncias, timerosal e resina de butilfenol formaldeído.

No Quadro 6 apresentam-se os resultados das 25 PPO efectuadas nos 19 doentes estudados. Obtiveram-se 14 PPO positivas em 13 doentes, 5 das quais ao metabissulfito de sódio, 3 ao benzoato de sódio, 3 ao sulfato de níquel, 1 à lactose, 1 à soja e 1 ao amido de trigo. Na doente 2 verificou-se intolerância a benzoato de sódio e lactose. As reacções positivas foram maioritariamente de urticária e angioedema, reproduzindo as manifestações clínicas nos doentes 1, 2, 4, 9 a 14 e 18, não se observando alterações significativas dos parâmetros espirométricos.

patients on the restrictive diet with a complete remission of complaints and without any drug use.

Table 4 lists the study population's demographic data, history of allergy or drug hypersensitivity, triggers, clinical manifestations and substances tested. The study population was predominantly female. Fifteen patients complained of recurrent urticaria and/or angioedema after intake of food additives and 6 of these also cited drug-related symptoms. Three had widespread eczema lesions, which gradually decreased with the nickel restrictive diet.

Positive patch test reactions were found in 5 patients (Table 5). Patients 6, 7, 8 and 15 were sensitized to nickel sulphate and potassium dichromate and patient 9 to fragrance mixture, thimerosal and butylphenol formaldehyde resin.

Table 6 shows the results of the 25 oral challenge tests performed in the 19 patients. There were 14 positive results in 13 patients: 5 to sodium metabisulphite; 3 to sodium benzoate; 3 to nickel sulphate; 1 to lactose; 1 to soya and 1 to wheat starch. Patient 2 had a positive oral challenge to sodium benzoate and to lactose. The main positive reactions were urticaria and angioedema, duplicating the clinical manifestations in patients 1, 2, 4, 9 to 14 and 18. Spirometry results were unchanged.

Contact dermatitis to nickel and widespread eczema lesions observed in 3 patients (6, 7 and 8) gradually disappeared with the nickel restrictive diet but the oral challenge tests caused the eczema lesions to reappear, particularly in the areas prone to sweat. Interestingly, these areas were those in which the systemic contact dermatitis to nickel lesions had regularly previously appeared (Table 4 and Figure 1). Patient 9 experienced recurrent facial exanthema and oropharyngeal pruritus with ingestion of processed foods and exposure to some perfumes. The patient also described peri-oral eczema lesions with certain toothpastes and moderate genital angioedema after applying topical gynecological drugs (Table 4). The oral challenge with sodium benzoate was positive in this patient, as well as in patients 2

Quadro 4. Dados demográficos, antecedentes atópicos e de hipersensibilidade a fármacos da população estudada. Desencadeantes, manifestações clínicas e resultados das provas de provocação oral (PPO) para as diversas substâncias testadas.

