

# Dermatitis alérgica por contacto a Lyrál®

## Allergic contact dermatitis to Lyrál®

Juan Pedro Russo<sup>1</sup>, Alicia Beatríz Cannavó<sup>2</sup>, Andrea Nardelli<sup>3</sup>

### RESUMEN

La alergia de contacto a fragancias constituye un problema clínico importante. Su frecuencia se estima de 1 a 2% en la población general y alrededor del 8% en los pacientes con eccema de contacto. La sensibilización a fragancias se encuentra entre las causas más comunes de dermatitis alérgica por contacto, después del níquel y de los conservantes. Han surgido nuevas sustancias de detección con el fin de aumentar la capacidad de diagnóstico de alergia a los perfumes.

Desde el año 2005, una novedosa mezcla de fragancia compuesta por seis sustancias se ha comercializado para su introducción en la batería estándar de alérgenos. El alérgeno más frecuente en esta mezcla es el Carboxaldehído hidroxilo iso-hexylcyclohexene (HICC) (Lyrál®).

Se comunican cuatro pacientes con reacción positiva a Lyrál® que han sido relevantes en relación al cuadro clínico.

Este estudio ilustra que la alergia de contacto a fragancias es común en los pacientes que sufren de dermatitis de contacto. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 100-105*)

### Palabras clave:

*dermatitis por contacto, fragancias, Lyrál®, carboxaldehído hidroxilo iso-hexylcyclohexene.*

### ABSTRACT

Fragrance contact allergy constitutes a significant clinical problem. Frequency of contact allergy to perfumes is estimated to be 1%-2% in general population, and roughly 8% in contact eczema patients. This makes contact sensitization to fragrances among the most common cause of allergic contact dermatitis, next to nickel and preservative agents. New screening substances have emerged from multi-center studies in order to increase the ability to diagnose fragrance allergy.

As a result of this, since 2005, a mixture of 6 additional fragrance materials has been commercialized for introduction into the baseline series, named fragrance mix II. Hydroxyl-iso-hexylcyclohexene carboxaldehyde (Lyrál®) is the most common allergen in the mix.

Four patients with Lyrál® positive reactions were reported in this study which was relevant for the clinical features observed on them.

This study illustrates that fragrance contact allergy is common in patients suffering from contact dermatitis. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (2): 100-105*)

### Keywords:

*contact dermatitis, fragrances, Lyrál®, Hydroxyl-iso-hexylcyclohexene carboxaldehyde*

Fecha de recepción: 6/2/2014 | Fecha de aprobación: 20/3/2014

<sup>1</sup> Médico de Planta. Servicio de Dermatología, Hospital San Martín de La Plata

<sup>2</sup> Médica Asesora del Servicio de Dermatología. Hospital Municipal "Profesor Dr. Bernardo Houssay". Vicente López.

<sup>3</sup> Médica Asesora. Servicio de Dermatología, Unidad de Alergia de Contacto, Hospital Universitario San Rafael, Universidad Católica de Leuven, Bélgica.

Correspondencia: Juan Pedro Russo: Calle 10 N° 1121 (CP 1900), juanpedrorusso@gmail.com

## Introducción

Las fragancias son sustancias odoríferas de cualquier naturaleza y composición, que como elemento fundamental o añadido proporcionan olor agradable a un producto. Los perfumes se forman de complejas mezclas de estos componentes básicos. Existen más de 5000 esencias usadas en la actualidad, algunas naturales y otras sintéticas, siendo algunas de ellas responsables de dermatitis alérgicas por contacto.

La utilización de aromas no se limita únicamente a cosméticos y perfumes; existen muchos productos que llevan estas sustancias como medicamentos tópicos, alimentos, productos industriales y de limpieza, etc.<sup>1</sup>

En los últimos años algunas fragancias sintéticas como Lyrál® se utilizaron con mayor frecuencia en la industria cosmética provocando un aumento progresivo en la sensibilización de nuestros pacientes.

En el año 2008, esta sustancia se incluyó en la batería de alérgenos estándar europea y desde el año 2012 en el Grupo de investigación en dermatitis por contacto Ibero Latinoamericano. Hasta ese momento sólo se testeaba con la batería específica de fragancias.

