



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Dermatitis de contacto por dimetilfumarato

J.F. Silvestre^{a,*}, P. Mercader^b y A.M. Giménez-Arnau^c

^aSección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bSección de Dermatología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^cServicio de Dermatología, Hospital del Mar (IMAS), Barcelona, España

Recibido el 9 de junio de 2009; aceptado el 20 de noviembre de 2009
Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Dimetilfumarato;
Dermatitis de
contacto;
Urticaria de contacto;
Pruebas epicutáneas;
Calzado;
Sofá

KEYWORDS

Dimethylfumarate;
Contact dermatitis;
Contact urticaria;
Patch test;
Shoe;
Sofa

Resumen

El dimetilfumarato es un éster del ácido fumárico que se utiliza desde hace años para el tratamiento de la psoriasis; además se emplea como conservante en bolsitas antihumedad para garantizar el transporte de muebles y calzado. Su capacidad irritante en contacto con la piel y su alta capacidad sensibilizante han quedado demostradas recientemente tras haber sido implicado como agente causal en dos epidemias de eczema agudo grave: por un lado, la «dermatitis del sofá» en el norte de Europa, y por otro lado, una epidemia de dermatitis por calzado en España. El presente artículo pretende orientar a los dermatólogos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos al dimetilfumarato. Repasamos las manifestaciones clínicas, los resultados de las pruebas epicutáneas, las reacciones cruzadas existentes y las fuentes de exposición de dimetilfumarato que inducen estas dermatitis.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Contact dermatitis due to dimethyl fumarate

Abstract

Dimethyl fumarate is a fumaric acid ester. It been used for some years to treat psoriasis and also as a preservative in desiccant sachets in the transport of furniture and footwear. Its irritant properties and sensitizing potential in contact with the skin were recently highlighted when it was implicated as the causative agent in 2 epidemics of severe acute eczema: sofa dermatitis in northern Europe and shoe dermatitis in Spain. The present article aims to guide dermatologists in the diagnosis and management of patients allergic to dimethyl fumarate. We review the clinical manifestations, results of patch tests, possible cross-reactions, and sources of exposure to dimethyl fumarate responsible for these skin reactions.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silvestre_jfr@gva.es (J.F. Silvestre).

Introducción

El dimetilfumarato (DMF) se utiliza desde hace años para el tratamiento de la psoriasis^{1,2}. Sin embargo, es una sustancia poco conocida y apenas utilizada por los dermatólogos españoles. Recientemente se han descrito cientos de casos de dermatitis de contacto graves en el norte de Europa, las cuales habían sido provocadas por sofás y sillones importados de China, en las que se ha demostrado la implicación del DMF³⁻⁵. La comunicación de casos españoles de «dermatitis del sofá» ha sido escasa⁶. Sin embargo, desde el verano de 2008 hemos observado un aumento creciente de casos de dermatitis de contacto aguda grave por DMF presente en el calzado. Esto ha suscitado una gran alarma social y ha obligado al gobierno a tomar medidas restrictivas. El presente artículo pretende orientar a los dermatólogos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos al DMF.

Ácido fumárico y sus ésteres. Usos y aplicaciones

El ácido fumárico es una sustancia cristalina y blanca cuya fórmula química es $C_4H_4O_4$. Es uno de los dos isómeros de ácido dicarboxílico insaturado, el otro es el ácido maleico. El ácido fumárico es un compuesto endógeno intermedio en el ciclo del ácido cítrico utilizado por las células para producir energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). También es un producto del ciclo de la urea. La piel humana es capaz de producir ácido fumárico de forma natural tras la exposición solar^{1,2}. Está presente de forma ubicua en el reino vegetal, es un ácido de las frutas y se utiliza como aditivo alimentario gracias a su propiedad acidificante. Se considera que no es tóxico. Tanto el ácido fumárico como el ácido maleico se utilizan en la industria de plásticos, sobre todo en la producción de resinas de poliéster y como mordiente en tintes⁷.