Doentes	Idade	Sexo	Desencadeantes	Manifestações clínicas	Antecedentes de hipersensibilidade alérgica	Antecedentes de hipersensibilidade a fármacos (PPO +)	Produto testado (+) PPO positiva; (-) PPO negativa
D1	30	F	Mariscos, enlatados, congelados	Urticária e angioedema	Não	Não	E223 (-) Soja (+)
D2	42	F	Alimentos processados, produtos lácteos medicamentos	Angioedema e cefaleias Queixas dispépticas	Não	Sim, ácido acetilsalicílico	E211 (+) Lactose (+)
D3	67	F	Produtos lácteos, medicamentos	Dispneia Queixas dispépticas	Não		Lactose (-)
D4	54	F	Vinhos, cereais, enlatados, frutos secos	Angioedema	Não	Não	E223 (+)
D5	50	M	logurtes, sumos de frutos, crustáceos, charcutaria	Urticária e angioedema	Não	Sim, ácido acetilsalicílico, nimesulida, celecoxibe	E223 (-)
D6	32	F	Sementes e frutos secos, enlatados, tamboril, solha	Eczema nas áreas de sudação	Dermatite de contacto	Não	Sulfato de níquel (+)
D7	22	F	Mariscos, frutos secos	Eczema nas áreas de sudação	Dermatite de contacto Eczema atópico Sensibilização a ácaros	Não	Sulfato de níquel (+)
D8	30	F	Mariscos, frutos secos, cereais, tomate, vinagre, <i>ketchup</i>	Eczema nas áreas de sudação	Dermatite de contacto	Não	Sulfato de níquel (+)
D9	53	F	Alimentos processados perfumes. Pastas dentífricas, tópicos ginecológicos.	Exantema da face, prurido orofaríngeo. Eczema perioral e angioedema genital	Dermatite de contacto	Não	E223 (-) E211 (+)
D10	36	F	Alimentos processados, <i>ketchup</i> , charcutaria, medicamentos	Urticária e angioedema	Asma intermitente Sensibilização a ácaros	Sim, diclofenac	E223 (-) E211 (+)
D11	40	F	Alimentos processados, cereais, medicamentos	Urticária	Não	Sim, ácido acetilsalicílico, nimesulida	Soja (-) Amido de trigo (+)
D12	45	F	Alimentos processados, enlatados, sumos de frutos, vinho branco, mariscos, frutos secos, peixe congelado, fermentos	Urticária e angioedema	Não	Não	E223 (+)
D13	39	F	Alimentos processados, vinhos	Urticária e asma	Não	Não	E223 (+)
D14	49	F	Charcutaria, mariscos, vinhos, bebidas gaseificadas	Urticária	Não	Sim, cefatrizina	E223 (+)
D15	45	F	Alimentos processados, medicamentos	Urticária, angioedema	Dermatite de contacto	Não	E223 (-)
D16	55	F	Alimentos processados, mariscos, enlatados, sumos de frutos, medicamentos	Urticária e dispneia após toma de medicamentos	Não	Não	E223 (-) E211 (-)
D17	20	M	Alimentos processados	Urticária e angioedema	Não	Não	E223 (-)
D18	46	F	Vinhos, sumos de frutos, bebidas gaseificadas	Urticária	Não	Sim, ácido acetilsalicílico	E223 (+)
D19	17	F	Alimentos processados, vinhos, sumos de frutos	Urticária	Não	Não	E223 (-)

D – doente; **F** – sexo feminino, **M** – sexo masculino. **E211** – benzoato de sódio; **E223** – metabissulfito de sódio

Table 4. Demographic data, history of allergy and/or drug hypersensitivity in the study population. Triggers, clinical manifestations and oral challenge test results to the various substances tested

Patient	Age	Gender	Triggers	Clinical manifestations	Underlying allergic hypersensitivity	Underlying drug hypersensitivity (+ oral challenge test)	Substance tested (+) Test positive; (-) Test negative
P1	30	F	Shellfish, tinned food, frozen food	Urticaria and angioedema	No	No	E223 (-) Soya (+)
P2	42	F	Processed foods, dairy, drugs	Angioedema and headaches Stomach upsets	No	Yes, acetylsalicylic acid	E211 (+) Lactose (+)
P3	67	F	Dairy, drugs	Dyspnea Stomach upsets	No	No	Lactose (-)
P4	54	F	Wine, cereals, tinned food, nuts	Angioedema	No	No	E223 (+)
P5	50	M	Yoghurt, fruit juice, crustaceans, smoked meat products	Urticaria and angioedema	No	Yes, acetylsalicylic acid, nimesulide, celecoxib	E223 (-)
P6	32	F	Seeds and nuts, tinned food, monkfish, plaice	Eczema in sweat areas	Contact dermatitis	No	Nickel sulphate (+)
P7	22	F	Shellfish, nuts	Eczema in sweat areas	Contact dermatitis, Atopic eczema, House-dust-mite hypersensitivity	No	Nickel sulphate (+)
P8	30	F	Shellfish, nuts, cereals, tomato, vinegar, tomato sauce	Eczema in sweat areas	Contact dermatitis	No	Nickel sulphate (+)
P9	53	F	Processed foods, perfume. Toothpaste, topically applied gynecological drugs	Facial flushing, oropharyngeal itch. Peri-oral eczema and genital angioedema	Contact dermatitis	No	E223 (-) E211 (+)
P10	36	F	Processed foods, tomato sauce, smoked meat products, drugs	Urticaria and angioedema	Intermittent asthma House-dust-mite hypersensitivity	Yes, diclofenac	E223 (-) E211 (+)
P11	40	F	Processed foods, cereals, drugs	Urticaria	No	Yes, acetylsalicylic acid, nimesulide	Soya (-) Wheat starch (+)
P12	45	F	Processed foods, tinned foods, fruit juice, white wine, shellfish, nuts, frozen fish, yeast	Urticaria and angioedema	No	No	E223 (+)
P13	39	F	Processed foods, wine	Urticaria and asthma	No	No	E223 (+)
P14	49	F	Smoked meat products, shellfish, wine, sparkling beverages	Urticaria	No	Yes, cefatrizine	E223 (+)
P15	45	F	Processed foods, drugs	Urticaria, angioedema	Contact dermatitis	No	E223 (-)
P16	55	F	Processed foods, shellfish, tinned food, fruit juice, drugs	Urticaria and dyspnea upon intake of drugs	No	No	E223 (-) E211 (-)
P17	20	M	Processed foods	Urticaria and angioedema	No	No	E223 (-)
P18	46	F	Wine, fruit juice, sparkling beverages	Urticaria	No	Yes, acetylsalicylic acid	E223 (+)
P19	17	F	Processed foods, wine, fruit juice	Urticaria	No	No	E223 (-)

