

Contactallergie door para-fenyleendiamine in permanente haarkleuring

Contact allergy caused by p-phenylenediamine in permanent hair dye

Mw. dr. T.A. Vogel¹, mw. C.M. Oosteweche², mw. dr. M.L.A. Schuttelaar³

Samenvatting

De aromatische amine para-fenyleendiamine (*p*-phenylenediamine, PPD) is een van de belangrijkste ingrediënten in permanente haarkleuring. Het is een klein molecuul, dat gemakkelijk de haarschacht kan binnendringen, snel polymeriseert in aanwezigheid van een oxidant en een zeer sterke eiwitbindende capaciteit heeft. Deze chemische eigenschappen van PPD maken het niet alleen een ideaal haarkleuringsmolecuul, maar ook een molecuul dat zeer gemakkelijk (ernstige) contactallergieën kan veroorzaken. In de algemene populatie varieert de prevalentie van PPD-contactallergieën tussen 0 tot 1,6% wereldwijd, terwijl deze prevalentie bij eczeempatiënten, die epicutane allergietesten ondergingen, ongeveer 3 tot 7% is. Klinisch kenmerken PPD-contactallergieën zich door een matig scherp begrensd jeukend erytheem, schilfering, en soms vesikels of bullae op het behaarde hoofd. Het metabolisme van PPD is zeer complex en nog niet volledig opgehelderd. Het bestuderen van penetratie en haptenisatie van PPD is uitdagend, omdat PPD gemakkelijk oxideert bij blootstelling aan de lucht en geconjugeerd wordt door arylamine *N*-acetyltransferase 1 in monoacetyl-PPD (maPPD) en diacetyl-PPD (daPPD). De balans tussen activatie (oxidatie) en enzymatische deactivatie (acetylatie) lijkt cruciaal voor het al dan niet induceren van een sensibilisatiereactie.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2016;16:39-43)

Summary

The molecule *p*-phenylenediamine (PPD) is a powerful sensitizer present in permanent hair dye and can cause severe contact allergic reactions. Its low molecular weight, the possibility of penetrating hair shaft and follicle, strong protein binding capacity and rapid polymerization in presence of a coupler and an oxidant make PPD an very effective hair dye molecule. Unfortunately, these characteristics make PPD also a very potent allergen. In the general population, the prevalence of PPD contact allergy ranges from 0 to 1.6%, while in consecutive eczema patients 3-7% of these patients are sensitized to PPD. PPD contact dermatitis is characterized by erythema and itch with scaling on the scalp and sometimes vesicles and bullae. The metabolism of PPD is very complex and has not yet been fully elucidated. Studying penetration and haptentation is challenging because PPD is easily undergoes spontaneous oxidation and can be conjugated through arylamine *N*-acetyltransferase 1 into monoacetylPPD (maPPD) and diacetylPPD (daPPD). The balance between activation (oxidation) and enzymatic deactivation (acetylation) and seems crucial for the sensitization of PPD.

¹arts-assistent dermatologie, ²co-assistent dermatologie, ³dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentieadres: mw. dr. T.A. Vogel, arts-assistent dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Dermatologie, De Brug 2.074, Huispostcode AB 21, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 050-3612520, e-mailadres: t.a.vogel@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: contactallergie, haarkleuring, immunologische reactie, metabolisme, para-fenyleendiamine

Keywords: contact allergy, hair dye, immunological reaction, metabolism, p-phenylenediamine