Uno de los mayores desafíos en la Dermatología es demostrar la relevancia clínica de la sensibilización a un alérgeno a través de una testificación de alérgenos con parches epicutáneos, al igual que la presencia de esta sustancia en un producto sospechoso. Un problema que se nos plantea en ciertas ocasiones es la falta de rotulación de ciertos ingredientes de perfumes y cosméticos; la fragancia Lyrál® suele ser uno de ellos.

Por otro lado la sensibilización concomitante a otros alérgenos de cosméticos como pueden ser otras fragancias, conservantes, vehículos, protectores solares, tinturas, resinas, entre otros, dificultan muchas veces la terapéutica en nuestros pacientes.

Para el manejo de la dermatitis por contacto a fragancias y cosméticos es importante conocer la Prueba de Uso o ROAT (repeated open application test). Esta se realiza colocando un producto de contacto sospechoso dos veces al día y durante dos semanas en antebrazos o pliegues retro auriculares en pacientes con intolerancia a estos productos. En caso de presentar una reacción de contacto sobre la zona aplicada se considera positiva.

La prueba del parche, prueba epicutánea o "patch test" se realiza con alérgenos sobre un vehículo adecuado (vaselina, agua, alcohol) y a una baja concentración preestablecida para no generar nuevas sensibilizaciones. Estos hap-

tenos se colocan a nivel superior de espalda a través de parches especiales durante 48 horas, realizando una primera lectura al mismo tiempo y luego una segunda lectura a las 96 horas. En caso de tener reacciones positivas (+: placa eritematosa; ++: aparición de vesículas y/o pústulas; +++: bullosa) debemos correlacionarlas con el cuadro clínico actual o pasado. En caso que el agente causal reactivo esté ligado a la enfermedad actual se lo considera de relevancia actual. Si está relacionada a cuadros anteriores es de relevancia pasada (ejemplo: su trabajo anterior fue albañil, presentó eccema de manos y tiene sensibilización en la prueba a dicromato potásico presente en cemento).

Una sensibilización que no presenta relación actual o pasada es de relevancia desconocida.

### Serie de Casos:

Todos los casos fueron testificados con las baterías de alérgenos estándar, de fragancias y de cosméticos del laboratorio español Marti Tor® y con parches epicutáneos Finn chambers®.

**Caso 1:** Paciente masculino de 42 años de edad, preparador físico, que consultó por lesiones pruriginosas en región de la barba, cuello y en ambas axilas de 1 año de evolución. No presentaba antecedentes de atopía.

Refirió intolerancia a ciertos desodorantes y a espuma de afeitar.

Se examinó al paciente objetivando lesiones eccematosas en ambas axilas, cara y cuello. (Foto 1)

Se realizó testificación de alérgenos con parches epicutáneos observando una sensibilización a Lyrál® de relevancia actual y posterior presencia de dicho alérgeno en su desodorante el cuál posteriormente fue reemplazado por otro con buena evolución. (Foto 2)

**Caso 2:** Paciente masculino de 23 años de edad, estudiante, que consulta por prurito axilar, con antecedentes de hiperhidrosis e intolerancia a varios antitranspirantes de 4 años de evolución. No presentaba antecedentes de atopía.

Se observó al examen físico leve eritema en ambas axilas.

Se realizó prueba del parche con sensibilización de relevancia actual a Lyrál®.

Se indicó cambio de desodorante que no contenga esta fragancia con excelente evolución. (Foto 3)

**Caso 3:** Paciente de sexo femenino y 34 años de edad, contadora, que consultó por presentar desde hace un año,



**FOTO 1:** Dermatitis de contacto axilar producido por desodorante.



**FOTO 2:** Sensibilización a Lyral® con relevancia actual del cuadro clínico en paciente 1. Parte de su tratamiento fue evitar el contacto con esta fragancia.



**FOTO 3:** Reacción positiva a Lyral® observado entre los ingredientes del anti-transpirante del paciente 2.

múltiples episodios de reacciones pruriginosas en cara debido al uso de cosméticos. No presentaba antecedentes de atopía.

Al examen clínico se evidenció leve eritema en mejilla derecha.

El patch test determinó sensibilización a Lyral® con relevancia actual y presencia confirmada en dos de sus cosméticos. (Foto 4)

Además presentaba otras sensibilizaciones a alérgenos presentes en cosméticos por lo tanto debió suspenderlos y realizar el Test de Uso (ROAT).