P – patient; F – female; M – male; E211 – sodium benzoate; E223 – sodium metabisulphite

Quadro 5. Resultados dos testes epicutâneos realizados nas doentes com lesões de eczema

Doentes	Sexo	Idade	Testes epicutâneos. Série <i>Standard Europeia</i> . <i>Chemotechique diagnostics</i> ®
D6	F	32	Sulfato de níquel ++ Dicromato de potássio +
D7	F	22	Sulfato de níquel +++ Dicromato de potássio +
D8	F	30	Sulfato de níquel +++ Dicromato de potássio +
D9	F	53	Mistura de fragrâncias +++ Timerosal +++ Resina 4- tert- butilfenol formaldeído +++
D15	F	45	Sulfato de níquel ++ Dicromato de potássio +

D – doente; **F** – sexo feminino

Table 5. Eczema lesion patients' skin test results

Patient	Gender	Age	Skin tests, <i>Standard European series</i> . <i>Chemotechique diagnostics</i> ®
P6	F	32	Nickel sulphate ++ Potassium dichromate +
P7	F	22	Nickel sulphate +++ Potassium dichromate +
P8	F	30	Nickel sulphate +++ Potassium dichromate +
P9	F	53	Fragrance mix +++ Thimerosal +++ Paratertiary butylphenol formaldehyde resin +++
P15	F	45	Nickel sulphate ++ Potassium dichromate +

P – patients; **F** – female

Nas 3 doentes (6, 7 e 8) com dermatite de contacto ao níquel e com lesões de eczema generalizadas, em que se verificou o seu desaparecimento gradual com dieta restritiva em alimentos ricos neste metal, a PPO conduziu ao reaparecimento de lesões eczematosas, predominando em áreas de sudação. Curiosamente, estas áreas correspondiam aos locais em que as lesões de contacto ao níquel

and 10, who also had food and drug related symptoms.

Patient 11 had recurrent urticaria with processed foods, especially cereals, and had stopped eating all processed foods. She was already being followed in our department for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) related urticaria and oral challenge tests had already re-

Quadro 6. Resultados das provas de provocação oral (PPO)

Produto testado	N.º doentes testados	PPO positivas	Progressão de doses	Doses correspondentes para PPO positivas (n.º de doentes)	Tempo decorrido entre a ingestão e o aparecimento de sintomas
Metabissulfito de sódio	13	5	placebo→5mg→10mg→25mg→50mg	25mg (3) 50mg (2)	D4→8 h, D12→1 h; D14→3 h D13→3 h; D18→6 h
Benzoato de sódio	4	3 *	placebo→50mg→200mg	50mg (1) 200mg (2)	D2→15 min D9→1 h; D10→8 h
Sulfato de níquel	3	3	placebo→10mg→20mg	10mg (2) 20mg (1)	D7→6 h; D8→5 h D6→12 h
Soja	2	1	placebo→25mg→50mg→200mg	200 mg (1)	D1→4 h
Lactose	2	1 *	placebo→25mg→50mg→75mg→100mg	25mg (1)	D2→30 min
Amido de trigo	1	1	placebo→50mg→200mg	50mg (1)	D11→6 h

D – doente; **h** – horas; **min** – minutos; * intolerância simultânea a benzoato de sódio e lactose na mesma doente

Table 6. Oral challenge test results

Product tested	No. patients tested	Positive oral challenge tests	Dose progression	Doses correspondent to positive oral challenge tests (no. of patients)	Time between intake and onset of symptoms
Sodium metabisulphite	13	5	placebo→5mg→10mg→25mg→50mg	25 mg (3) 50 mg (2)	P4→8 h, P12→1 h; P14→3 h P13→3 h; P18→6 h
Sodium benzoate	4	3 *	placebo→50mg→200mg	50mg (1) 200mg (2)	P2→15 min P9→1 h; P10→8 h
Nickel sulphate	3	3	placebo→10mg→20mg	10mg (2) 20mg (1)	P7→6 h; P8→5 h P6→12 h
Soya	2	1	placebo→25mg→50mg→200mg	200 mg (1)	P1→4 h
Lactose	2	1 *	placebo→25mg→50mg→75mg→100mg	25mg (1)	P2→30 min
Wheat starch	1	1	placebo→50mg→200mg	50mg (1)	P11→6 h

P – patient; **h** – hours; **min** – minutes; * simultaneous sodium benzoate and lactose intolerance in the same patient

ocorriam com mais frequência no passado (Quadro 4 e Figura 1).