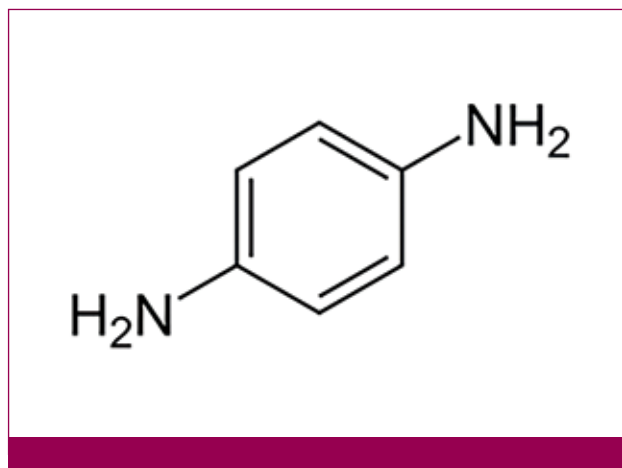
Ontvangen 15 februari 2016, geaccepteerd 3 mei 2016

Inleiding

In de 19^e eeuw werd opgemerkt dat het kleurloze para-fenyleendiamine (*p*-phenylenediamine, PPD, 1,4-diaminobenzeen, CAS no.106-50-3), onderworpen aan oxidatie, allerlei verbindingen vormt en donker kleurt. Dit bleek ideaal voor het permanent kleuren van organische materialen zoals textiel, bont en leder.^{1,2} Ook bleek het geweldig effectief als haarkleuringsmolecuul. Samen met het aanverwante 2,5-tolueendiamine (TDA, 1,4-diamino-2-methylbenzeen, CAS 95-70-5, synoniem *p*-tolueendiamine, PTD), dat enige tijd later ontdekt werd, zijn dit tegenwoordig de best onderzochte permanente haarkleuringsmoleculen.

Haarkleuring wordt geclassificeerd in tijdelijk, semi-permanent en permanent. Tijdelijke haarkleuring bevat grote moleculen die niet in de haarschacht opgenomen kunnen worden. De haarverfmoleculen blijven aan de buitenkant van het haar plakken en tijdens een wasbeurt worden deze gemakkelijk verwijderd. Semipermanente haarverf bevat veel kleinere moleculen. Deze kunnen opgenomen worden in de haarschacht. Door de afwezigheid van koppelaars, moleculen die de haarverfmoleculen aan elkaar kunnen koppelen en zo grote complexen kunnen vormen, kunnen de moleculen in de loop van meerdere wasbeurten uit de haarschacht weggevoerd worden. Permanente haarkleuring bevat naast de haarverfprecursoren PPD en TDA koppelaars zoals resorcinol of *m*-aminophenol, om de haarverfmoleculen aan elkaar te binden tot grote complexen.³ De toevoeging van ammoniak zorgt voor alkalische omstandigheden en bleekt het aanwezige melanine. Door de hoge zuurgraad van het haarkleuringsproduct kan de cortex van de haarschacht openen. Hierdoor is penetratie van de haarkleuringscomponenten mogelijk. Waterstofperoxide, aanwezig in het product, stimuleert vervolgens de oxidatie van de gepenetreerde precursoren, die daarna in het haar aan elkaar gekoppeld worden. Op deze manier worden moleculen gevormd die te groot zijn om uit de haarschacht te ontsnappen, en is een permanente haarkleuring gecreëerd. Deze permanente haarkleuring wordt, van alle typen haarkleuring, het vaakst gebruikt, met een marktaandeel in Europa van 70-80%.⁴

Dat het verven van haar een populaire activiteit is, toonden Søstved et al. aan. Uit hun onderzoek blijkt dat ongeveer 75% van de vrouwen en 20% van de mannen minimaal eenmaal in het leven het haar verft.⁵ De gemiddelde leeftijd waarop het haar voor het eerst geverfd wordt, ligt voor zowel mannen als vrouwen rond de 16 jaar. Haarverf is, naast een manier om grijs haar te bedekken, een belangrijk onderdeel van het modebeeld.



Figuur 1. Chemische structuur para-fenyleendiamine (PPD).

