

Alergia de contacto intraoral a los materiales de uso odontoestomatológico. Una revisión crítica

Luciano Mallo Pérez (1), Carmen Díaz Donado (2)

(1) Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Estomatología. Centro de Salud "El Bierzo". Ponferrada (León)

(2) Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Unidad de Alergia. Hospital "El Bierzo". Ponferrada (León). España

Correspondencia:

Luciano Mallo Pérez.

Avda. España, 33, 1ªA

24400 Ponferrada (León)

Tel. 987-425577

E-mail: trifo@arrakis.es

Recibido: 15-3-2002 Aceptado: 28-9-2002

Mallo-Pérez L, Díaz-Donado C. Alergia de contacto intraoral a los materiales de uso odontoestomatológico. Una revisión crítica. Med Oral 2003;8:334-47.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

Las reacciones alérgicas de contacto intraoral son entidades clínicas pobremente diferenciadas y entendidas y que no se describen con demasiada frecuencia en la literatura especializada. Aunque parecen ser poco prevalentes, existen datos que sugieren que pudiesen ser mas frecuentes de lo que se pensaba. No existe un cuadro clínico único ni específico del proceso, si bien las reacciones liquenoides parecen ser la manifestación más habitual. El test del parche epicutáneo es la prueba, juntamente con la clínica, mas utilizada para el diagnóstico del proceso. Los materiales metálicos de uso odontoestomatológico, especialmente las amalgamas y el oro, son los que más se relatan como causantes de reacciones alergias intraorales, aunque cada vez se describen más casos de hipersensibilidad a las resinas, fruto de la univesalización de su uso.

Recientemente se empieza a cuestionar la eliminación o sustitución intraoral sistemática de sustancias a las que existe hipersensibilidad cutánea y, del mismo modo, tampoco se puede descartar un componente alérgico en algunos cuadros clínicos estomatológicos inespecíficos.

Pretendemos hacer una puesta al día para los clínicos, basada en la evidencia, del estado del conocimiento en esta materia.

Palabras clave: Reacciones alérgicas intraorales, materiales odontoestomatológicos.

INTRODUCCION

Existen varias formas de reacciones alérgicas sistémicas en cuyo cuadro clínico se incluye afectación facial y oral; estas entidades clínicas están perfectamente definidas y se describen con frecuencia en la literatura médica y dental. Las reacciones alérgicas de contacto con afectación de la mucosa oral son entidades clínicas pobremente entendidas y que se describen

mucho mas infrecuentemente en la literatura bucodental convencional e incluso en los libros específicos de medicina y patología oral.(1,2)

Recientemente han proliferado los artículos relativos a reacciones alérgicas de contacto en la mucosa de la boca a alimentos, productos de higiene dental y a materiales utilizados en odontoestomatología. En ellos se sugiere que las alergias por contacto pudiesen ser mas frecuentes de lo que previamente se pensaba. Por otro lado, es altamente probable y frecuente que las reacciones alérgicas intraorales sean confundidas con otros procesos clínicamente similares.(3)

Los signos y síntomas de un buen número de alteraciones y enfermedades de la mucosa oral pueden ser bastante inespecíficos y heterogéneos y los pacientes a menudo son examinados, y en algunos casos estudiados, tanto por médicos generales como por dermatólogos, otorrinolaringólogos, alergólogos, cirujanos maxilofaciales y dentistas y muchas veces son referidos de unos a otros buscando un remedio. Tanto el diagnóstico como el tratamiento es, en numerosas ocasiones, laborioso, impreciso y no siempre satisfactorio y los problemas se mantienen en el tiempo sin solución.(4,5)

Los materiales dentales tienen un uso universal desde hace muchos años, por lo que existe una enorme experiencia de contacto de los mismos con los tejidos dentales y las mucosas. En la última década se ha progresado mucho en el conocimiento de la biocompatibilidad de los materiales dentales, lo cual ha resuelto cuestiones previas y, al mismo tiempo, ha generado innumerables nuevos interrogantes. No cabe ninguna duda que se ha avanzado muchísimo, pero todavía queda un largo camino por recorrer.(3). La incidencia de hipersensibilidad a los materiales de uso dental en general parece escasa. En un reciente estudio sobre 400 pacientes con prótesis, solamente se documentó un caso de reacciones adversas a los materiales.(6)

El objetivo del presente artículo es hacer una revisión crítica y actualizada de los cuadros alérgicos frente a los materiales de uso dental. El artículo no pretende ser una exhaustiva revisión de la literatura al respecto, sino más bien un documento para los clínicos, basado en la evidencia sobre el estado del conocimiento en este área.

MATERIAL Y METODO

Para organizar la búsqueda bibliográfica hemos empleado el utilizado el buscador MEDLINE por ser de los más completos (tiene referencias de más de 3500 publicaciones, entre ellas las consideradas más importantes; además contiene el repertorio dental por excelencia, el Index to Dental Literature).(7) A la hora de establecer las condiciones de búsqueda, empleamos los descriptores "alergia" y "mucosa oral" acotando el intervalo temporal a los últimos 10 años. Con ello obtuvimos una lista inicial de más de 300 entradas. Se hizo una primera selección de aquellas cuyo título o palabras clave podrían ser de nuestro interés y una segunda selección leyendo el resumen del artículo. Finalizado el proceso obtuvimos una lista de la que accedimos a un total de 28 artículos de nuestro interés. También se consultaron algunos artículos más antiguos, pero con suficiente interés y se completó con la consulta de libros de medicina oral, alergia, dermatología y enfermedades laborales.

BASES FISIOPATOLOGICAS DE LAS LESIONES ALERGICAS

La alergia es una reacción anormal del organismo que responde de forma exagerada cuando entra en contacto con una sustancia proveniente del exterior, el alérgeno, a la que los demás individuos normalmente no reaccionan.(2,8)

La alergia de contacto intraoral (ACIO) se puede incluir dentro de las dermatitis por contacto de fisiopatología alérgica.(1) Requiere la participación del aparato inmunológico a través del mecanismo de hipersensibilidad tardía o reacción tipo IV de Gell y Coombs y mucho menos frecuentemente de hipersensibilidad inmediata o del tipo I según la misma clasificación.(9,10) La alergia por contacto es adquirida y específica para una o algunas sustancias. Se desarrolla en un periodo de días y la clínica puede presentarse muchos años después del contacto inicial.(11)

El proceso comienza cuando una sustancia extraña entra en contacto con la piel o las mucosas. En la mayoría de las ocasiones, las sustancias que inducen sensibilidad por contacto son los haptenos. Un hapteno es un antígeno incompleto, de bajo peso molecular, habitualmente menor de 500 daltons, que se une con proteínas orgánicas formando un antígeno completo. Es imprescindible que el hapteno combinado penetre en el espesor de la piel o mucosa y sea capturado por la células de Langerhans(CL), en donde se une al complejo mayor HLA tipo II para presentar el antígeno a los linfocitos. Las CL representan del 2 al 4% de todas las células epidérmicas, provienen de la médula ósea y se consideran la principal célula presentadora

de antígenos. Otras células (queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, macrófagos) pueden ocasionalmente y bajo circunstancias especiales funcionar como células presentadoras de antígenos.

Las CL emigran para atravesar la membrana basal y penetrar en la dermis para alcanzar, a través de los vasos linfáticos, la zona paracortical de los ganglios regionales, donde presentan los antígenos a los linfocitos. Este proceso puede durar de horas a días. Aquí, se pone en contacto la CL con el péptido antigénico sobre la molécula HLADR con los linfocitos vírgenes y de esta interacción se producen cambios metabólicos y morfológicos en los linfocitos con producción de diversas citoquinas susceptibles de modular y amplificar la respuesta. De todas estas interacciones surge la formación y proliferación clonal de linfocitos T efectores de vida media corta (semanas) y de linfocitos T de memoria de vida media larga (años), ambos responsables de las respuestas en contactos posteriores con el agente alergénico.(10,12,13)

Una vez sensibilizada la persona ante una sustancia específica, el contacto de esa sustancia con la piel o mucosa induce una reacción rápida, habitualmente en unas 24-48 horas. El hapteno se une a las proteínas epidérmicas y, a través de las CL, se estimulan las células T efectoras que se activan liberando diversas linfocinas (factor mitogénico, inhibidor de la migración, citotóxico, quimiotáctico, antigénico, leucotrienos, interferón e interleucinas) que son las sustancias mediadoras de la reacción inflamatoria y de las manifestaciones clínicas del proceso. La reacción de hipersensibilidad inmediata, no está mediada por células sino por IgE e IgG4 que causan la degranulación de los mastocitos con la liberación aguda de mediadores inflamatorios. Este tipo de hipersensibilidad es excepcional frente a los materiales dentales.(12)