A doente 9 referia exantema da face e prurido orofaríngeo, de carácter recorrente, com a ingestão de alimentos processados e a exposição a alguns perfumes. Descrevia, ainda, lesões de eczema perioral quando utilizava determinadas

vealed hypersensitivity to acetylsalicylic acid and nimesulide. The worsening of symptoms, with daily urticarial episodes, coincided with a change to a new contraceptive pill, which used wheat starch as an excipient and therefore raising the possibility of intolerance. The oral challenge test to wheat starch was positive (Tables 4 and 6) and avoidance

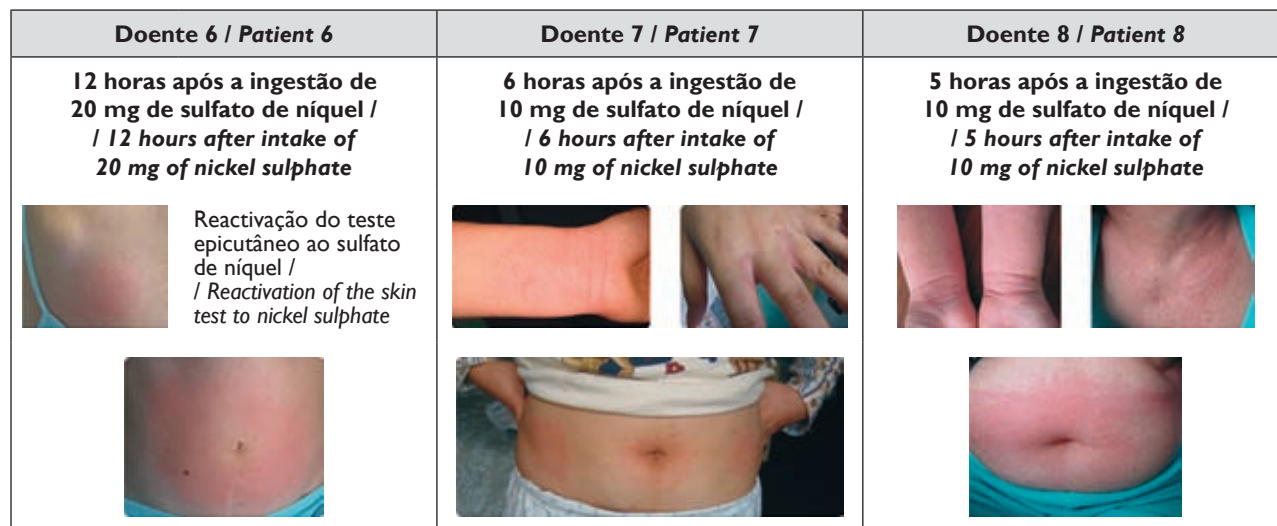


Figura 1. Reactivação de lesões de eczema nas doentes submetidas a PPO com sulfato de níquel
Figure 1. Reactivation of the eczema lesions of the patients who had an oral challenge test to nickel sulphate

pastas dentífricas e discreto angioedema genital com aplicação de tópicos ginecológicos (Quadro 4). A PPO com benzoato de sódio revelou-se positiva, como nas doentes 2 e 10, com sintomatologia relacionada com alimentos e medicamentos.

A doente 11 apresentava queixas de urticária recorrente que relacionava com a ingestão de alimentos processados, particularmente cereais, tendo abandonado totalmente o seu consumo. Esta doente encontrava-se já em estudo, no nosso serviço, devido a urticária relacionada com a toma de anti-inflamatórios não esteróides, tendo as PPO efectuadas revelado hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e à nimesulida. O agravamento das queixas, com episódios de urticária diários, coincidindo com a mudança para um novo fármaco anticonceptivo contendo como excipiente amido de trigo, levantou a possibilidade de estarmos perante uma situação de intolerância. A PPO com amido de trigo revelou-se positiva (Quadros 4 e 6), tendo-se observado uma evolução clínica favorável com a restrição de alimentos e medicamentos contendo este aditivo.