Las sales y ésteres del ácido fumárico son los fumaratos. El DMF es el metil éster del ácido fumárico ($C_6H_8O_4$). Se ha demostrado que el DMF es efectivo como inhibidor del crecimiento de los mohos en el pan y, además, presenta actividad antibacteriana contra *Escherichia coli*^{8,9}. Por este motivo se utiliza como conservante en varios productos para evitar el crecimiento de mohos durante su transporte en barco. Además, los ésteres del ácido fumárico se utilizan para el tratamiento de la psoriasis. Su efecto antipsoriásico fue descubierto en 1959 por Schweckendiek¹⁰, un químico alemán que padecía psoriasis y formuló la hipótesis de que el déficit de ácido fumárico podría ser crucial en la patogenia de la enfermedad. El DMF es el éster más efectivo, y se utiliza solo o asociado a otro éster, el monoetilfumarato (MEF). En 1994 se registró una mezcla de ésteres del ácido fumárico como tratamiento oral de la psoriasis vulgar en Alemania y Holanda^{1,11}. Esta terapia se considera que es efectiva en el 50-70% de los casos, aunque se han descrito efectos secundarios graves tales como nefrotoxicidad y linfopenia.

Reacciones adversas cutáneas

Dada la eficacia oral de los ésteres del ácido fumárico como antipsoriásicos se intentó utilizarlos también de forma

tópica, pero se descartó debido a que tanto el DMF como el MEF producían reacciones eritematosas y pruriginosas en la zona de aplicación y, además, no controlaban la enfermedad². También se comunicó la aparición de erupciones maculopapulares pruriginosas en la cara y los brazos de los técnicos farmacéuticos encargados de encapsular estas sustancias para su uso oral¹². Además, los ésteres del ácido fumárico son capaces de provocar urticaria de contacto. White comunicó una urticaria de contacto por dietilfumarato (DEF) en una estudiante de farmacia y la interpretó como irritativa ya que la aplicación de esta sustancia en 20 controles sanos provocó un cuadro similar, aunque más leve¹³. Un estudio experimental posterior comprobó la aparición de una urticaria de contacto no inmunológica tras la aplicación de DEF tanto en cobayas como en voluntarios sanos¹⁴. En un estudio experimental se demostró que tanto el MEF como el DMF eran citotóxicos, podían provocar urticarias de contacto y, además, presentaban una capacidad de sensibilización moderada¹⁵. La capacidad irritante del DMF fue mayor y se atribuyó a que el DMF es más liposoluble y por tanto tiene una mayor permeabilidad celular. Probablemente la utilización de DMF por vía oral es mejor tolerada que su aplicación tópica porque el DMF sufre un importante metabolismo de primer paso y se convierte en monometilfumarato que, al parecer, es el metabolito activo¹.

En resumen, hasta la aparición de los brotes de dermatitis del sofá y del calzado por DMF las comunicaciones de reacciones cutáneas adversas en la práctica clínica habían sido escasas y anecdóticas. La mayoría de las conclusiones se obtuvo tras la realización de estudios experimentales.

Dermatitis del sofá

En octubre de 2006 los dermatólogos finlandeses comunicaron que habían atendido a varios pacientes que presentaban un eccema grave extenso. El cuadro clínico consistía en una dermatitis dolorosa que afectaba a la espalda, las nalgas y la región posterolateral de los muslos y los brazos. Precisaban tratamiento oral puesto que era refractario al tratamiento con corticoides tópicos y, en algunas ocasiones, precisaban hospitalización. Planteaba el diagnóstico diferencial con otras enfermedades cutáneas como reacciones por medicamentos o incluso linfomas cutáneos⁶. Posteriormente se comunicaron cientos de casos similares en el Reino Unido y pronto se relacionó con la adquisición de sofás y sillones de piel importados de China. Muchos pacientes referían haber comprado este tipo de mueble entre pocas semanas y varios meses antes. La erupción se iniciaba en las zonas de contacto con el sofá, aunque la mayoría se sentaba con ropa. Algunos mejoraban cuando abandonaban su casa durante las vacaciones³⁻⁶.