CLINICA DE LA ALERGIA DE CONTACTO INTRAORAL

El diagnóstico de la alergia de contacto intraoral(ACIO) es a menudo complicado y difuso. No existe un cuadro sintomatológico patognomónico único ni específico del proceso y es muy difícil, a veces imposible, de distinguir de las irritaciones físicas o químicas crónicas, de las dermatitis/estomatitis de contacto irritativas y de otros tipos de estomatitis, de traumatismos crónicos causados por dientes u obturaciones en mal estado, decúbitos e irritaciones protésicas, hábitos parafuncionales, otros tipos de traumatismos y con signos de enfermedades con manifestaciones orales.(1,3,11,14) Para el diagnóstico correcto se precisa de una relación espacio temporal directa (causa-efecto) entre los signos y síntomas y la exposición al elemento supuestamente alergénico y eso no siempre es posible.(2,10)

Las lesiones elementales habituales incluyen todas o algunas de las siguientes: eritema, edema, descamación, vesículas y, en ocasiones, ulceración que se pueden considerar los signos guía de la ACIO.(1,15,16) En algunos casos, especialmente cuando la reacción es aguda, puede haber picor, sensación ardiente,

Ref.	Reacciones liquenoides / Lichenoid reactions	Leucoplasia / Leukoplakia	Glosodinia / Glosodynia	Ulceración aftosa / Aphthae ulceration	Gingivitis-Periodontitis / Gingivitis-Periodontitis	Queilitis / Cheilitis	Ragades / Rhagades	Lengua geográfica / Geographic tongue	Síndrome de boca ardiente / Burning mouth syndrome	Mucositis - Estomatitis / Mucositis - Stomatitis	A distancia / At a distance	TOTAL
6	1										1	2
2	1									2		3
1	14	2	3							3		22
3	10									1		11
5	114		30	95	31	38	22	24		142		496
8	61	7		16	2				46	28	17	177
12	4										7	11
15	46										10	56
21									12			12
27	5			10	1	2		3		29		50
28										1	4	5
30										2	2	4
Total	256	9	33	121	34	40	22	27	58	208	41	849
%	30.2	1.0	3.9	14.2	4.0	4.7	2.6	3.2	6.8	24.7	4.8	100

Tabla 1. Manifestaciones clínicas atribuibles a alergia por contacto intraoral, según la literatura.
Table 1. Clinical manifestations attributable to intraoral contact allergy reported in the literature.

incluso dolor cuando se pierde la continuidad de la superficie; no obstante son altamente frecuentes los cuadros clínicos asintomáticos, paucisintomáticos e intermitentes.

En la literatura se describen gran cantidad de cuadros clínicos supuestamente relacionados con la ACIO: liquen plano oral, reacciones liquenoides, eritema multiforme, leucoplasia, leucoeritroplasia, eritroplasia, síndrome de boca ardiente, pénfigo, penfigoide, glosodinia, estomatitis, angioedema, estomatitis protésica, úlceras, aftas, queilitis, lengua geográfica, glositis, rágades, gingivitis, periodontitis, leucoqueratosis, melanosis, tatuajes y manifestaciones a distancia extraorales: eczemas, dermatitis, alopecia, eritema y edema facial y acral, asma, mucositis genitales, conjuntivitis.(1,4,5,12,14-23)

Sin embargo la mayoría de estas manifestaciones no resisten un análisis medianamente crítico. Por ejemplo el conocimiento científico actual permite descartar que cuadros como la gingivitis, periodontitis, leucoplasias o la lengua geográfica tengan una base alérgica. En la tabla 1 se muestran las manifestaciones clínicas comunicadas en varios trabajos. No se pueden sacar conclusiones estadísticamente válidas ya que los diseños son notablemente diferentes en cuanto a criterios de inclusión, criterios diagnósticos, pruebas, seguimientos, diseño de los estudios y objetivos. La calidad metodológica de muchos de ellos es mas que discutible. Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de los artículos sobre esta materia están realizados por dermatólogos cuyos esfuerzos, conocimientos y dedicación se centran en el estudio de la piel, siendo las mucosas una faceta menos relevante. Las lesiones específicas de la mucosa oral suelen ser vistas por los dermatólogos como una derivación de un proceso cutáneo, con síntomas y signos orales de entidades con afectación dermatocutánea y dermatomucosa.

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los materiales de uso dental parecen ser relativamente poco frecuentes, mucho menos de los que lo son las formas cutáneas.(6) Las probables

causas de este fenómeno pudieran ser que la saliva barre, diluye y hace desaparecer rápidamente los alérgenos, la baja queratinización de la mucosa, que hace más difícil la combinación de los haptenos, la alta vascularización de la misma que elimina a los alérgenos de la zona y la gran resistencia mecánica de la mucosa oral.(1,3,24)

Aunque no existe un cuadro clínico único de la ACIO, en la literatura se considera de forma constante la asociación entre estomatitis de contacto y las reacciones liquenoides.(1,4,12-16,20,23,25)(Fig 1). El término reacción liquenoide oral (RLO) fue propuesto por Finne(26) para designar a lesiones clínicamente indistinguibles del liquen plano oral(LPO), en las que puede inferirse y/o demostrarse un factor etiológico concreto (el mercurio en la descripción original de Finne) y para diferenciarlo del liquen plano oral, genéricamente idiopático. Las RLO, al igual que el LPO pueden tener un aspecto reticular, en placas, atrófico y erosivo o sus combinaciones. A diferencia del LPO, las RLO causadas por hipersensibilidad no suelen ser simétricas y están en vecindad directa con el factor desencadenante. (12,14,20,23,25,27) Las RLO han sido descritas en respuesta a multitud de desencadenantes como los fármacos antimaláricos, antidiabéticos orales, antihipertensivos, AINES, así como frente a metales de uso dental y resinas acrílicas.(14,19,28) Estudios amplios han encontrado RHS al mercurio entre el 12 y el 78.9% de los casos de RLO.(20,29) Incluso hay quien supone que un importante número de las RLO en las que no se encuentra un factor sensibilizante, probablemente lo sea porque no se hayan ensayado los elementos adecuados.(25) Igualmente son también frecuentes las referencias a las mucositis-estomatitis inespecíficas como manifestaciones habituales de la ACIO. (Tabla 1)

En una extensa serie, Koch(20) encontró que únicamente las RLO mostraban relación estadísticamente significativa con la hipersensibilidad a los materiales dentales. Para las otras lesio-

nes supuestamente relacionadas, los porcentajes de sensibilización fueron similar a los controles. No obstante, son abundantes los cuadros no específicos y liquenoides inflamatorios. Es muy probable que muchos de los casos de alergia sean no diagnosticados o mal diagnosticados en otro cuadro, creando dificultades tanto para el paciente como para el médico. Por ello, parece prudente que los dentistas y los médicos orales consideren la posibilidad de estomatitis de contacto alérgica en el diagnóstico diferencial de lesiones no específicas de la mucosa oral.(1)

Dentro de los materiales dentales podemos establecer dos grupos: los metales y los que no son metales.

METALES

Hasta la fecha, la mayoría de las referencias a la ACIO lo son a los metales de uso odontoestomatológico. Koch(14) propuso el término "Síndrome de intolerancia al metal de las restauraciones dentales" que creemos muy adecuado, máxime cuando hay muchos casos en los que es muy difícil o casi imposible de distinguir alergia de contacto de dermatitis irritativa de contacto.(1)

AMALGAMAS: las amalgamas de mercurio han sido y son el material restaurador por excelencia en odontología y han sido colocadas en millones de ocasiones y en todos los puntos del planeta. A pesar de ello, los casos de hipersensibilidad relatados son relativamente infrecuentes. Con mucho, la forma más común de reacción la constituyen las RLO, por un mecanismo de hipersensibilidad retardado de tipo IV, mediadas por células, a alguno de sus constituyentes, casi siempre el mercurio, pero ocasionalmente a algún otro como el cobre, zinc o el estaño.(10,12,30)

Lo más habitual es ver la RLO en vecindad estrecha con la restauración de amalgama, de manera que para sospechar alergia por contacto es preciso que la lesión está en contacto directo con la amalgama. La confirmación vendrá dada por una prueba de parche positiva y por la desaparición o mejoría clínica de las lesiones al eliminar la restauración. En este sentido es muy curioso observar como en bocas con numerosas restauraciones, sólo existe reacción alérgica alguna de ellas, de manera que al retirarse éstas y dejarse las demás, las manifestaciones clínicas desaparecen.(1,4,12,14,20,25,30) También es curioso comprobar como desaparecen las lesiones cuando no se elimina la amalgama, sino que se recubre con una corona.(4,12) Mucho mas infrecuente es encontrar RLO en una boca con restauraciones de amalgama, pero sin existir contacto directo. Se ha propuesto que la sensibilización no sería la causa, sino mas bien la consecuencia de la lesión oral; los alergenios penetrarían a través de la mucosa alterada cuando no podrían hacerlo a través de la mucosa intacta.(14)

Totalmente opuesta es la opinión de Bratel(31) que proclama que las RHS intraoral al mercurio no puede ser la causa de las manifestaciones, sino que debe haber algún otro epifenómeno asociado responsable.