As PPO permitiram o diagnóstico de dermatite de contacto sistémica, induzida pela ingestão de níquel em 3 doentes e de intolerância alimentar em 10. A confirmação

of this additive in foods and drugs led to a favorable clinical outcome.

Oral challenge tests established the diagnosis of systemic contact dermatitis to nickel in three patients and food intolerance in ten. This confirmation led to the avoidance of the specific trigger additive in the food intolerance cases and of high nickel content foods in patients with systemic contact dermatitis to this metal. A favorable outcome was observed with adherence to the restrictive diets and avoidance measures.

Despite the clinical suspicion of hypersensitivity in patients 3, 5, 15, 16, 17 and 19, the oral challenge tests performed were negative. These patients maintained a very restrictive diet, avoiding processed foods and meals not prepared at home and they kept a food diary to try to identify any possible involvement of less common additives.

DISCUSSION

While there are many informative case studies of adverse reactions to additives, there are very few mul-

do diagnóstico, através da prova de provocação oral, conduziu à evicção mais específica dos aditivos envolvidos nos casos de intolerância alimentar, assim como à de alimentos com alto teor em níquel nos doentes com dermatite sistémica a este metal. Nestes casos observou-se uma evolução clínica muito favorável, com o cumprimento diferenciado das diversas dietas e medidas de restrição.

Nos doentes 3, 5, 15, 16, 17 e 19, apesar da suspeição clínica, as PPO realizadas no período em que decorreu o estudo foram negativas. Estes doentes mantiveram uma dieta muito mais restritiva, evitando amplamente alimentos processados e refeições fora de casa e continuando os registos dos diários de dieta, na tentativa de identificar a eventual implicação de outros aditivos menos comuns.

DISCUSSÃO

Embora se encontrem relatados casos clínicos elucidativos da ocorrência de reacções adversas a aditivos, escasseiam estudos clínicos multicêntricos que avaliem o papel da ingestão de aditivos nas manifestações de intolerância alimentar. No seguimento de doentes com manifestações cutâneas crónicas deparamo-nos, frequentemente, com situações de agravamento relacionadas com a ingestão de refeições fora de casa ou constituídas por alimentos altamente processados pela indústria alimentar. A análise cuidadosa dos diários alimentares fornece importantes indícios quanto aos possíveis aditivos implicados. A melhoria clínica com o seguimento de uma dieta restritiva em aditivos, personalizada em cada caso em função dos registos nos diários de dieta, levanta a possibilidade de estes aditivos funcionarem como factores desencadeantes e não apenas como adjuvantes na ocorrência das manifestações de intolerância. Acresce que, por vezes, também a utilização de medicamentos poderá estar implicada. A extrema importância de uma análise exaustiva dos diários de dieta justifica o trabalho de paciência e perseverança do médico e do doente na análise e registo meticuloso de todos os produtos ingeridos e das manifestações clínicas. O espe-

ticentre clinical trials that evaluate the role of additives in food intolerance. In patients with chronic cutaneous manifestations, we frequently come across flare-ups related to intake of meals prepared outside the home or consisting of highly processed foods. Careful scrutiny of patients' food diaries supplies important clues to the likely trigger additives. Adherence to an additive restrictive diet tailored to the patient's case according to his/her food diary leads to a favorable clinical outcome, making it likely that these additives are the triggers and not just underlying factors in the onset of intolerance episodes. Additionally, drugs may also be implicated. A thorough study of the food diaries is of vital importance, justifying the physician and patient's patience and perseverance in the careful analysis and the meticulous recording of all the products ingested and the clinical manifestations. The specialist takes on the role of a detective in this analysis, gathering facts and distinguishing objective manifestations from subjective symptoms. This provides information as to which additive(s) will be selected for the oral challenge test. Some patients will have to be tested with more than one additive. The wide variety of additives currently available and their widespread use in the food industry makes the diagnosis difficult in food intolerance cases.

Our study was entirely clinical and we investigated the diagnostic value of food challenge tests, using food additive capsules in patients with suspected food intolerance. The abundant use of sulphites in the food industry and the large number of foods in which these substances occur naturally, frequently raises the suspicion that sulphites play a part in intolerance reactions¹⁴. Sodium metabisulphite was the most tested additive in our population.