Momenteel zijn ongeveer 100 ingrediënten na goedkeuring door de Scientific Committee on Consumer Safety toegestaan voor haarverfgebruik in Europa.^{6,7} Enkele ingrediënten staan echter bekend als sterk sensibiliserend, waaronder het PPD. Voor andere haarkleuringsmoleculen zijn ook contactallergieën beschreven. Dit komt niet alleen doordat een individu tijdens het haarkleuren aan meerdere moleculen wordt blootgesteld, maar ook door de vergelijkbare moleculaire structuur die veel haarkleuringsmoleculen hebben.^{3,4,8-10}

In dit artikel wordt uitgelegd waarom PPD een krachtig allergeen is en heftige contactallergische reacties kan veroorzaken. De focus ligt op de chemische structuur, de PPD-specifieke penetratie en haptenisatie.

Chemische structuur

Het witte tot licht paarse PPD bevat 2 aminogroepen ($-NH_2$) die via een benzeenring gekoppeld zijn (zie Figuur 1). Het molecuul heeft een laag moleculair gewicht van 108 Dalton. Na oxidatie krijgt PPD een roodbruine en uiteindelijk een zwarte kleur.

Door het lage moleculaire gewicht penetreert PPD gemakkelijk in de haarschacht, bindt het sterk aan eiwitten en treedt snelle polymerisatie op in aanwezigheid van een koppelaar en een oxidant. Deze eigenschappen maken PPD een krachtige sensibiliserende stof die ernstige contactallergieën kan veroorzaken. Ondanks het soms heftige karakter van deze reacties, stoppen patiënten vaak niet met het verven van haar, maar accepteren zij schijnbaar de klachten van de allergie.¹¹

Epidemiologie

In de algemene populatie varieert de prevalentie van contactallergie voor PPD van 0 tot 1,6% wereldwijd,

terwijl deze prevalentie bij patiënten met eczeem bij wie epicutane allergietesten worden verricht ongeveer 3 tot 7% is.^{12,13} In de literatuur valt op dat in midden- en zuid-Europa meer PPD-contactallergieën voorkomen dan in Scandinavië. Dit kan mogelijk verklaard worden door hogere concentraties PPD die aanwezig zijn in donkerdere tinten haarverf.⁴ Yazar et al. vonden in hun onderzoek naar de aanwezigheid van PPD en TDA in haarkleuringsproducten, dat op de Spaanse markt 50% van de producten PPD bevat, terwijl in Zweden slechts in 16% van de producten PPD zit. In Zweden wordt vaker TDA gebruikt als haarverfprecursor.¹⁰

Klinische presentatie en diagnostiek

De klinische presentatie van een PPD-contactallergie kenmerkt zich door een matig scherp jeukend erytheem, met schilfering, papels, maar soms ook vesikels en bullae op de behaarde hoofdhuid, in het gelaat of op de handen (bij kappers).⁸

Wanneer individuen een reactie hebben gehad op haarkleuring, kunnen zij doorverwezen worden naar de polikliniek Dermatologie. Om de diagnose PPD-contactallergie te kunnen stellen, zullen diagnostische epicutane allergietesten (plakproeven) worden verricht. Tijdens deze testen wordt PPD normaliter getest als onderdeel van de Europese Standaardreeks in een concentratie van 1% in petrolatum of als onderdeel van de geprefabriceerde TRUE Test® in een concentratie van 0,090 µg/cm².¹⁴ Deze laatste wordt gebruikt in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Het allergeen wordt gedurende 48 uur onder occlusie op de rug aangebracht. Eventuele reacties worden in ieder geval na 72 uur door een dermatoloog beoordeeld aan de hand van criteria opgesteld door de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). Positieve reacties worden ingedeeld in zwak (+), sterk (++) en extreem sterk (+++). In het Universitair Medisch Centrum Groningen worden de reacties ook na 7 dagen beoordeeld om late reacties niet te missen.