Todavía más raros, apenas hay unos 100 casos descritos en la literatura y muchos de ellos son mas que dudosos, son las lesiones a distancia, extrabucales.(8,12,20) En estos casos el mecanismo implicado es de tipo I, es decir no mediado por células sino por anticuerpos. Las manifestaciones pueden ocu-

rrir en cualquier punto de la piel (con especial predilección por la cara y las extremidades) y sobre todo en las mucosas.(23,25) Los signos y síntomas suelen acontecer únicamente en los momentos relacionados con la manipulación de la amalgama, al colocarla o bien al retirarla, mientras que son mínimas o inexistentes una vez se haya detenido la liberación de mercurio;(12,23) hemos de tener en cuenta que la cantidad de mercurio liberado por las amalgamas dentales es mucho menor que la ingesta diaria del mismo.(3) Por estos motivos se recomienda siempre una manipulación cuidadosa y el aislamiento del campo de trabajo con dique de goma.

Es también muy difícil de explicar el motivo por el que algunas restauraciones de amalgama muy antiguas hayan permanecido asintomáticas durante muchos años y comiencen a dar manifestaciones en un momento dado.(14)

ORO: el oro es el material de uso dental que más frecuentemente da reacciones positivas al test epicutáneo, incluso por encima del mercurio.(32) Aún así, son relativamente raras las RHS bucales a las restauraciones con oro; incluso es más, el oro es, en un gran número de casos, el metal de elección para aquellas personas genéricamente clasificadas de "alérgicas a los metales". La explicación a esta aparente paradoja es simple. Para que un metal ejerza una acción biológica (toxicidad local, alergia o mutagenicidad) es imprescindible que se corroa y se libere. No existe ningún estudio que demuestre RHS a ningún metal en ausencia de corrosión y liberación de iones metálicos.(3) El oro, junto con el platino, es extraordinariamente estable, de ahí que las RHS frente al mismo sean tan escasas.(3,20,32) Se ha demostrado que la mayoría de las personas con hipersensibilidad al oro, comprobada por parche, pueden tolerar sin problemas restauraciones dentales con el mismo.(25,32)

Aunque comparten fisiopatología común, las dermatitis por oro de joyería parecen ser, hasta cierto punto, independientes de aquellas en la mucosa oral. Hay descritos casos de RLO por coronas de oro en personas portadoras de joyería de oro y también el caso contrario.(14) El oro en la boca parece ser más susceptible de sensibilizar que el de uso cutáneo (temperatura, productos químicos de los alimentos y bebidas, roce continuo, presencia de saliva).(32)

Están descritos casos de hipersensibilidad cruzada y de hipersensibilidad coexistente Au-Hg (se sostiene que las personas alérgicas a uno de ellos tiene el 90% de posibilidades de serlo al otro)(33) y en todos estos casos se comprobó la curación de las lesiones eliminado el mercurio y dejando el oro, aún en presencia de pruebas de parche positivo frente al mismo. Por este motivo, se sostiene que la existencia de un test epicutáneo positivo frente al oro, en una persona con restauraciones dentales con el mismo, no es motivo suficiente para justificar su retirada de la boca.(4,32)

NIQUEL: el níquel es el metal que más alergias cutáneas provoca.(3,5,15,18) Es curioso observar como el porcentaje de RHS discurre paralelo al de personas que lo utilizan. Así, es mas frecuente en mujeres que en hombres y dentro de estos últimos hay mayor prevalencia de RHS entre aquellos portadores de pendientes y piercing.(8,33) Sin embargo la utilización de Ni no es tan frecuente en la boca como lo es en la piel (bisutería) y el porcentaje de alergias al níquel de las aleacio-

nes dentales es bajo. Se sugiere que la presencia de Ni en las restauraciones bucales y el de la bisutería aumenta la

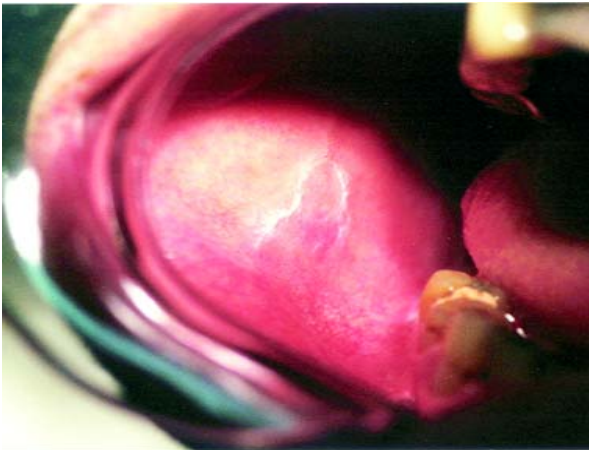


Fig. 1. Lesión liquenoide en contacto directo con amalgama.
Lichenoid lesion in direct contact with an amalgam restoration.



Fig. 2. Patch test epicutáneo.
Epicutaneous patch test.

probabilidad de reacciones alérgicas;(8) pero también hay quien ha encontrado lo contrario, es decir un fenómeno de tolerancia.(34) Además se han comprobado casos de alergias cutáneas al Ni y presencia simultánea de restauraciones con Ni en la boca sin producir ningún tipo de manifestación.(15,18,23) Esto nos indica que la presencia de dermatitis de contacto por Ni no implica necesariamente que vaya a ocurrir lo mismo en la boca. Existen varias referencias de alergia al Ni de los aparatos de ortodoncia (arcos, brackets, ligaduras, soldaduras). Sin embargo, la lectura crítica de los mismos no permite asegurar que en los casos relatados se trate de verdaderos fenómenos alérgicos y bien pudiera tratarse de irritaciones locales, galvanismo o traumatismos.(22,23,35) Además los componentes metálicos con Ni también suelen contener cromo y cobalto y es muy común la reactividad combinada a todos ellos. No

deja de ser curioso que la sustitución de elementos con Ni (sobre todo de ortodoncia) por otros que también lo contienen pero en menor proporción o con menor tasa de liberación haga remitir las manifestaciones.(35) En este sentido parece que la liberación de Ni es mucho menor en los elementos de NiTi que en los de acero inoxidable y en las soldaduras.(8)

NO METALES: las ACIO frente a materiales no metálicos son notablemente menos frecuentes. Dentro de este apartado merece destacarse las RHS a las resinas acrílicas. Se ha sospechado desde comienzos de siglo la relación entre alergia a los materiales acrílicos de la base de las prótesis y la presencia de estomatitis protésica.(36) Desde los trabajos de Fisher(36) comenzó a tomar cuerpo la teoría de que dicho fenómeno alérgico podría ser una muy improbable causa de lo que llamó estomatitis venerata y en la actualidad se postula que ésta obedece (37) a causas irritativas locales y a la presencia de candidas, aunque no se pueda descartar en algún caso la etiología alérgica.(38)

Kanerva(39) fue el primero en describir las RHS a los composites dentales y curiosamente las manifestaciones aparecían en quienes los manipulaban (dentistas, higienistas y auxiliares dentales). Se ha identificado que los alérgenos son los oligómeros de resina. También se han descrito RHS frente a resinas HEMA, bis GMA y al metilmetacrilato presentes en los composites, aunque es bastante raro encontrar moléculas libres tras el curado del material. Se estima que las tasas de monómero libre son inferiores al 1% del total del producto y que éstas son menores en los materiales termocurados y fotocurados y mayores en los autopolimerizables.(24,40) Por este motivo son bastante raras las RHS a las restauraciones de composite.(4,5) Además se ha comunicado que la capacidad de sensibilización de los acrílicos a través de la mucosa es menor que a través de la piel.(1,24) También se han descrito reacciones alérgicas frente a las coronas provisionales acrílicas, imputándose la causa a la resina sin polimerizar.(40)

Sin duda éste será un campo muy interesante y brindará continuas novedades en los próximos años, por lo novedoso de los productos, la vertiginosa carrera innovadora, no paralela a un estudio de efectos secundarios asociados, y su impresionante universalización y (sobre)utilización.

EFEECTO RETIRADA: es muy fácil de entender y muy intuitivo que si existe un elemento supuestamente alérgico (clínica y parche positivo), su retirada conducirá a la mejoría y curación de las lesiones en el plazo de días o semanas.(10,41) Existen varios estudios al respecto (tabla 2) con unas cifras de curación clínica tras la retirada entre el 48 y el 95%. Por lo tanto, hay un porcentaje nada desdeñable de casos en los que no se produce la curación de las lesiones al eliminar el supuesto alérgico. Ello induce a pensar que, o bien no se trate de un fenómeno realmente alérgico o que la fiabilidad del diagnóstico no sea la más adecuada o de una combinación de ambas.(1) En ninguno de los trabajos publicados se ha ensayado la reexposición al alérgico para comprobar la reproducción de las lesiones.(2)

Otra paradoja la constituye la sospecha de que parece que hace falta un umbral de presencia de alérgico en la boca, por debajo del cual no existen manifestaciones clínicas; este fenómeno no tiene explicación fisiopatológica (recordemos que las reac

Autor y referencia / Author and Reference	Curación / Healing
Koch (14)	70%
De Rosi (1)	81.25%
Alanko (4)	66.6%
Laine (53)	86.6%
McGivern (12)	70-95%
Koch (20)	86%
Yiannias (25)	80%
Wiltshire (15)	48%

Tabla 2. Curación clínica de las lesiones intraorales por alergia por contacto tras la eliminación de los alérgenos.