Diverse clinical manifestations of reactions to sulphites have been described in the literature, including bronchospasm, contact dermatitis or anaphylaxis^{14,27-32}, with urticaria and angioedema the most frequently cited^{10,12,14,16-18,32-34}. The occurrence of acute bronchospasm after sulphite intake has been seen in asthmatics³⁵⁻³⁷ and there

cialista terá, nesta análise, o verdadeiro papel de um detetive, recolhendo factos e discernindo entre as manifestações objectivas e os sintomas subjectivos. Toda esta metodologia orientará a escolha do aditivo ou aditivos, para a prova de provocação oral. Como se compreende, nalguns doentes haverá necessidade de testar mais do que um aditivo. A grande diversidade de aditivos disponíveis actualmente e a sua utilização em larga escala, pela indústria alimentar, tem complicado o diagnóstico destas situações de intolerância.

Neste estudo, de carácter exclusivamente clínico, investigámos o valor diagnóstico das provas de provocação, utilizando cápsulas de aditivos alimentares em doentes com suspeita de intolerância alimentar. A larga utilização de sulfitos pela indústria alimentar e a existência de numerosos alimentos em que estas substâncias podem ocorrer de forma espontânea levam, frequentemente, a suspeita quanto ao seu possível envolvimento em reacções de intolerância¹⁴. O metabissulfito de sódio foi o aditivo mais testado na nossa população.

Têm sido descritas manifestações clínicas diversas nas reacções a sulfitos, como broncospasmo, dermatite de contacto ou mesmo situações de anafilaxia^{14,27-32}. A urticária e o angioedema são situações que encontramos referidas com relativa frequência^{10,12,14,16-18,32-34}. A ocorrência de broncospasmo agudo após ingestão de sulfitos tem sido relatada em doentes asmáticos³⁵⁻³⁷. O risco de reacções graves de broncoconstrição ou mesmo choque anafilático parece ser mais elevado em doentes com asma corticodependente^{14,38-41}. A possibilidade de uma reacção fatal a sulfitos é real, admitindo-se que algumas destas situações poderão ser subdiagnosticadas pela sua ocorrência num contexto clínico de doença grave¹⁴. Na população estudada, as manifestações clínicas observadas, após PPO com metabissulfito de sódio, foram exclusivamente cutâneas, não se registando alterações nos parâmetros espirométricos. Salientamos a ausência de antecedentes de asma persistente em todos os doentes.

O benzoato de sódio é um conservante com propriedades antimicrobianas largamente utilizado pela indústria alimentar. Encontramos relatados diversos casos de reacções adversas a benzoatos, sobretudo manifestações cutâ-

seems to be a greater likelihood of severe bronchoconstriction or even anaphylactic shock in corticodependent asthma patients^{14,38-41}. There is a real possibility of a fatal reaction to sulphites, and some cases may even be underdiagnosed since they develop within the clinical context of severe disease¹⁴. In our study population, the clinical manifestations seen after oral challenge tests with sodium metabisulphite were only cutaneous. Spirometry results were unchanged. We emphasize that there was no history of persistent asthma in our patients.

Sodium benzoate is a preserving agent with antimicrobial properties used throughout the food industry. We found several cases of adverse reactions to benzoates, mainly cutaneous reactions of urticaria or angioedema^{14,42}. The use of these compounds in drugs and cosmetics has been frequently linked to contact dermatitis¹⁴. The onset of symptoms associated with foods, drugs and cosmetics raises the possibility of benzoate involvement. Oral challenge tests with sodium benzoate were positive in 3 of the 4 patients tested.

Despite the food additives used in patients 1, 2 and 11 positive oral challenge tests having their origin in allergenic sources (soya, lactose and wheat starch, respectively), we could not demonstrate the existence of an IgE-mediated hypersensitivity mechanism.

It is easier to diagnose systemic contact dermatitis to nickel than cases of intolerance. There is a high index of suspicion in patients with a prior history of contact dermatitis to nickel with persistent lesions even after total avoidance of nickel^{19,22}, as was the case in patients 6, 7 and 8. The complete regression of the lesions after a 6-week restrictive diet of foods with high nickel content aided the diagnosis of systemic dermatitis to nickel in these patients^{22,23,25}. Oral challenge tests with nickel sulphate showed a cause/effect relationship between nickel intake and the onset of dermatitis lesions.

There is a lack of epidemiological data on adverse reactions to additives, but the suggested prevalence is 0.01-2%^{43,44}. Although rare, this situation may be under-

neas de urticária ou angioedema^{14,42}. A utilização destes compostos em medicamentos e produtos de cosmética foi mais frequentemente associada a dermatite de contacto¹⁴. A ocorrência de sintomatologia concomitante a produtos alimentares, medicamentos e cosméticos, alerta para a probabilidade do envolvimento de benzoatos. A PPO com benzoato de sódio foi positiva em 3 das 4 doentes testadas.