Metabolisme van PPD

Het metabolisme van PPD is zeer complex en nog niet volledig opgehelderd.² Het bestuderen van penetratie en haptenisatie (de transformatie van PPD tot een allergeen) van PPD is uitdagend, omdat PPD zeer gemakkelijk oxideert bij blootstelling aan de lucht. Tijdens deze oxidatie vormen zich oxidatieproducten die nog sterkere sensibilatoren zijn dan PPD. Deze oxidatieproducten zijn echter vaak te reactief om door het stratum corneum van de huid heen te dringen. Zij vormen bindingen met eiwitten die aanwezig zijn in het stratum

corneum en kunnen niet door het immuunsysteem worden bereikt.

Tijdens elke haarkleuringsessie oxideert het grootste deel van de PPD onder invloed van waterstofperoxide. Slechts een klein deel van de PPD oxideert spontaan ten gevolge van contact met zuurstof dat aanwezig is in de lucht. Dit is gunstig, want de oxidatieproducten die bij spontane oxidatie ontstaan, *p*-benzoquinonediimine, benzoquinone en Bandrowski's base (BB), zijn krachtigere sensibilatoren.¹⁵⁻¹⁹ Bij zwarte henna-tatoeages wordt gebruik gemaakt van spontane PPD-oxidatie in afwezigheid van koppelaars en een oxidant.

Het enzym *N*-acetyltransferase 1 (NAT1), dat onder andere aanwezig is in de epidermis, kan voorkomen dat het vrije PPD oxideert. Ongeveer 1% van de PPD die aangebracht is op de huid, kan de huid penetreren en kan herkend worden door het immuunsysteem. NAT1 is, bij een normale functie van het enzym, in staat om 80% van deze PPD te *N*-acetyleren in monoacetyl-PPD (maPPD) en diacetyl-PPD (daPPD). Deze moleculen veroorzaken (bijna) nooit contactallergieën.^{20,21}

Toekomstperspectief

Genetica

PPD wordt beschouwd als een allergeen met krachtig sensibiliserend vermogen, maar slechts een klein percentage van de mensen die haarkleuring gebruiken, ontwikkelt een contactallergie. Dit suggereert dat naast blootstelling, genetische factoren een rol spelen.²² Er zijn recentelijk meerdere studies uitgevoerd om de rol van genetische polymorfismen te onderzoeken met betrekking tot biochemische en immunologische processen. Het pro-inflammatoire tumornecrosefactor (TNF) speelt een belangrijke rol in het stimuleren van naïeve T-lymfocyten.^{22,23} Blömeke et al. hebben aangetoond dat er een associatie bestaat tussen TNFα-308 G/A promotor-polymorfisme en een verhoogde kans op het ontwikkelen van een PPD-contactallergie.²³

In een studie met 90 PPD-ge sensibiliseerde personen is aangetoond dat een insertie/deletie-polymorfisme van het gen dat codeert voor het angiotensine-convertering enzym (ACE), geassocieerd is met een verhoogde kans op PPD-allergie.²⁴ Het enzym is via de afbraakproducten, substantie P en β-endorfine, betrokken bij de modulatie van Langerhanscellen en T-lymfocyten. Het genoemde polymorfisme leidt ertoe dat er minder van dit enzym wordt aangemaakt, waardoor meer afbraakproducten ontstaan en een pro-inflammatoire respons kan worden opgewekt.²²

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk aan een PPD-contactallergie wanneer een patiënt zich met dermatitis na permanente haarkleuring presenteert.
2. Kruisreactiviteit voor aanverwante moleculen is beschreven, waardoor opsporing van de bron niet alleen op PPD moet zijn gericht.
3. Adviseer patiënten met een bewezen contactallergie voor PPD of aanverwante moleculen te stoppen met gebruik van permanente haarkleuring en voorzichtig te zijn met aanverwante moleculen.

In 1997 heeft Kawakubo gevonden dat individuen met een *NATI*-genotype dat zorgt voor een enzym met een snel acetylerende capaciteit, minder vaak gesensibiliseerd zijn voor PPD, terwijl trage acetylactie juist een grotere kans op sensibilisatie geeft.¹⁵ De balans tussen oxidatie (activatie) en enzymatische acetylactie (deactivatie) lijkt cruciaal voor de sensibilisatie voor PPD. Genetische betrokkenheid speelt bij PPD-contactallergie een rol. De verwachting is dat in de toekomst meerdere genetische variaties worden ontdekt.