Table 2. Clinical healing of intraoral contact allergy lesions after elimination of the purported allergens.

ciones alérgicas son dosis independientes), pero se ha comprobado en la experiencia clínica. Probablemente en estos casos el límite entre toxicidad y alergia no esté perfectamente definido.(3)

PARCHES Y BATERIAS

La prueba de laboratorio más frecuentemente utilizada para el diagnóstico de la alergia por contacto es el test del parche o patch test;(1,3,4,12) incluso la Academia Americana de Dermatología la considera la prueba de elección en el diagnóstico estandarizado de pacientes con dermatitis de contacto alérgica.(42)

Los dermatólogos y, sobretodo, los alergólogos tienen gran experiencia en el manejo e interpretación de las pruebas con parches epicutáneos. Éstos son simples de realizar, requieren un material sencillo y estandarizado, son baratos y relativamente cómodos para el paciente y para el médico. Probablemente por estos motivos y porque las sustancias supuestamente alérgicas son las mismas, la práctica totalidad de las pruebas diagnósticas referidas a alergia intraoral son epicutáneas. Hay algunos trabajos en los que los parches se colocan intrabucalmente en unas placas de resina especialmente diseñadas en contacto con el paladar,(43) pero parece ser que la prueba convencional sobre la piel ofrece una información superponible.(15)

Básicamente el método consiste en la aplicación de un compuesto sobre la piel, normalmente del antebrazo o de la espalda, disuelto en un vehículo adecuado y a diferentes concentraciones y la oclusión de dicho preparado. Los dos sistemas más utilizados internacionalmente son el Finn Chambers en el que los alérgenos disueltos en el vehículo se colocan en una pequeña cámara de aluminio o plástico que se fijan a la piel con una tela adhesiva hipoalérgica y el TRUE test en que los alérgenos se colocan en una capa de gel hidrofílico impreso en un parche

de poliéster que se ocluye con un adhesivo acrílico. La mayoría de las series convencionales se utilizan en la actualidad con éste último método; no así las series específicas dentales que mayoritariamente emplean cámaras de presentación de alérgenos.(3-5,12,14,18,20,22-24)(Fig 2)

Posteriormente se efectuarán una o varias lecturas del parche, habitualmente en las primeras 72 horas.(4,14,32,44) Sin embargo hay trabajos que encuentran respuestas inicialmente negativas que se positivizan al cabo de 10 y 17 días, por lo que se propone efectuar lecturas adicionales tardías en los casos en los que exista sospecha clínica de hipersensibilidad intraoral.(20) Por otro lado, también hay trabajos que demuestran justamente lo complementario, es decir lecturas positivas a las 24 horas que se negativizan a las 48 ó 72, por lo que también se recomienda no obviar la lectura temprana.(44)

Una circunstancia a valorar lo constituye los elementos estudiados en las baterías, que varían según los distintos países; incluso muchos servicios hospitalarios tienen baterías específicas propias. No obstante, las series convencionales son muy similares y superponibles y hay gran cantidad de baterías relacionadas con actividades específicas.(41,45)

Otro elemento de disparidad son los vehículos y concentraciones empleadas. Habitualmente los alérgenos se presentan disueltos en agua, alcohol, vaselina y aceite y a distintas concentraciones y en forma de diferentes sales: sulfato, nitrato, cloruro. El resultado de las pruebas de parche epicutáneo pueden variar según estas variables.(3,13,41) Aún cuando no se han utilizado en los trabajos consultados ni los mismos alérgenos, dispersantes y concentraciones, es cierto que coinciden en una importante proporción; por ello no se pueden considerar totalmente, pero sí razonablemente, comparables los resultados, sobre todo si se tiene una perspectiva más clínica que bioestadística pura.

En la bibliografía consultada se han empleado diferentes baterías: International Contact Dermatitis Research Group,(4,23) European Standard and Dental Material Series,(8,12,22) Chemotechnique Dental Screening Series,(18) TRUE Test Standard Series,(5) German Contact Dermatitis Group Series,(20) Stomatitis and Dental Hygienist Metal Series,(25) Nordic Institute Dental Series,(15) Dental Screening Series.(27) En esencia, todas ellas utilizan prácticamente los mismos productos, que coinciden con los de mayor prevalencia alérgica. Por este motivo y por las diferencias en las concentraciones y vehículos de alérgenos y las diferencias en los tiempos de lectura, podemos considerar los paralelismos y obtener conclusiones de los resultados, pero no se puede asegurar homogeneidad, lo cual se resiente en términos de validez y fiabilidad de los mismos.

En la literatura al respecto, se afirma que el test del parche es la prueba abrumadoramente más utilizada y es la que se considera de elección para el diagnóstico de alergia por contacto intraoral.(42) Como para cualquier prueba diagnóstica, idealmente hemos de medir su calidad en términos de validez y fiabilidad.(46,47)

La validez de un test se valora por su sensibilidad (capacidad de detección de pacientes con la condición a estudiar) y su es-

pecificidad (resultado negativo de la prueba en pacientes sin la condición estudiada). Que tengamos noticias, ningún trabajo ha estudiado el patch test epicutáneo para la detección de alergia por contacto intraoral bajo esta perspectiva.

El primer obstáculo con el que chocamos es definir quien padece ACIO y quien no; hemos visto que no existe un cuadro ni patognomónico, ni único del proceso, siendo las reacciones liquenoides con vecindad directa a la lesión el cuadro más y mejor relatado como tal.(12,14,20,23,25,27,29)

Desde un punto de vista teórico, la sensibilidad de la prueba epicutánea debería ser muy alta ya que, por la propia fisiopatología del proceso, si existe una sensibilización previa y por tanto linfocitos T específicos, el contacto con el alergeno debería desencadenar una respuesta. Hay, sin embargo, veces en las que esto no siempre ocurre, como son las situaciones de inmunodepresión, la toma de corticoides o antihistamínicos, la exposición a RUV o alteraciones locales de la piel en donde se realiza la prueba.(41)

Se han descrito casos de cuadros alérgicos al níquel y el cobalto, con test cutáneos negativos, pero con reacción positiva a la provocación por ingesta y que curan tras la eliminación de estos metales, lo cual implicaría falta de sensibilidad de la prueba epicutánea.(22) También hay casos de cuadros supuestamente alérgicos y en los que la retirada del presunto alergeno mejoró o curó las manifestaciones, en los que se no han encontrado alergenios responsables en los test correspondientes. Bien pudiera ser debido a que no se tratara de un fenómeno realmente alérgico, que no se hayan ensayado los alergenios adecuados o que la sensibilidad de la prueba no sea la idónea.(22,25) Tampoco se puede desdeñar el importante porcentaje de lecturas dudosas.(41,48)

Aún teniendo en cuenta los falsos negativos, las pruebas epicutáneas han demostrado alta sensibilidad para la detección de los alergenios responsables de ACIO. Otro aspecto diferente es el valor clínico de dichos resultados.(3)

Tampoco se disponen de datos concretos respecto a la especificidad de la prueba. Son bastantes las referencias que hacen alusión a resultados positivos del test frente a algún alergeno y que no tienen ninguna manifestación clínica, a pesar de la presencia del supuesto alergeno en el medio bucal.(14,20) Como hemos visto, la alergia al níquel es muy común en la población y, sin embargo, se ha visto que muchas de estas personas alérgicas al níquel (comprobado por parche) soportan restauraciones odontoestomatológicas con el mismo sin ningún signo ni síntoma.(18,23) En la misma línea, Vamnes indicó que la mayoría de los pacientes con parche positivo al oro, lo toleran sin problemas en las restauraciones dentales.(32) Koch encontró un 3-16% de respuesta positivas al Hg y Au en pacientes sin ningún tipo de clínica.(14)

De la misma manera podemos interpretar los cuadros alérgicos al mercurio de las amalgamas que desaparecen tras la eliminación de alguna de las obturaciones, dejando el resto en la boca.(20) En estos casos las manifestaciones desaparecen y el parche sigue siendo positivo y sigue estando el alergeno presente en la boca.

Un tema que tampoco se puede pasar por alto es el de la reproducibilidad (fiabilidad) de las pruebas de parche, que de-

pende de determinantes multifactoriales, algunos relacionados con la técnica, otros con las condiciones de los pacientes (estado inmunológico, fármacos, exposición a luz UV, alteraciones locales) y otros con la interpretación de los resultados (la prueba de parches es muy sencilla de realizar, pero la valoración de los resultados no lo es tanto –p.e. existen muchos resultados dudosos- y requiere mucha experiencia).(10,41,48,49) En la literatura si hemos encontrado referencias específicas a la fiabilidad de las pruebas de parche epicutáneo, muy probablemente por lo sencillo que es el diseño experimental para poder comprobarla. Brash(49) encontró una reproducibilidad del 83% en una serie de 1285 pacientes correspondientes a un estudio multicéntrico amplio y bien diseñado. Porcentajes menores fueron reportados por Gollhausen,(50) en torno al 58% y mayores por otros autores,(48,51-53) superiores al 91% en todos los casos. Por lo tanto, podemos considerar que la prueba de parche epidérmico tiene una fiabilidad alta o muy alta, pero no absoluta.