Apesar dos aditivos alimentares utilizados nas provas de provocação das doentes I, 2 e II, com resultados positivos, terem origem em fontes alergénicas, respectivamente soja, lactose e amido de trigo, não nos foi possível demonstrar a existência de um mecanismo de hipersensibilidade mediado pela IgE.

A dermatite sistémica ao sulfato de níquel é uma situação mais fácil de diagnosticar relativamente às situações de intolerância. Existe um elevado índice de suspeição em doentes com história anterior de dermatite de contacto ao níquel, com lesões que persistem, mesmo após a total evicção do contacto com este metal, como sucedia nas doentes 6 a 8^{19,22}. A regressão completa das lesões, ao fim de seis semanas, cumprindo dieta restritiva em alimentos com alto teor em níquel, apoiou o diagnóstico de dermatite sistémica ao níquel nestas doentes^{22,23,25}. A PPO com sulfato de níquel demonstrou uma relação de causa/efeito entre a ingestão de níquel e o aparecimento de lesões de dermatite.

Escasseiam dados epidemiológicos relativos à ocorrência de reacções adversas a aditivos. Contudo, alguns estudos apontam para prevalências de 0,01-2%^{43,44}. Embora raras, estas situações poderão estar subdiagnosticadas pelo baixo índice de suspeição. Num estudo de revisão publicado recentemente, Wilson *et al.* preconizam a investigação de uma eventual reacção adversa a aditivos nos doentes que referem sintomas associados a múltiplos alimentos não relacionados, simultaneamente a alimentos e medicamentos, a alimentos confeccionados fora de casa ou de preparação industrial⁴⁵. Defendem a necessidade de critérios clínicos rigorosos que permitam o estabelecimento de uma relação inequívoca de causa e efeito. Propõem uma metodologia de estudo concordante com aquela que uti-

-diagnosed since there is a low index of suspicion in these cases. In a recently published review, Wilson *et al.* recommended investigating possible adverse reactions to additives in patients with symptoms associated with multiple non-related foods, both foods and drugs, meals eaten out and processed foods⁴⁵. This study advocates rigorous clinical criteria that allow for an unequivocal cause and effect relationship. They propose a study methodology similar to ours: complete resolution of the clinical condition under study with a restrictive diet, a relapse with return to normal diet and, finally, positive oral challenge test in an asymptomatic patient after a restrictive diet.

We find the current information in this area scarce. There is a lack of controlled multicentre studies using standardized methodology that would allow for evaluation of the role additive intake plays in food intolerance, particularly in patients with cutaneous manifestations.

CONCLUSIONS

In our exclusively clinical study, we felt oral challenge tests useful in identifying a cause/effect relationship between the substance administered and the onset of clinical manifestations. The challenges established the diagnosis of systemic contact dermatitis to nickel, brought on by nickel intake in 3 patients, and the diagnosis of food intolerance in 10. While our method of choice may be questioned since double-blind challenge tests are currently considered the gold standard, we feel our study was beneficial for the majority of patients; patients in whom the tests yielded a positive result can now follow less restrictive diets, with an overall improvement in their quality of life. Pinpointing the trigger additives signifies that the patients must routinely read the labels of the foods and drugs they will consume, in order to adequately avoid the substance in question.

lizámos, considerando: o desaparecimento total e persistente da condição clínica sob investigação, após início de dieta de eliminação; a recaída com o retorno à dieta habitual; e, finalmente, a prova de provocação positiva em doente assintomático seguindo dieta de eliminação.

Os conhecimentos actuais nesta área deixam-nos insatisfeitos, sendo necessários estudos multicêntricos controlados, utilizando metodologias estandardizadas, que permitam avaliar, de uma forma global, o papel da ingestão de aditivos na ocorrência de manifestações de intolerância alimentar, particularmente em doentes com manifestações cutâneas.