Los pacientes presentaron fuertes reacciones tras ser parcheados con muestras del tejido de los sillones. En un primer momento se pensó que podría tratarse de un eccema de contacto por acrilatos, ya que aproximadamente el 30% de los pacientes mostraba positividad para al menos un acrilato. Más tarde se encontraron hasta $470 \mu\text{g kg}^{-1}$ de DMF en los sillones y se obtuvieron resultados positivos tras la realización de pruebas epicutáneas con diluciones acuosas de DMF al 0,01% y 0,001%. Por tanto, se trataba de una

dermatitis de contacto alérgica (DCA) al DMF⁵. Previamente nunca se había descrito una DCA por este producto, aunque se habían comunicado casos de sensibilización al ácido fumárico en trabajadores de la industria de la polimerización de plásticos¹⁶. En China el DMF se utiliza en la industria del mueble durante la fase de acabado y embalaje. El DMF estaba presente en unas bolsitas antimoho colocadas en el interior de estos muebles con el fin de evitar la colonización por mohos durante su transporte en barco. Probablemente la temperatura corporal y la sudoración son capaces de facilitar la liberación de DMF y de esta forma aumentar la exposición e inducir la sensibilización⁵.

En España se han comunicado pocos casos de dermatitis del sofá, a pesar de que estos sillones también fueron comercializados en nuestro país⁶.

Dermatitis del calzado

En septiembre de 2008, la Dra. Giménez-Arnau comunicó a los dermatólogos que asistieron a la reunión del GEIDAC (Grupo Español para la Investigación de la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea) que había atendido un caso de eccema de contacto agudo en los pies con un parche positivo para una muestra de un calzado sospechoso, y que en un análisis químico mediante cromatografía de gas combinada con espectrometría de masas se había detectado la presencia de DMF. Durante los meses siguientes, los autores del presente artículo han recogido más de veinte casos de eccema de contacto por DMF¹⁷ y han comunicado a las autoridades sanitarias pertinentes la existencia de los mismos, lo cual ha tenido como consecuencia la puesta en marcha de una serie de medidas restrictivas en los artículos importados. La noticia fue dada por los medios de comunicación y ha creado una importante alarma social. Recientemente ha sido publicado un caso en Francia¹⁸.

El cuadro clínico que presentan los pacientes suele ser muy aparatoso y acuden por vía urgente. Consiste en un eccema agudo grave en ambos pies, con presencia de edema, vesículas y ampollas que deterioran gravemente la barrera cutánea y que dibuja perfectamente la forma del calzado implicado (fig. 1). Se acompaña de prurito, dolor o quemazón. En aquellos casos que vemos con un cuadro clínico más avanzado, el aspecto es el de una quemadura. No es infrecuente que el paciente aporte fotos caseras o fotocopias que muestran el aspecto inicial del cuadro clínico (fig. 2).

La mayoría de los pacientes lo relaciona con la adquisición de unos zapatos nuevos, y refiere que las molestias se iniciaron a las pocas horas o al día siguiente de estrenarlos. Algunos pacientes han presentado problemas con varios zapatos nuevos, e incluso algunos con zapatos ya usados pero que habían sido guardados en una caja de zapatos durante el periodo invernal. Aunque en nuestros primeros casos los zapatos habían sido adquiridos en mercados ambulantes y tiendas regentadas por personal de origen chino, después hemos tenido casos de zapatos comprados en zapaterías convencionales. Las marcas comerciales han sido múltiples, aunque ha habido marcas que han sido implicadas en varios casos. Hasta el momento todos nuestros pacientes adultos son mujeres.



Figura 1 Aspecto clínico en los pacientes adultos. Dermatitis de contacto aguda grave. Presencia de ampollas en el dorso de los dedos de ambos pies que afecta a toda la superficie cutánea en contacto con el calzado nuevo.



Figura 2 La mayoría de los pacientes acude a la consulta con el calzado sospechoso y con fotografías o fotocopias del cuadro clínico que padecieron.