Habitualmente se afirma que la respuesta de las pruebas epicutáneas es superponible a los test intraorales. Sin embargo, apenas hay estudios al respecto y esta suposición se mantiene por rutina, hábito y comodidad, y no por estudios que claramente lo demuestren.(3,15,32,43)

CONCLUSIONES

La prevalencia de alergia de contacto intraoral a materiales de uso dental parece ser relativamente pequeña.

La gran mayoría de las reacciones alérgicas a los materiales de uso odontoestomatológico corresponden a reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por células (linfocitos T).

Las amalgamas dentales son la fuente más frecuente de ACIO. La actual universalización del uso de materiales acrílicos supondrá, con seguridad, un aumento del número de reacciones alérgicas.

Para que un material (metálico o no) sea responsable de alguna manifestación alérgica es imprescindible que se corroa y se libere.

No existe una lesión única ni patognomónica de ACIO, aunque las reacciones liquenoides constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a sensibilización de contacto en la mucosa oral.

La presencia de un test de parche epicutáneo positivo ofrece un prediagnóstico de sospecha que ha de acompañarse necesariamente de manifestaciones clínicas para el diagnóstico de ACIO. Las reacciones de hipersensibilidad cutáneas e intraorales no siempre son superponibles.

No está justificada la retirada, ni la sustitución sistemática de restauraciones de materiales a los que hay un test epicutáneo positivo.

Las etiología alérgica puede entrar en el diagnóstico diferencial de muchos cuadros clínicos intraorales inespecíficos o poco claros.

ENGLISH

Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review

MALLO-PÉREZ L, DÍAZ-DONADO C. INTRAORAL CONTACT ALLERGY TO MATERIALS USED IN DENTAL PRACTICE. A CRITICAL REVIEW. MED ORAL 2003;8:334-47.

SUMMARY

Intraoral contact allergy reactions are clinically poorly differentiated and understood, and are not very commonly described in the specialized literature. Although such reactions appear to be scantily relevant, evidence suggests that they may be more frequent than previously believed.

No single or specific clinical picture of intraoral contact allergy exists, though lichenoid reactions appear to be the most common manifestations. Epicutaneous patch testing, together with the clinical manifestations, constitute the most widely used diagnostic approach in such situations. Metals used in dental practice - particularly amalgams and gold - are the most commonly reported causes of intraoral allergic reactions, though hypersensitivity to resins is increasingly mentioned in the literature, as a consequence of their increasingly widespread use. The systematic intraoral elimination or substitution of materials inducing cutaneous hypersensitivity has recently been questioned, while on the other hand it not possible to discard an allergic component in some nonspecific stomatological disorders.

The present study offers clinicians an evidence-based update of current knowledge in this field.

Key words: *Intraoral allergic reactions, dental materials.*

INTRODUCTION

A number of systemic allergic reactions clinically manifest with facial and oral signs and symptoms. Such disorders have been well defined and are often described in the medical and dental literature. In contrast, contact allergy reactions affecting the oral mucosa are poorly understood clinical entities and are much less frequently mentioned in the conventional buccodental literature or even in specific treatises on medicine and oral pathology (1,2).

There has been a recent increase in the number of articles addressing contact allergy of the oral mucosa in response to different foods, oral hygiene products and materials used in dental practice. These studies suggest that such contact reactions may be more common than previously believed. On the other hand, it is very likely and frequent for intraoral allergic reactions to be mistaken for other clinically similar processes (3).

The signs and symptoms of a significant number of alterations

and disorders of the oral mucosa can prove quite nonspecific and heterogeneous, and the patients are often examined - and in some cases managed - not only by general physicians but also by dermatologists, ear, nose and throat specialists, allergologists, maxillofacial surgeons and dentists, with frequent cross-referral among specialists in seek of a solution to the problem. Both the diagnosis and treatment of such disorders is often laborious and imprecise, and is not always satisfactory - as a result of which the problem persists in time (4,5).

Dental materials have been universally used for many years, and much experience has been gained relating to the contact of such materials with the dental tissues and mucosal membranes. In the past decade there has been considerable progress in our knowledge of the biocompatibility of the different materials used in dental practice. However, while such improvement in knowledge has helped to resolve past uncertainties, it has also given rise to new questions. In effect, a lot still remains to be done in this field (3).

The incidence of hypersensitivity to dental materials generally appears to be low. In a recent study of 400 patients with prostheses, only one adverse reaction to the materials employed was documented (6).

The present study affords a clinical review and update on allergic reactions to the materials used in dental practice. The aim is not to offer an exhaustive review of the relevant literature but rather to provide an evidence-based update for clinicians regarding current knowledge in the field.

MATERIAL AND METHODS

The literature was subjected to a Medline search, since the latter constitutes one of the most complete databases of its kind, with references to over 3500 publications, including those considered to be the most important. It moreover contains the most relevant dental index (the Index to Dental Literature)(7). The search was based on the descriptors «allergy» and «oral mucosa», with restriction of the search period to the past 10 years. This yielded an initial list of over 300 references. A first selection was made of those references containing key words or with a title of possible interest for the present study, while a second selection comprised an evaluation of the Abstract of each publication. This process provided a final list of 28 articles of interest. Some older though sufficiently interesting publications were also evaluated, together with the consultation of volumes in oral medicine, allergy, dermatology and occupational diseases.

PHYSIOPATHOLOGICAL BASES OF ALLERGIC LESIONS

Allergy constitutes an abnormal and exaggerated host reaction to contact with an external substance (allergen) to which other individuals in comparison do not respond (2,8).

Intraoral contact allergy (IOCA) can be included among the situations of contact dermatitis of allergic physiopathology (1). It requires participation of the immune system in the form of a delayed hypersensitivity or Gell and Coombs type IV reaction. Type I (i.e., IgE-mediated immediate hypersensitivity) reactions are comparatively much less frequent (9,10).

Contact allergy is acquired and specific for one or more substances, and develops over a period of days; the clinical manifestations may present many years after initial contact with the culprit allergen (11).

The process begins when a foreign substance comes into contact with the skin or mucosal membranes. In most cases, haptens are the substances responsible for the induction of contact sensitivity. A hapten is an incomplete antigen of low molecular weight (usually under 500 Daltons) that binds to proteins to produce the complete antigen. In this sense it is essential for the hapten to penetrate the skin or mucosa, with uptake by the Langerhans cells (LCs) and binding to the type II major histocompatibility complex for presentation of the antigen to the lymphocytes. LCs represent 2-4% of all epidermal cells and originate in the bone marrow. They are considered to be the main type of antigen presenting cell (APC). Other cells (keratinocytes, fibroblasts, endothelial cells, macrophages) can occasionally and under special circumstances also function as APCs.

The LCs migrate through the basal membrane into the dermis and on through the lymphatic system to the paracortical zone of the regional lymph nodes, where they present the antigens to the resident lymphocytes. This process can take hours or days. Within the lymph nodes, the LCs with the antigenic peptide come into contact with the HLA-DR molecules of virgin lymphocytes, resulting in the induction of a series of metabolic and morphological changes in these latter cells, with the production of different cytokines capable of modulating and amplifying the corresponding immune response. A result of all these interactions is the clonal proliferation of effector T lymphocytes with a short half-life (weeks) and of long half-life (years) memory T cells, both of which are responsible for the host response to future contacts with the culprit allergen (10,12,13).

Once the host has been sensitized to a specific substance, subsequent (i.e., repeat) contact of the latter with the skin or mucosal membranes induces a rapid reaction, usually within 24-48 hours. The hapten binds to the epidermal proteins and, via LC mediation, activates the effector T cells, which in turn release different lymphokines (mitogenic factor, migration inhibition factor and cytotoxic, chemotactic and antigenic mediators, leukotrienes, interferon and interleukins) that mediate the associated inflammatory response and clinical manifestations of the process.

In contrast, immediate hypersensitivity reactions are not mediated by immunocompetent cells but by IgE and IgG4 immunoglobulins which induce mast cell degranulation, with the acute release of inflammatory mediators. This type of hypersensitivity reaction is only exceptionally observed in association with the materials used in dental practice (12).

CLINICAL MANIFESTATIONS OF INTRAORAL CONTACT ALLERGY

The diagnosis of intraoral contact allergy (IOCA) is often complicated. No single pathognomonic or specific manifestations of the process exist, and it is often very difficult or even impossible to distinguish IOCA from chronic physical

or chemical irritations, irritative contact dermatitis/stomatitis and other types of stomatitis, chronic trauma produced by teeth or fillings in poor condition, irritation caused by the wearing of dentures, parafunctional habits or other types of trauma and signs of disease with oral manifestations (1,2,11,14). Correct diagnosis requires a direct space-time (cause-effect) relation between the signs and symptoms and exposure to the purported allergen - a situation which is not always possible (2,10).

The usual elementary lesions comprise some or all of the following: erythema, edema, desquamation, vesicle formation and, in some cases, ulceration, which may be regarded as the guiding signs of IOCA (1,15,16). In some situations, particularly when an acute reaction is involved, the patient may refer itching, burning sensation, and even pain when mucosal surface continuity is lost. Nevertheless, asymptomatic, paucisymptomatic or intermittent presentations are very frequent.