CONCLUSÕES

No presente estudo, de carácter exclusivamente clínico, consideramos que as PPO foram úteis na identificação de uma relação de causa/efeito entre a substância administrada e a ocorrência de manifestações clínicas. As PPO permitiram o diagnóstico de dermatite de contacto sistémica, induzida pela ingestão de níquel em 3 doentes e de intolerância alimentar em 10 doentes. Apesar do tipo de metodologia escolhida poder ser discutido por se considerar, actualmente, como ideal a prova de provocação em dupla ocultação, consideramos que este estudo foi benéfico para a maioria dos doentes. De facto, os doentes com resultados positivos nas PPO puderam seguir dietas menos restritivas, com melhoria global da sua qualidade de vida. A identificação dos aditivos implicados representou, para o doente, um reforço da necessidade de consultar, sistematicamente, os rótulos das embalagens dos alimentos e dos medicamentos a consumir, tendo em vista uma evicção mais adequada.

Contacto / Correspondence to:
Isabel Carrapatoso
e-mail: icarrapatoso@netcabo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
- Pascual CY, Crespo JF, Perez PG, Esteban MM. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 (Suppl 1):S75-8.
- Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:261-6.
- Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-30.
- Schäfer T, Böhrer E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001;56:1172-9.
- Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1146-50.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(Suppl 2): S470-5.
- Ring J, Brockow K, Behrendt H. Adverse reactions to foods. *J Chromatogr Biomed Sci Appl* 2001; 756: 3-10.
- Chehade M. IgE and non-IgE mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:264-8.
- Moneret-Vautrin DA. [Allergic and pseudo-allergic reactions to foods in chronic urticaria]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130(Suppl 1):S35-42.
- Weber RW. Food additives and allergy. *Ann Allergy* 1993;70:183-9.
- Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse reactions to food and drug additives. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons ER, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. - II. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2003:1645-63.
- Asero R. Food additives intolerance: does it present as perennial rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:25-9.
- Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:132-4.
- Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent, and not idiopathic. *Exp Dermatol* 1998;7:139-42.
- Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.
- Christensen O, Moller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975;1:136-41.

20. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 1978;98:197-201.
21. Christensen OB, Beckstead JH, Daniels TE, Maibach HI. Pathogenesis of orally induced flare-up reactions at old patch sites in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 1985;65:298-304.
22. Veien NK, Menne T. Nickel contact allergy and nickel-restricted diet. *Semin Dermatol* 1990;9:197-205.
23. Pacor ML, Cortina P, Biasi D. Diet manipulations and nickel sulphate-induced contact dermatitis evaluated in 24 cases. *Recenti Prog Med* 1992;83:643-5.
24. Veien NK. Ingested food in systemic allergic contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1997; 15:547-55.
25. Carrapatoso I, Loureiro G, Loureiro C, Faria E, Todo-Bom A, Chieira C. Dermatite endógena induzida pela ingestão de níquel. A propósito de dois casos clínicos. *Rev Port Imunoalergologia* 2004;12: 261-270.
26. Ravasqueira A, Costa AC, Palma-Carlos G, Pereira-Barbosa M. Dermatite de contacto sistémica. A propósito de um caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15: 259-65.
27. Mathison DA, Stevenson DD, Simon RA. Precipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites, and other drugs and chemicals. *Chest* 1985;87 (Suppl 1):S50-4.
28. Epstein E. Sodium bisulfite. *Contact Dermatitis Newsletter* 1970;7:115.
29. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976;37:180-2.
30. Riggs BS, Harchelroad FP Jr, Poole C. Allergic reaction to sulfiting agents. *Ann Emerg Med* 1986;15:77-9.
31. Schwartz HJ. Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:487-9.
32. Sokol WN, Hydick IB. Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy* 1990;65:233-8.
33. Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez JF, Estrada-Rodriguez JL, Martinez-Alzamora F, Lopez-Serrano C, Ojeda-Casas JA. Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy* 1993; 71:230-2.
34. Wuthrich B, Kagi MK, Hafner J. Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology* 1993;187:290-2.
35. Kochen J. Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics* 1973;52:145 [letter].
36. Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977;7:407-15.
37. Freedman BJ. Sulphur dioxide in foods and beverages: its use as a preservative and its effect on asthma. *Br J Dis Chest* 1980;74:128-34.
38. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:26-32.
39. Baker GJ, Collett P, Allen DH. Bronchospasm induced by metabisulfite-containing foods and drugs. *Med J Aust* 1981;2:614-7.
40. Buckley CE, Saltzman HA, Sieker HO. The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:144, [abstract].
41. Bush RK, Taylor SL, Holden K, et al. The prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics. *Am J Med* 1986;81:816-20.
42. Jacobsen DW. Adverse reactions to benzoates and parabens. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (Eds.). *Food allergy-adverse reactions to foods and food additives*. Boston: Blackwell Scientific 1991.
43. Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21:241-7.
44. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:123-9.
45. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:499-507.