A pesar de tratamiento con corticoides tópicos de mediana potencia, antihistamínicos orales y sustitución de cosméticos la paciente presentó varias recaídas con mala evolución.

**Caso 4:** Paciente de sexo femenino y 34 años de edad, docente, con antecedentes personales de atopía. Consultó por presentar brotes de lesiones pruriginosas en cara y ambas manos de dos años de evolución que según ella mejoraba en períodos no laborales.

Refirió intolerancia a ciertas fragancias de productos de limpieza utilizados en su ámbito laboral. Se solicitó hojas de seguridad de los productos posiblemente implicados en una dermatitis por contacto ocupacional los cuales no fueron entregados. Al examen físico se observó lesiones de eccema subagudo a nivel de mejillas, mentón y cara palmar de manos. (Foto 5)

Se indica prueba del parche con sensibilización a bálsamo del Perú, mezcla de fragancias I, hidroxicitronella y Lyral® todas ellas de relevancia desconocida debido a que no pudo determinarse la presencia de los mismos en los productos sospechosos, aunque al ser evitados la paciente tuvo una notable mejoría. (Foto 6).

## Comentario

Lyral® es una fragancia sintética cuyo nombre químico es hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, y un alérgeno en progresiva frecuencia en pacientes sensibilizados en los últimos años.<sup>2</sup>

Se estima una prevalencia del 1,5 a 3% en pruebas epicutáneas reactivas en Europa, siendo relevantes con la clínica de dermatitis por contacto solo la mitad de ellas.<sup>3,4</sup> La prevalencia en Estados Unidos de 0,4% estaría ligada a una menor concentración de Lyral® en los desodorantes axilares con respecto a la Unión Europea.<sup>5</sup>

Su aroma es suave y floral, parecido al lirio de amplio uso en perfumes, productos de higiene personal, de limpieza hogareña e industrial.

En el grupo de cosméticos podemos encontrar esta fragancia en perfumes finos y colonias, desodorantes, maquillajes, champús, jabones líquidos y de tocador, protectores solares, productos capilares, para el cuidado de la piel, para el afeitado, para higiene íntima, para masajes, limpiadores de cutis, pastas dentales, etc.

La concentración permitida en productos es de hasta 1,5% y la sensibilización depende del tipo de vehículo, el área expuesta, si el producto es lavable o no y si está en oclusión. Los desodorantes axilares son considerados oclusivos por lo tanto los pacientes pueden sensibilizarse y desarrollar eccema por contacto alérgico con concentraciones mucho más bajas que las admitidas. La prueba del uso en la cara extensora de antebrazos, aplicando productos dos veces por día durante dos semana en pacientes sensibilizados a Lyrál®, tiene una sensibilidad del 89%.<sup>6</sup>

La prueba del parche debe realizarse con Lyrál® a una concentración de 5% en vaselina para detectar posibles sensibilizaciones a esta fragancia, siendo bajo a esta concentración el número de reacciones irritativas y dudosas.<sup>7</sup>

En 1977 Larsen crea la primera mezcla de fragancias con una sensibilidad del 80% de las sensibilizaciones a perfumes.<sup>8</sup> Durante años se observó que muchos pacientes sensibilizados a Lyrál® presentaban reacciones incluso a esta primer mezcla de fragancias. Esto radica en la estructura química similar que tiene el Lyrál® a la hidroxicitronella.



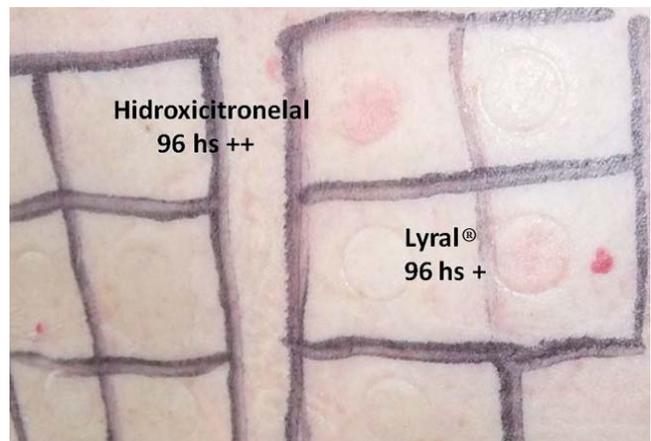
**FOTO 4:** Múltiples sensibilizaciones en paciente con eccema por contacto alérgico a cosméticos y fragancias.