The literature describes a large number of conditions supposedly related to IOCA, including oral lichen planus (OLP), lichenoid reactions, erythema multiforme, leukoplakia, leukoerythroplasia, erythroplasia, burning mouth syndrome, pemphigus, pemphigoid, glossodynia, stomatitis, angioedema, prosthetic stomatitis, ulcers, aphthae, cheilitis, geographic tongue, glossitis, rhagades, gingivitis, periodontitis, leukokeratosis, melanosis, tattoos and distant extraoral manifestations: eczemas, dermatitis, alopecia, facial and acral erythema and edema, asthma, genital mucositis, and conjunctivitis (1,4,5,12,14-23).

However, most such manifestations do not withstand a reasonably critical analysis. Table 1 shows the clinical manifestations reported in a number of studies. No statistically valid conclusions can be drawn, however, since the studies differ considerably in terms of their inclusion criteria, diagnostic criteria, the tests employed, follow-up, design and aims. The methodological soundness of many of them is moreover questionable. Furthermore, it should be taken into account that such studies are fundamentally carried out by dermatologists, whose knowledge and activities center on the skin - with less emphasis on the mucosal membranes. The specific lesions of the oral cavity are usually seen by dermatologists as a derivation of some cutaneous process, with oral signs and symptoms associated to dermatocutaneous and dermatomucosal disorders. As an example, current scientific knowledge makes it possible to discard an allergic basis for processes such as gingivitis, periodontitis, leukoplakia or geographic tongue.

Hypersensitivity reactions to materials used in dental practice seem to be relatively infrequent - much less so than hypersensitivity reactions at skin level (6). The probable explanation for this is that saliva quickly clears, dilutes and eliminates the allergens. Moreover, the limited keratinization of the mucosa, which makes hapten binding more difficult, its intense vascularization which tends to eliminate allergens from the zone, and the important mechanical resistance of the oral mucosa also seem to play a role (1,3,24).

Although no single clinical condition of IOCA exists, the literature constantly considers the association between contact stomatitis and lichenoid reactions (1,4,12-16,20,23,25)(Fig. 1).

The term oral lichenoid reaction (OLR) or eruption was proposed by Finne (26) in reference to lesions clinically indistinguishable from oral lichen planus (OLP) and where a concrete etiological factor may be inferred and/or demonstrated (specifically mercury, in the original description by Finne), in order to distinguish the condition from OLP - which is generically idiopathic. The presentation of OLR, in the same way as OLP, can be reticular, in the form of plaques, atrophic and erosive, or a combination of the latter. Unlike OLP, however, OLR attributable to hypersensitivity mechanisms is not usually symmetrical and is located in direct vicinity to the triggering factor (12,14,20,23,25,27). OLR has been described in response to numerous culprit factors, including antimalarial drugs, oral antidiabetic medication, antihypertensive agents and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as well as acrylic resins and metals used in dental practice (14,19,28). Extensive studies have identified hypersensitivity reactions in response to mercury in between 12-78.9% of all cases of OLR (20,29). It has even been suggested that an important number of cases of OLR in which no sensitizing factor is identified are effectively mediated by hypersensitivity reactions - though the appropriate allergenic elements have not been tested (25). Likewise, there are common references to nonspecific mucositis-stomatitis as habitual manifestations of IOCA (Table 1).

In a large series, Koch (20) found OLR only to exhibit a statistically significant relation to hypersensitivity induced by dental materials. In the case of the other supposedly related lesions, the sensitization percentages were similar to those recorded in the controls. Nevertheless, inflammatory lichenoid and nonspecific conditions are frequent. It is likely that many cases of allergy are not diagnosed or are misdiagnosed - thus creating difficulties for both the patient and physician. Consequently, it seems advisable for dentists and oral physicians to consider the possibility of allergic contact stomatitis in the differential diagnosis of nonspecific lesions of the oral mucosa (1).

Among the materials used in dental practice, two groups can be established: metals and non-metals, as detailed below.

Metals

To date, most references to IOCA involve metals used in dental practice. Koch (14) proposed the term «dental restoration metal intolerance syndrome», which seems quite adequate, particularly considering that in many cases it is very difficult or almost impossible to distinguish contact allergy from contact irritative dermatitis (1).

-Amalgams

Mercury amalgams remain the most important restorative material in dental practice, and have been applied in millions of cases all over the world. Despite this fact, the reported cases of hypersensitivity to such amalgams are relatively few. By far the most common reaction is represented by OLR, involving a cell-mediated type IV delayed hypersensitivity reaction to some of the components - almost always mercury, though sometimes also copper, zinc or tin (10,12,30).

The most common situation is the observation of OLR in close vicinity to the amalgam restoration, whereby in order to suspect

a contact allergic reaction it is essential for the lesion to be in direct contact with the amalgam. Confirmation is provided by positive patch testing and by the disappearance or improvement of the clinical lesions after removing the restoration. In this sense it is very curious to observe that in mouths with numerous restorations, allergic reactions may be seen to affect only some of the latter, and their removal causes the clinical manifestations to disappear even when leaving the rest of the restorations in place (1,4,12,14,20,25,30). It is also interesting to note how the lesions disappear when the amalgam is covered with a crown instead of being eliminated (4,12).

A much less frequent observation is OLR in a mouth with amalgam restorations but no direct contact between the lesions and the restorations. In such situations it has been proposed that sensitization is not the underlying cause but rather a consequence of the oral lesion; the allergens would purportedly penetrate the altered mucosa - being unable to do so through the otherwise intact mucosal layer (14). An opinion opposed to this idea is that of Bratel (31), who considered that an intraoral hypersensitivity reaction to mercury cannot be the cause of the manifestations, and that some other associated epiphenomenon must be involved.

Even less common - with barely 100 cases reported in the literature (many of which are moreover doubtful) - are distant extraoral lesions (8,12,20). In these situations the implicated phenomenon is a type I reaction, i.e., not mediated by immunocompetent cells but rather by antibodies. The manifestations may occur at any point of the skin (though with a predilection for the face and limbs), and particularly the mucosal membranes (23,25). The signs and symptoms usually only manifest at times associated with amalgam manipulation (placement or withdrawal), and tend to be minimal or inexistent once mercury release has ceased (12,23). In this sense it should be taken into account that the amount of mercury freed from the dental amalgam is much less than the amount ingested daily (3). For these reasons careful manipulation and rubber dam isolation of the operating field is advisable in all cases.

It is also very difficult to explain why certain very old amalgam restorations remain asymptomatic for years, only to begin to produce manifestations at a much later date (14).

-Gold

Gold is the dental material which most often shows positive epicutaneous testing, even more so than mercury (32). Despite this fact, however, oral hypersensitivity reactions associated with gold restorations are relatively rare. Indeed, gold in many cases constitutes the metal of choice in patients generically classified as being «allergic to metals». The explanation for this apparent paradox is simple. For a metal to exert biological action (local toxicity, allergy or mutagenicity), it must first undergo corrosion and release. No study to date has demonstrated hypersensitivity reactions to any metal in the absence of corrosion and release of the metal ions (3). Gold, together with platinum, is extremely stable - hence the fact that hypersensitivity reactions to it are so scarce (3,20,32). It has been demonstrated that most individuals with hypersensitivity to gold (as confirmed by patch testing) are able to tolerate dental restorations with this metal (25,32).

Although a common physiopathological basis is involved, dermatitis caused by gold in jewelry seems to be independent to a point of the reactions seen at oral mucosal level. There have been reports of OLR with gold crowns in people wearing gold jewelry, and *vice versa* (14). Gold in the mouth appears to be more prone to induce sensitization than gold at skin level - due to factors such as temperature, chemical products in foods and drink, continuous friction, and the presence of saliva (32).

There have been descriptions of crossed hypersensitivity and coexisting hypersensitivity between gold and mercury. In effect, it has been suggested that people allergic to one metal have a 90% probability of also being allergic to the other (33), and in all cases the lesions have been shown to heal after eliminating mercury while retaining the other metal - even in the presence of positive patch testing of the latter. For this reason the existence of a positive epicutaneous test for gold, in a person with dental restorations made of this metal, is not sufficient reason for removing the restorations (4,32).

-Nickel

Nickel is the metal which most often induces cutaneous allergic reactions (3,5,15,18). A curious observation is that the percentage of hypersensitivity reactions parallels the number of people who use the metal. Thus, the problem is more common in women than in men, and among the latter the incidence is greater in those individuals who wear earrings and undergo *piercing* (8,33). However, the use of nickel is not as common in the mouth as it is at skin level (imitation jewelry), and the incidence of allergy to nickel contained in dental alloys is low. It has been suggested that the presence of nickel in dental restorations and in imitation jewelry increases the probability of allergic reactions (8), though the opposite has also been postulated (i.e., the induction of tolerance phenomena)(34). Furthermore, there have been reports of patients with allergy to nickel at skin level, but with concomitant nickel-containing dental restorations in the absence of manifestations of any kind (15,18,23). This indicates that the presence of contact dermatitis due to nickel does not necessarily imply that the same problem will develop within the oral cavity. There are several references to allergic reactions to the nickel contained in orthodontic apparatuses (arches, brackets, ligatures, welding). However, a critical evaluation of these cases does not allow confirmation of their allergic nature; indeed, local irritation, galvanism or trauma may be involved (22,23,35). In addition, metal components containing nickel also usually contain chromium and cobalt, and combined reactivity to all of these elements is very common. Curiously, the substitution of nickel-containing elements (particularly in orthodontics) with other components that also contain this metal but in lesser amounts or involving a lesser nickel release rate contributes to resolve the manifestations (35). In this context it seems that nickel release is considerably less in the case of nickel-titanium elements than in stainless steel components and weldings (8).