Nieuwe haarkleuringsmoleculen

Sensibilisatie voor PPD en andere moleculen uit de *para*-groep kan ook worden veroorzaakt door een kruisreactie tussen deze moleculen.²⁵ Een eerder door PPD gesensibiliseerd individu kan een allergisch contacteczeem ontwikkelen tegen TDA zonder ooit in aanraking te zijn geweest met dit molecuul. Er wordt door de industrie gezocht naar alternatieven. Recentelijk is een nieuw haarkleuringsmolecuul, 2-methoxymethyl-*p*-phenylenediamine (ME-PPD, 2,4-dinitrochlorbenzeen, CAS no. 337906-36-2), ontwikkeld. De introductie van een methoxymethyl-keten aan het PPD-molecuul heeft een haarkleuringsprecursor opgeleverd met uitstekende haarkleuringseigenschappen.²⁶ In vivo is aangetoond dat ME-PPD een mild sensibiliserend vermogen heeft ten opzichte van PPD en TDA. Daarnaast is onder gesimuleerde haarkleuringscondities aangetoond dat ME-PPD tot significant minder allergische elicitatiereacties leidt bij individuen met een PPD-sensibilisatie.²⁷ Dit kan verklaard worden door de verminderde herkenning van methoxymethyl-PPD door T-cellen, door de veranderde moleculaire structuur.²⁷

Conclusie

PPD heeft een laag moleculair gewicht, waardoor het gemakkelijk binnen kan dringen in de haarschacht. Het heeft een sterke eiwitbindingscapaciteit en kan in aanwezigheid van een koppelaar en een oxidant gemakke-

lijk polymeriseren. Dit maakt PPD uitermate geschikt als ingrediënt in permanente haarkleuring. Deze eigenschappen zorgen er echter ook voor dat sensibilisatie gemakkelijk optreedt. Met prevalenties tussen 3 en 7% in de plakproefpopulatie zijn PPD-contactallergieën niet zeldzaam. Genetische variaties, bijvoorbeeld in het *NATI*-gen, zorgen voor een nog hogere kans op sensibilisatie voor PPD. Daarnaast kan sensibilisatie optreden door kruisreacties met moleculair verwante moleculen, zoals TDA.

Ondanks een PPD-contactallergie is de wens tot het blijven kleuren van het haar bij veel individuen groot. Om deze reden wordt naarstig gezocht naar moleculen die wel de positieve aspecten van PPD als haarkleuringsmolecuul bezitten, maar waarbij de negatieve aspecten, namelijk het grote risico op sensibilisatie, ontbreken. Een veelbelovend voorbeeld van een dergelijk molecuul is ME-PPD.

Referenties

1. Hofmann AW. Beiträge zur Kenntniss der flüchtigen organischen Basen. *Justus Liebigs Ann Chem* 1850;74:117-77.
2. McFadden JP, Yeo L, White JL. Clinical and experimental aspects of allergic contact dermatitis to para-phenylenediamine. *Clin Dermatol* 2011;29:316-24.
3. Schnuch A, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W. para-Phenylenediamine: the profile of an important allergen. Results of the IVDK1. *Br J Dermatol* 2008;159:379-86.
4. Thyssen JP, Andersen KE, Bruze M, et al. p-Phenylenediamine sensitization is more prevalent in central and southern European patch test centres than in Scandinavian: results from a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2009;60:314-9.
5. Sosted H, Hesse U, Menne T, et al. Contact dermatitis to hair dyes in a Danish adult population: an interview-based study. *Br J Dermatol* 2005;153:132-5.
6. Yazar K, Boman A, Liden C. Potent skin sensitizers in oxidative hair dye products on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 2009;61:269-75.
7. Scientific Committee on Consumer Safety. Memorandum