El eccema es refractario al tratamiento si no se identifica la causa. Puede durar semanas a pesar de instaurar un tratamiento correcto y algunos pacientes refieren dolor cutáneo y sensibilidad ante el mínimo roce hasta meses después de la curación del eccema. Muchos de los pacientes quedarán sensibilizados a esta sustancia y estimamos que el periodo de sensibilización suele ser muy corto, muchas veces tras un único contacto.

Hemos tenido la ocasión de valorar a dos niños (una niña y un niño) de corta edad (9 y 17 meses, respectivamente) y el cuadro que presentaron fue distinto. Consistió en la aparición de eritema y edema muy marcados en ambos pies que dibujaba la forma de unos botines nuevos que habían estrenado unas horas antes. En ambos el cuadro se resolvió a

los pocos días sin descamación residual y los hemos interpretado como urticaria/angioedema de contacto (fig. 3).

La realización de pruebas epicutáneas es imprescindible, permite el diagnóstico y descarta otras posibles causas. La posibilidad de sensibilización activa con el DMF es desconocida, pero podría no ser desdeñable, por lo que deberíamos restringir su uso en niños a aquellos casos con una alta sospecha de DCA por DMF.

El DMF se puede conseguir en las farmacias de los hospitales. La concentración para realizar las pruebas epicutáneas no deben superar el 0,1% y puede diluirse en una solución acuosa o, si es posible, en vaselina. La concentración adecuada oscila entre el 0,01–0,1%. Todos nuestros casos han podido ser diagnosticados con la concentración al 0,01%, pero sabemos que la utilización de DMF al 0,1% en pacientes control no ha provocado reacciones irritativas ni sensibilizaciones activas. Preferimos utilizar vaselina como vehículo ya que garantiza la estabilidad del alérgeno y evita reacciones irritativas.



Figura 3 Aspecto clínico en los pacientes infantiles. Angioedema de contacto que afecta tanto a la planta como al dorso del pie y que dibuja el borde del calzado implicado.



Figura 4 Pruebas epicutáneas que muestran resultados positivos tanto para el dimetilfumurato como para el resto de ésteres del ácido fumárico.

Recientemente se ha comercializado DMF al 0,01% en vaselina (fig. 4).

Algunos de los pacientes que presentaban un eccema de contacto agudo por DMF no desarrollaron posteriormente una hipersensibilidad retardada al DMF, y por tanto presentaron pruebas epicutáneas negativas y fueron interpretados como casos de dermatitis de contacto tóxico-irritativa por DMF. Los casos infantiles también presentaron pruebas epicutáneas negativas y fueron interpretados como angioedemas de contacto no inmunológicos.

También es recomendable la realización de pruebas epicutáneas con un trozo del zapato tal cual, sobre todo de la zona donde el paciente haya tenido más lesiones (fig. 5). No es preciso humedecer el zapato con agua, acetona u otros disolventes. Este parche no es siempre positivo en los pacientes alérgicos al DMF, ya que depende de la presencia de DMF en el calzado en el momento de la realización de la prueba. Por otra parte, en algunos casos de dermatitis de contacto tóxica por DMF podemos obtener parches irritativos al testarlos con muestras de calzado. No se recomienda realizar pruebas con las bolsitas antihumedad por el elevado riesgo de reacciones locales irritativas.

Además del parche con el DMF es recomendable usar la batería estándar, una batería de calzado y una batería de acrilatos. Al igual que ocurría en los pacientes con dermatitis del sofá, hemos encontrado varios pacientes alérgicos al DMF que también están sensibilizados a los acrilatos⁴ (fig. 6). Esto es debido a que el DMF está químicamente relacionado con acrilatos de bajo peso molecular, tales como metilacrilato, metil metacrilato y etil acrilato.