**FOTO 5:** Paciente con dermatitis por contacto ocupacional que mejora al evitar exposición a productos de limpieza que contienen fragancias.

**TABLA 1. Composición de las dos mezclas de fragancias incluidas en la batería estándar de alérgenos.**

Mezcla de fragancias I. (Larsen 1977)	Mezcla de fragancias II. (Frosch 2005)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eugenol 1% vas.</li> <li>• Isoeugenol 1% vas.</li> <li>• Aldehído cinámico 1% vas.</li> <li>• Alcohol cinámico 1% vas.</li> <li>• Aldehído amilcinámico 1% vas.</li> <li>• Geraniol 1% vas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyrál® 2,5% vas.</li> <li>• Citronelol 0,5% vas.</li> <li>• Citral 1% vas.</li> <li>• Cumarina 2,5% vas.</li> <li>• Farnesol 2,5% vas.</li> <li>• Aldehído hexilcinámico 5% vas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicitronella 1% vas.</li> <li>• Musgo de encina absoluto u "Oak moss" 1% vas.</li> </ul>	



**FOTO 6:** Pruebas epicutáneas positivas a Lyrál® e hidroxicitronella. Ambas fragancias suelen tener sensibilización cruzada por poseer estructura química similar.

**TABLA 2. Batería estándar de alérgenos para testificaciones por contacto uniforme para países iberoamericano.**

Alérgenos	Concentración %	Vehículo
1. Dicromato potásico	0,5	Vaselina
2. Para Fenilendiamina	1	Vaselina
3. Mezcla de tiuram	1	Vaselina
4. Sulfato de neomicina	20	Vaselina
5. Clorhidrato de cobalto	1	Vaselina
6. Benzocaína	5	Vaselina
7. Sulfato de níquel	5	Vaselina
8. Clíoquinol	5	Vaselina
9. Colofonia	20	Vaselina
10. Mezcla de parabenos	16	Vaselina
11. Gomas negras (IPPD)	0,1	Vaselina
12. Alcoholes de la lana (lanolina)	30	Vaselina
13. Mezcla de mercapto	2	Vaselina
14. Resina epoxy	1	Vaselina
15. Bálsamo del Perú	25	Vaselina
16. Resina para terbutil fenol formaldehído	1	Vaselina
17. Mercaptobenzotiazol	2	Vaselina
18. Formaldehído	1	Vaselina
19. Mezcla de fragancias I	8	Vaselina
20. Mezcla de lactonas sesquiterpénicas	0,1	Vaselina
21. Quaternium 15	1	Vaselina
22. Primin	0,01	Vaselina
23. Kathon CG	0,01	Agua
24. Budesonide	0,01	Vaselina
25. Tixocortol pivalato	0,1	Vaselina
26. Euxyl K 400	0,5	Vaselina
27. Mezcla de fragancias II	14	Vaselina
28. Lyrál®	5	Vaselina
29. Nitrato de miconazol	1	Vaselina
30. Resina de toluensulfonamida formaldehído	10	Vaselina
31. Cocamidopropilbetaína	1	Agua
32. Germal II	2	Vaselina
33. Propyl galato	0,5	Vaselina
34. Octyl galato	0,35	Vaselina
35. Clorato de paladio	2	Vaselina
36. Tiomerosal	0,1	Vaselina
37. Azul disperso 106	1	Vaselina
38. Mezcla de tiureas	1	Vaselina
39. Bacitracina	5	Vaselina
40. Metil isotiaszolinona	0,02	Agua

En el año 2005, Frosch y colaboradores introduce una nueva mezcla de fragancias que incluye Lyrál®. Ambas mezclas forman parte de la Batería de alérgenos estándar. (Tabla 1)

Lyrál® es la sustancia con mayor prevalencia de sensibilización de la segunda mezcla de fragancias. Sin embargo existe un grupo pequeño de pacientes sensibilizados a Lyrál® que no presentan reacción positiva a la mezcla de fragan-

cias II y esto es debido a que la concentración de esta fragancia en esta mezcla se encuentra a la mitad de su concentración (2,5 %). Es por eso que es necesario siempre testear ambos reactivos por separado en todo paciente con eccema por contacto.<sup>9</sup>