Non-metals

IOCA to non-metals are notoriously less frequent. In this context, mention should be made of hypersensitivity reactions to acrylic resins. Since the early century a relationship was suspected between allergy to acrylic materials of the base of

the prostheses and the development of prosthetic stomatitis (36). Starting with the studies of Fisher (37), the theory became established that such allergic phenomena may be an important cause of what was referred to as stomatitis venenata, and it is now postulated that the condition is attributable to local irritation and the presence of *Candida* - though the possibility in some cases of an allergic origin cannot be ruled out (38).

Kanerva (39) was the first to describe hypersensitivity to dental components, and curiously the manifestations appeared in those who manipulated such materials (dentists, hygienists and clinical auxiliary personnel). The culprit allergens have been shown to be the resin oligomers. Hypersensitivity reactions have also been reported against HEMA, bis-GMA and methacrylate resins present in composites - though it is quite rare to find free particles once the material has polymerized. The presence of free monomer has been estimated to represent less than 1% of the total product - the values being lower for thermo- or photopolymerized materials and greater in the case of autopolymerizing products (24,40). For this reason hypersensitivity reactions to composite restorations are quite rare (4,5). Furthermore, it has been reported that the acrylic material sensitization potential through the mucosa is less than through the skin (1,24). Allergic reactions have also been described to provisional acrylic crowns - the cause being attributed to the non-polymerized resin (40).

This is undoubtedly a very interesting field that will give rise to new developments in the coming years, considering the novelty of the products involved, the relative lack of parallel studies of the associated side effects, and the impressive spread of their use (and overuse).

Withdrawal effect

It is easy to understand that in the presence of a supposedly allergenic element (positive clinical manifestations and patch test), its withdrawal will lead to improvement and healing of the lesions in a period of days or weeks (10,41). A number of studies have been made in this sense (Table 2), with documented clinical healing rates after withdrawal of between 48-95%. Consequently, there is a significant proportion of cases in which the lesions do not resolve upon eliminating the purported allergen. This suggests that the phenomenon involved is not a true allergic reaction or that the diagnostic reliability is suboptimal - or both (1).

None of the studies published in the literature to date have evaluated re-exposure to the allergen to investigate reproduction of the lesions (2). Another paradox is the suspicion that a threshold presence of the allergen is required within the mouth, below which no clinical manifestations develop. This has no physiopathological explanation (since allergic reactions are dose-dependent), though it has been confirmed in clinical experience. Probably in such situations the limit between toxicity and allergy is not precisely defined (3).

PATCHES AND TEST BATTERIES

The laboratory technique most commonly used to diagnose contact allergy is the patch test (1,3,4,12); indeed, the American Academy of Dermatology considers it the method of choice for the standardized diagnosis of patients with allergic contact dermatitis (42).

Dermatologists, and particularly allergologists, are experienced in the application and interpretation of epicutaneous patch tests. The latter are simple to perform, require simple and standardized material, are inexpensive and relatively convenient for both the patient and physician. Probably for these reasons and because the purportedly allergenic substances are the same, practically all diagnostic techniques in intraoral allergy are epicutaneous tests. Some studies have been published in which the patches are applied intraorally in resin plaques specially adapted for contact with the palate (43), though conventional testing upon the skin appears to afford equivalent information (15).

The method basically consists of application to the skin (usually the forearm or back) of a compound normally dissolved in an adequate vehicle and at different concentrations, followed by occlusion. The two systems most widely used internationally are the Finn Chambers technique, in which the allergens dissolved in vehicle are placed in a small aluminum or plastic chamber affixed to the skin with a hypoallergenic adhesive film, and the TRUE test, in which the allergens are included in a hydrophilic gel layer printed onto a polyester patch which is in turn occluded with acrylic adhesive. Most conventional series currently used are based on this latter method - unlike the specific dental series, which predominantly make use of allergens in chamber presentation (3-5,12,14,18,20,22-24)(Fig. 2).

Posteriorly, one or more patch readings are made, usually within the first 72 hours after application (4,14,32,44). However, some studies have reported initially negative results that undergo positive conversion after 10 and 17 days; consequently, it may be advisable to perform additional delayed readings in those cases with clinically suspected intraoral hypersensitivity (20). On the other hand, the literature also refers studies in which the opposite applies, i.e., positive readings after 24 hours that undergo negative conversion after 48 or 72 hours. Early patch test readings are therefore also advisable (44).

An aspect requiring evaluation is represented by the elements studied in the test batteries, which vary among different countries. Even many hospital services make use of customized or proprietary specific batteries. Nevertheless, the conventional series are all very similar, and many related batteries with specific activities have been developed (41,45).

Another source of variability is represented by the vehicles and concentrations used. The allergens are usually dissolved in water, alcohol, vaseline and oil, at different concentrations, and in the form of different salts (sulfate, nitrate, chloride). The results of epicutaneous patch testing can vary according to these different parameters (3,13,41). Although the studies consulted have not used the same allergens, dispersing agents and concentrations, they do coincide to an important degree. Consequently, although the results reported by different series are not entirely comparable, reasonable comparability is possible - particularly when a clinical rather than a strictly biostatistical perspective is adopted.

The studies consulted in the literature have made use of different batteries: the International Contact Dermatitis Research Group (4,23), the European Standard and Dental Material Series (8,12,22), the Chemotechnique Dental Screening Series (18),

the TRUE Test Standard Series (5), the German Contact Dermatitis Group Series (20), the Stomatitis and Dental Hygienist Metal Series (25), the Nordic Institute Dental Series (15), and the Dental Screening Series (27). In essence, all of them make use of practically the same products, which coincide with those generating the highest allergenic prevalences. For this reason, while differences exist in allergen concentration and vehicles, and in the corresponding test reading times, parallelisms between different series can be appraised - though the validness and reliability of the conclusions drawn cannot be ensured.

According to the literature, patch testing is by far the most widely used technique, and is considered the method of choice for diagnosing intraoral contact allergy (42). However, as with any other diagnostic test, its quality ideally should be assessed in terms of its validness and reliability (46,47). In this context, the validness of a test is determined by its sensitivity (i.e., capacity to detect patients presenting the study condition) and specificity (i.e., the capacity of the test to yield a negative result in patients who effectively do not present the study condition). To our knowledge, no study to date has evaluated epicutaneous patch testing for the detection of intraoral contact allergy (IOCA) from this perspective.

A first obstacle is posed by the definition of who suffers IOCA and who does not. As has been mentioned above, no single or pathognomonic process exists, though lichenoid reactions in the immediate vicinity of contact/exposure are the most frequently referred alterations (12,14,20,23,25,27,29).

From a theoretical perspective, the sensitivity of an epicutaneous test should be very high, since in the event of prior sensitization (and thus the existence of specific T cells), contact with the allergen should trigger a response. In some situations this is not the case, however, e.g., in immune depression, the administration of corticoids or antihistamines, exposure to ultraviolet radiation, or local alterations of the skin where the test is performed (41).

Clinical allergic responses have been described to nickel and cobalt, in the presence of negative skin testing, though with positive reaction to ingestion and patient healing after elimination of these metals - thus implicating a lack of epicutaneous test sensitivity (22). There are also cases of supposed allergy in which withdrawal of the allergen leads to clinical improvement and healing, despite the fact that testing fails to identify the culprit allergens. Such cases could be explained by the existence of false allergic phenomena, non-testing of the required allergens, or deficient test sensitivity performance (22,25). The existence of an important proportion of doubtful test readings should also be taken into account (41,48). In this context, even considering the false-negative results, epicutaneous testing has shown high sensitivity in detecting the allergens responsible for IOCA. The clinical value of these results is a separate matter (3).

Concrete information regarding test specificity is also lacking. A considerable number of studies mention positive results of testing for a given allergen in the absence of any clinical manifestations, and despite the presence of the supposed allergen within the oral cavity (14,20). As has been seen, allergy to nickel

is very common among the general population, and nevertheless many individuals with allergy to the metal (as confirmed by patch testing) tolerate dental restorations containing nickel with no signs or symptoms (18,23). In this sense, Vamnes reported that most patients with positive patch testing to gold are able to tolerate gold-containing dental restorations without problems (32). Koch in turn recorded a 3-16% incidence of positive responses to mercury and gold in patients with no corresponding clinical manifestations of any kind (14).