Nosotros hemos testado a algunos de nuestros pacientes alérgicos al DMF con dietilfumurato, dimetilmaleato y dietilmaleato. Hemos podido comprobar que todos estos pacientes presentaban parches positivos para el dietilfumurato y el dimetilmaleato, y algunos para el dietilmaleato, y por tanto existe reacción cruzada entre los cuatro ésteres del ácido fumárico (fig. 4). Esto podría tener repercusiones importantes, ya que las sales del ácido maleico se utilizan en la fabricación de fármacos, algunos tan comunes como los antihistamínicos maleato de feneramina y maleato de clorofeneramina. Además, se emplea en la fabricación de plásticos, recubrimiento de superficies, aditivos de



Figura 5 La mayoría de los pacientes presenta parches positivos cuando testamos muestras del calzado sospechoso.



Figura 6 Algunos pacientes alérgicos al dimetilfumurato muestran hipersensibilidad retardada a los acrilatos.

lubricantes, adhesivos y sellantes, sustancias químicas empleadas en la agricultura, como conservante en aceites, en la tinción y el acabado de la lana, el algodón y la seda, etc.¹⁹⁻²².

Algunos de los zapatos que causaron la dermatitis a nuestros pacientes han podido ser analizados mediante cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas y hemos detectado gran cantidad de DMF en todos ellos. Sorprendentemente los zapatos infantiles se encontraban entre los que contenían la mayor concentración de DMF y, sin embargo, los niños no se sensibilizaron. Esto podría explicarse por la inmadurez del sistema inmunológico de los niños pequeños o por la rápida identificación del agente responsable.

Pensamos que, en la mayoría de los casos, el DMF estaba presente inicialmente en las bolsitas antihumedad introducidas dentro de la caja de zapatos para mejorar la conservación de los mismos durante el transporte. El DMF es una sustancia muy volátil y en condiciones de calor extremo podría impregnar todas las partes del calzado durante su permanencia en las cajas. Si esto es así, es posible que continuemos viendo casos de dermatitis en los pies por DMF a pesar de su prohibición en Europa, ya que muchas personas pueden haber guardado calzado de temporadas anteriores en cajas con bolsitas con DMF. Esto ya ha ocurrido en alguno de nuestros pacientes. Queremos señalar que en uno de nuestros casos se ha aislado DMF como componente estructural del calzado integrado en una capa de papel presente en la parte más dura del zapato. No conocemos su significado, pero podría ocurrir que el DMF también fuese utilizado durante la fabricación de zapatos.

Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes deberían evitar ponerse en contacto con calzado que haya estado expuesto al DMF, aunque se hayan retirado las bolsitas antihumedad. En teoría, la concentración de DMF disminuye si se ventila el zapato, pero sabemos que una pequeña cantidad de DMF todavía puede ser suficiente como para producir síntomas en pacientes alérgicos.

Los servicios de Epidemiología de las diferentes comunidades autónomas, a petición del Ministerio de Sanidad y Consumo, están monitorizando la aparición de nuevos casos para determinar la magnitud y la gravedad del problema en España. La forma de notificación puede variar entre diferentes comunidades autónomas, por lo que es preferible contactar con ellos cuando diagnostiquemos un caso.

Conclusiones

El DMF es una sustancia que ha sido empleada como conservante en bolsitas antihumedad para el transporte de muebles y calzado. Ha sido el responsable de epidemias de dermatitis del sofá en Finlandia y el Reino Unido y de dermatitis del calzado en España. Su capacidad irritante en contacto con la piel y su alta capacidad sensibilizante han quedado demostradas. Muchos de los pacientes alérgicos al DMF también lo son a otros derivados del ácido fumárico, algunos de ellos utilizados para la fabricación de fármacos. En teoría, estas reacciones cruzadas podrían tener repercusiones importantes, aunque desconocemos su alcance real. Aunque este uso del DMF ha sido prohibido en la Unión Europea²³, debemos estar alerta para detectar nuevos casos, ya que probablemente todavía está presente en múltiples cajas de zapatos guardadas en las casas. Por todo esto, aconsejamos que el DMF sea incluido en la batería específica de calzado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores de este manuscrito quieren mostrar su más sincero agradecimiento a todos los miembros del Departamento de Dermatología Ambiental y Ocupacional del Hospital Universitario de Malmö (Suecia) y, en especial, a los doctores Erik Zimerson y Magnus Bruze, los cuales nos han facilitado de forma desinteresada la batería específica con los distintos isómeros del ácido fumárico y han realizado el análisis químico del calzado de nuestros pacientes con cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas.