En el año 2008 la Sociedad Europea de Dermatitis por Contacto (ESCD) recomienda la inclusión de la mezcla de fragancias II y Lyrál® en la Batería de alérgenos Estándar Europea.<sup>10</sup>

En junio de 2012 se crea la batería Estándar Ibero-latinoamericana con los 40 alérgenos más frecuentes responsables de la mayoría de las dermatitis alérgicas por contacto. En ella se incluye a la mezcla de fragancias II y a Lyrál®. (Tabla 2)

Aunque existen normas de regularización en la manufacturación y venta de cosméticos y fragancias en nuestro país, no siempre se cumple estrictamente con la rotulación de todas las fragancias en los productos que las contienen, colocando en la mayoría de los casos en el etiquetado la palabra “fragancias” sin evidenciar su total composición química. Eso dificulta a los usuarios de cosméticos y perfumes que están sensibilizados a determinadas fragancias como Lyrál®, entre otras a detectar si un cosmético posee o no estas sustancias.

En EE.UU. existen 26 fragancias con potencial de sensibilización que desde el año 2005 deben estar rotuladas en las etiquetas de cosméticos y detergentes como información al consumidor. Los valores para el etiquetado obligatorio se establecen para la concentración mayor a 10 ppm en productos no removibles y 100 ppm en lavables.<sup>11</sup>

En un estudio realizado por el Grupo de Investigación del Hospital Universitario de Leuven, Bélgica, liderado por la Profesora An Goossens se observó que en 806 cosméticos relacionados con 486 pacientes sensibilizados a fragancias, solo se confirmó la presencia de éstas en tan solo 301 cosméticos a través de su etiquetado. El Lyrál® fue la segunda fragancia, luego del limonel, en el grupo con presencia confirmada en sus cosméticos y la primera en el grupo con presencia no confirmada en el etiquetado de los productos utilizados de pacientes sensibilizados.<sup>12</sup>

Los dermatólogos deberíamos tener mayor consideración en pacientes con alta sospecha de dermatitis alérgica por contacto a fragancias y derivarlos a centros de investigación en donde puedan realizarse testificaciones de alérge-

nos con parches epicutáneos y determinar así sus sensibilizaciones.

En pacientes donde se demuestre una sensibilización a fragancias deben evitarse los mismos y realizar la prueba del uso o ROAT previo al consumo de un cosmético.

## Bibliografía

1. Guimaraens Juanena D., Conde-Salazar Gómez L. Dermatitis por cosméticos y perfumes, en *Dermatitis por Contacto. Gimenez Camarasa JM.* 1999: Cap. 15: 187-197.
2. Matthew J. Zirwas, Mark Bechtel. Allergic contact dermatitis to a perfume containing lyrál. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 8: 97.
3. Geier J., Brasch J., Schnuch A., Lessmann H. et al. Lyrál® has been included in the patch test standard series in Germany. *Contact Dermatitis* 2002; 46:295-297.
4. Braendstrup P., Johansen JD. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexenecarboxaldehyde (Lyrál®) is still a frequent allergen. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 187-188.
5. Hendriks SA., Bousema MT., van Ginkel C J. Allergic contact dermatitis from the fragrance ingredient Lyrál® in underarm deodorant. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 119.
6. Johansen JD., Frosch PJ., Svedman C., Andersen KE. et al. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde known as Lyrál®: quantitative aspects and risk assessment of an important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2003, 48: 310-316.
7. Heras F., Díaz-Recuero J.L., Cabello M.J., Conde-Salazar L. Sensibilización al Lyrál®. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97: 374-378.
8. Larsen WG. Perfume dermatitis: a study of 20 patients. *Arch Dermatol.* 1977, 113: 623-626.
9. Frosch P J., Rastogi S C., Pirker C., Brinkmeier T. et al. Patch testing with a new fragrance mix – reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2005: 52: 216-225.
10. Bruze M., Andersen KE., Goossens A. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál®) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis* 2008: 58: 129-133.
11. Johansen JD., Lepoittevin JP. Fragrances, en *Contact Dermatitis.* Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP. V Edition. 2011. *Capítulo 33.* 607-627.
12. Nardelli A., Drieghe J., Claes L., Goossens A. et al. Fragrance allergens in ‘specific’ cosmetic products. *Contact Dermatitis*, 2011. 64, 212-219.