Similar consideration can apply to allergic reactions induced by the mercury contained in amalgams, which disappear after eliminating some of the fillings while leaving the rest in the mouth (20). In these cases the manifestations disappear and the patch test remains positive - with the allergen still in the oral cavity.

Another aspect that should also be commented is the reproducibility (reliability) of patch testing, which depends on a number of factors - some related to the technique employed, and others to the patient condition (immune status, drug use, exposure to ultraviolet radiation, local alterations) and the interpretation of the results (patch tests are very easy to perform, though evaluation of the results may be another matter, e.g., many doubtful readings exist, and considerable experience is thus required)(10,41,48,49). The literature effectively provides specific references to the reliability of patch testing - probably because the experimental design required to evaluate reliability is quite simple. Brash (49) reported a reproducibility of 83% in a series of 1285 patients, in the context of a large and well designed multicenter study. Lesser percentages were obtained by Gollhausen (around 58%)(50), while superior reproducibility performance (over 91%) has been documented by other authors (48,51-53). Thus, skin patch testing can be considered to offer high or very high (though not absolute) reliability.

It is usually considered that the results of epicutaneous testing are analogous to those of intraoral tests. However, few studies have specifically dealt with this aspect to date, and the above supposition persists more as a result of routine and convenience rather than due to the existence of solid evidence (3,15,32,43).

CONCLUSIONS

The prevalence of intraoral contact allergy (IOCA) to the materials used in dental practice appears to be relatively low.

The great majority of allergic reactions to dental materials correspond to type IV delayed hypersensitivity phenomena mediated by T lymphocytes.

Dental amalgams are the most common origin of IOCA. The current very widespread use of acrylic materials will surely lead to an increase in the number of allergic phenomena.

In order for a material (metal or otherwise) to induce allergic manifestations, it must first undergo corrosion and particle release. No single or pathognomonic IOCA lesion exists, though lichenoid reactions are the most frequent clinical manifestations associated with the disorder.

Positive epicutaneous patch testing affords a diagnostic orientation that must be accompanied by clinical manifestations to secure a diagnosis of IOCA.

Cutaneous and intraoral hypersensitivity reactions are not always analogous.

The systematic withdrawal or replacement of restorations containing materials that yield a positive epicutaneous test is not warranted.

Allergy can be included in the differential diagnosis of many nonspecific or unclear intraoral clinical disorders.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. De Rossi S, Greenberg M. Intraoral contact allergy: a literature review and case reports. *J Am Dent Assoc* 1998;129:1435-41.
2. Patterson R, Grammer LC, Greenberger GD. Allergic diseases. Diagnosis and management. eds. Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers; 1997.
3. Wataha J. Biocompatibility of dental casting alloys: A review. *J Prosthet Dent* 2000;83:223-34.
4. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T. Oral mucosal disease investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 1996;34:263-7.
5. Vilaplana J, Romaguera C, Cornellana F. Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 1994;30:80-4.
6. Gjerdet NR, Askevold E. National reporting of adverse reactions to dental materials. The Norwegian registry. *J Dent Res* 1998;77:823
7. Pestaña A. El MEDLINE como fuente de información bibliométrica de la producción española en biomedicina y ciencias médicas. Comparación con el Science Citation Index. *Med Clin* 1997;109:506-11.
8. De Silva B, Doherty V. Nickel allergy from orthodontic appliances. *Contact Dermatitis* 2000;42:102-3.
9. Wilson A, Deacock S, Downie I, Zaki G. Allergy to local anaesthetic: the importance of thorough investigation. *Br Dent J* 2000;188:120-2.
10. Veien N. Clinical features. En: Rycroft R, Menne T eds. *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag; 1992. p. 154-204.
11. Blancas R, Ancona A. Eczema alérgico de contacto. Mecanismos inmunológicos. En: Conde-Salazar L; Ancona A eds. *Dermatosis profesionales*. Barcelona: Signament edicions; 2000. p. 37-40.
12. McGivern B, Pemberton M, Theaker ED, Buchanan JA, Thornhill MT. Delayed and immediate hypersensitivity reactions associated with the use of amalgam. *Br Dent J* 2000;188:73-6.
13. Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM, eds. *Clinical immunology*. Londres: Gower medical ed; 1992. p. 14.9-14.11
14. Koch P, Bahmer F. Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis* 1995;35:323-8.
15. Wiltshire W, Ferreira M, Ligthelm A. Alergia a los materiales dentales. *Quintessence Int* (ed esp) 1997;10:333-40.
16. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam associated oral lichenoid reactions: clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:459-65.
17. Sainio EL, Kanerva L. Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 1995;33:100-5.
18. Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2000;43:183-4.
19. Korstanje M. Drug induced mouth disorders. *Clinic Experiment Dermatol* 1995; 20:10-8.
20. Koch P, Bahmer F. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical allergological and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-30.
21. Cibirka R, Nelson S, Carol A. Burning mouth syndrome: A review of etiologies. *J Prosthet Dent* 1997;78:93-7.
22. Veien N, Borchorst E, Hattel T, Laurberg G. Stomatitis or systemically-induced contact dermatitis from metal wire on orthodontic materials. *Contact Dermatitis* 1994;30:210-3.
23. Veien N. Stomatitis and systemic dermatitis from mercury in amalgam dental restorations. *Contact Dermatitis* 1990;8:157-60.
24. Agner T, Menne T. Sensitation to acrylates in a dental patient. *Contact Dermatitis* 1994;30:249-50.
25. Yiannias J, Azhary R, Hand J, Pakzad S, Rogers R. Relevant contact

- sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:177-82.
26. Finne K, Göransson K, Winckler L. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int J Oral Surg* 1982;11:236-9.
27. Pecegheiro M, Sachse M, Amaro J, Farinha P, Fonseca I. Oral lichen planus versus oral lichenoid eruption as a manifestation of contact allergy. *Contact Dermatitis* 1999;40:333-4.
28. McCarten BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug reactions. *Oral Diseases* 1997;3:58-63.
29. Kaaber S. Allergy to dental material with special reference to the use of amalgam and polymethylmethacrylate. *Int Dent J* 1990;20:359-65.
30. Eley BM. The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 6: possible harmful effects of mercury from dental amalgam. *Br Dent J* 1997;182:455-9.
31. Haraldson B, Yontchev M, Öhman S, Ottosson J. Potential side effects of dental amalgam restorations. *Eur J Oral Sci* 1997;105:234-43.
32. Vammes J, Morken T, Helland S, Gjerdet N. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2000;42:128-33.
33. Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Hariya Y, Nakayima H. Gold dermatitis due to ear piercing: correlations between gold and mercury hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 1994;31:89-91.
34. Janson G, Dainesi E, Consolaro A, Woodside D, De Freitas M. Nickel hypersensitivity before, during and after orthodontic therapy. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1998;113:655-60.
35. Bishara S. Oral lesions caused by an orthodontic retainer. A case report. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1995;108:115-7.
36. Fisher A. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic resin denture material. *J Prosthet Dent* 1956;6:593-602.
37. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis. The etiology in relation to trauma and infection. *Acta Odontol Scand* 1970;28:71-92.
38. Cumming C, Wight C, Blackwell CL, Wray C. Denture stomatitis in the elderly. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:82-5.
39. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis* 1989;20:201-11.
40. Hochman N, Zalkind M. Hypersensitivity to methyl methacrylate: mode of treatment. *J Prosthet Dent* 1997;77:93-6.
41. Ancona A, Blancos R, Conde-Salazar L. Pruebas epicutáneas o patch test. En: Conde-Salazar L, Ancona A eds. *Dermatosis profesionales*. Barcelona: Signament edicions; 2000. p. 47-54.
42. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL. Guidelines of care for contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:109-13.
43. Axell T, Spiechowicz E, Glanz PO, Andersson G, Larsson A. A new method for intraoral patch testing. *Contact Dermatitis* 1986;15:58-62.
44. Manuskiatti W, Maibach H. 1- versus 2- and 3- day diagnostic patch testing. *Contact Dermatitis* 1996;35:197-200.
45. Conde-Salazar L, Ancona A. Tabla de alérgenos y suministradores de material. En: Conde-Salazar L, Ancona A eds. *Dermatosis profesionales*. Barcelona: Signament edicions; 2000. p. 55-60.
46. Tafalla M, Conde JL. Evaluación epidemiológica de técnicas de salud. *RCOE* 1997;2:263-98.
47. Hulley SB, Cummings SR, eds. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Barcelona: Doyma; 1993.
48. Bousema MT, Geursen AM, van Joost T. High reproducibility of patch test. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:322-3.
49. Brash J, Hanseler T, Aberer W. Reproducibility of patch test. A multicenter study of synchronous left versus right sided patch tests by the German Contact Dermatitis Contact Group. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:584-91.
50. Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Reproducibility of patch test. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1196-202.
51. Lindelöf B. A left versus right side comparative study of Finn Chamber patch tests in 220 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1990;22:288-9.
52. Lachapelle JM, Antoine JL. Problems raised by the simultaneous reproducibility of positive allergic patch test reactions in man. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:850-4.
53. Laine J, Kalimo K, Forssell H, Happonen R. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol* 1992;126:10-5
-