- on hair dye Chemical Sensitisation. 2013. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_007.pdf.
8. Søsted H, Rustemeyer T, Gonçalo M, et al. Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis* 2013;69:32-9.
 9. Hamann D, Yazar K, Hamann CR, et al. p-Phenylenediamine and other allergens in hair dye products in the United States: a consumer exposure study. *Contact Dermatitis* 2014;70:213-8.
 10. Yazar K, Boman A, Lidén C. p-Phenylenediamine and other hair dye sensitizers in Spain. *Contact Dermatitis* 2012;66:27-32.
 11. Ho SG, Basketter DA, Jefferies D, et al. Analysis of para-phenylenediamine allergic patients in relation to strength of patch test reaction. *Br J Dermatol* 2005;153:364-7.
 12. Vogel TA, Coenraads PJ, Bijkersma LM, et al.; EDEN Fragrance Study Group. p-Phenylenediamine exposure in real life - a case-control study on sensitization rate, mode and elicitation reactions in the northern Netherlands. *Contact Dermatitis* 2015;72:355-61.
 13. Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy to p-phenylenediamine in the European general population. *J Invest Dermatol* 2016;136:409-15.
 14. European Society of Contact Dermatitis. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing. Recommendations on best practice. 2014. Beschikbaar op: http://www.escd.org/education/guidelines/Guidelineversion6_afterIRW_150211final.pdf.
 15. Kawakubo Y, Nakamori M, Schopf E, Ohkido M. Acetylator phenotype in patients with p-phenylenediamine allergy. *Dermatology* 1997;195:43-5.
 16. Krasteva M, Nicolas JF, Chabeau G, et al. Dissociation of allergenic and immunogenic functions in contact sensitivity to para-phenylenediamine. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:200-4.
 17. Aeby P, Sieber T, Beck H, et al. Skin sensitization to p-phenylenediamine: the diverging roles of oxidation and N-acetylation for dendritic cell activation and the immune response. *J Invest Dermatol* 2009;129:99-109.
 18. Coulter EM, Jenkinson C, Wu Y, et al. Activation of T-cells from allergic patients and volunteers by p-phenylenediamine and Bandrowski's base. *J Invest Dermatol* 2008;128:897-905.
 19. Eilstein J, Gimenez-Arnau E, Duche D, et al. Mechanistic studies on the lysine-induced N-formylation of 2,5-dimethyl-p-benzoquinonediimine. *Chem Res Toxicol* 2007;20:1155-61.
 20. Bonifas J, Scheitza S, Clemens J, Blomeke B. Characterization of N-acetyltransferase 1 activity in human keratinocytes and modulation by para-phenylenediamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:318-26.
 21. Zeller A, Pfuhler S. N-acetylation of three aromatic amino hair dye precursor molecules eliminates their genotoxic potential. *Mutagenesis* 2014;29:37-48.
 22. Schnuch A, Westphal G, Mossner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy--review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011;64:2-23.
 23. Blömeke B, Brans R, Dickel H, et al. Association between TNFA-308 G/A polymorphism and sensitization to para-phenylenediamine: a case-control study. *Allergy* 2009;64:279-83.
 24. Nacak M, Erbagci Z, Buyukafsar K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with allergic contact dermatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101:101-3.
 25. Xie Z, Hayakawa R, Sugiura M, et al. Experimental study on skin sensitization potencies and cross-reactivities of hair-dye-related chemicals in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 2000;42:270-5.
 26. Goebel C, Troutman J, Hennen J, et al. Introduction of a methoxymethyl side chain into p-phenylenediamine attenuates its sensitizing potency and reduces the risk of allergy induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;274:480-7.
 27. Blomeke B, Pot LM, Coenraads PJ, et al. Cross-elicitation responses to 2-methoxymethyl-p-phenylenediamine under hair dye use conditions in p-phenylenediamine-allergic individuals. *Br J Dermatol* 2015;172:976-80.