Bibliografía

1. Rostami Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol*. 2008;26:522-6.
2. Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, Langendijk PNJ, van Dijk E. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: New possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:601-8.
3. Darné S, Horne HL. Leather suite dermatitis. *Br J Dermatol*. 2008;159:262-4.
4. Williams JDL, Coulson LH, Susitaibal P, Winhoben SM. An outbreak of furniture dermatitis in the UK. *Br J Dermatol*. 2008;159:233-4.
5. Rantanen T. The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumurate, a

- novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol.* 2008;159:218–21.
6. Mercader P, Serra-Baldrich E, Alomar A. Contact dermatitis to dimethylfumarate in armchairs. *Allergy.* 2009;64:815–21.
 7. Hansson C, Thörneby-Andersson K. Stereochemical considerations on concomitant allergic contact dermatitis to ester of the cis-trans isomeric compounds maleic acid and fumaric acid. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16:117–22.
 8. Islam MN. Inhibition of mold in bread by dimethyl fumarate. *J Food Science.* 2006;47:1710–2.
 9. Wang HH, Da-Wen S, Kuang R. Inhibition of *Escherichia coli* by dimethyl fumarate. *Int J Food Microbiol.* 2001;65:125–30.
 10. Schweckendiek W. [Treatment of psoriasis vulgaris]. *Med Monatsschr.* 1959;13:103–4.
 11. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 1999;141:424–9.
 12. Van der Geugten J, van Engeldorp Gastelaars J. Dimethylfumarate. *Pharm Weekbl.* 1986;121:1156.
 13. White IR, Cronin E. Irritant contact urticaria to diethyl fumarate. *Contact Dermatitis.* 1984;10:315.
 14. Lahti A, Maibach H. Contact urticaria from diethyl fumarate. *Contact Dermatitis.* 1985;12:139–40.
 15. De Haan P, von Blomberg-van der Flier BME, de Groot J, Nieboer C, Bruynzeel DP. The risk of sensitization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. *Dermatology.* 1994;188:126–30.
 16. Malten KE, Zielhuis RL. Unsaturated polyesters. En: Malten KE, Zielhuis RL, editores. *Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics.* Elsevier Monographs. Amsterdam: Elsevier; 1964. p. 71–84.
 17. Giménez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, de la Cuadra J, Zimerson E, Ballester I, et al. Shoe contact dermatitis by dimethylfumarate: clinical manifestations, patch test results, shoe chemical analysis and source of exposure. *Contact Dermatitis.* 2009;61:249–60.
 18. Vigan M, Biver C, Bourrain JL, Pelletier F, Girardin P, Aubin F, et al. [Acute dimethylfumarate-induced eczema on the foot]. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136:281–3.
 19. Zimerson E, Gruvberger B, Susitaival P, Lammintausta K, Hasan T, Windhoven S, et al. An epidemic of furniture related dermatitis – chemical investigations. *Contact Dermatitis.* 2008;58(Suppl 1):39.
 20. Kreiling R, Hollnagel HM, Hareng L, Eigler D, Lee MS, Griem P, et al. Comparison of the skin sensitizing potential of unsaturated compounds assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT). *Food Chem Toxicol.* 2008;46:1896–904.
 21. Quartier S, Garmyn M, Becart S, Goossens A. Allergic contact dermatitis to copolymers in cosmetics-case report and review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2006;55:257–67.
 22. Martin JA, Hughes TM, Stone NM. Perioral allergic contact dermatitis — case report and review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2005;52:273–5.
 23. European Commission Decision, 17 march 2009 Official Diary European Union L74/32.