

## Corso di aggiornamento

### Tinture per capelli: possibili rischi per la salute

Loredana Gambardella e Lidia Sautebin, Dipartimento di Farmacologia Sperimentale e Centro Interdipartimentale di Ricerche in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli Federico II.

Le tinture per capelli rappresentano, ormai da molti anni, uno dei prodotti cosmetici, maggiormente utilizzati da uomini e donne. Negli ultimi anni si è molto discusso su un possibile legame tra l'impiego di tinture per capelli e l'insorgenza di forme neoplastiche quali cancro alla vescica e linfomi non-Hodgkin. E' per questo motivo che sono stati condotti, soprattutto negli Stati Uniti, alcuni studi su tale argomento ed i risultati ottenuti sono stati accuratamente valutati. Tra questi studi quello che ha nuovamente, dopo molti anni, rimesso in discussione la sicurezza dei coloranti per capelli riguarda uno studio caso-controllo condotto a Los Angeles (*Gago-Dominguez et al., 2001*) e pubblicato nel febbraio 2001 sull'autorevole rivista scientifica "International Journal of Cancer". Gli autori dello studio hanno sottolineato che sono stati identificati attraverso il database SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Los Angeles, 2098 pazienti eleggibili per lo studio; in particolare si trattava di pazienti "non-Asiatici", di età compresa tra 25-64 anni, affetti da cancro alla vescica diagnosticato tra il primo gennaio 1987 ed il 30 aprile 1996. Tra questi pazienti però:

- 175 erano troppo gravi per essere intervistati o sono morti prima di essere contattati;
- 74 non sono stati contattati perché il loro medico aveva negato il permesso;
- 267 avevano rifiutato di essere intervistati.

Alla fine, dunque, è stato intervistato il 75% (1582/2098) dei pazienti eleggibili.

Ad ogni paziente intervistato (caso) è stato associato un "controllo" che avesse lo stesso sesso, età, razza (bianco non-ispánico, ispanico, afro-americano) e luogo di residenza nel periodo della diagnosi. Il luogo di residenza era escluso, come criterio di selezione, solo nel caso in cui non era stato possibile ritrovare, entro 150 abitazioni esaminate, un controllo che avesse la stessa residenza del "caso". Il caso veniva invece escluso dallo studio se non era stato possibile ritrovare un corrispondente controllo all'interno di un massimo di 300 abitazioni. In effetti 68 casi sono stati esclusi dallo studio a causa dell'impossibilità di ritrovare un corrispondente controllo e 20 perché non idonei per quanto riguardava la razza. Alla fine sono stati inclusi nello studio 1514 casi di cancro alla vescica ed un numero uguale di controlli.

Ai soggetti partecipanti allo studio è stato proposto un questionario in cui venivano richieste informazioni sui due anni precedenti alla diagnosi di cancro. In particolare venivano richieste informazioni su:

- caratteristiche demografiche;
- altezza e peso;
- utilizzo di alcool e tabacco nel corso della vita;
- abitudini dietetiche;
- storia professionale;
- storia medica;
- precedente uso di farmaci.

Per quanto riguarda le domande relative all'uso delle tinture per capelli è stato chiesto se i soggetti partecipanti avessero impiegato regolarmente i prodotti coloranti per più di 1 anno. In caso di risposta affermativa è stato richiesto di indicare l'età in cui avessero cominciato un utilizzo regolare delle tinture, l'età dell'ultimo impiego, gli anni totali di utilizzo regolare e la frequenza d'uso. E' stato inoltre domandato ai partecipanti di indicare i tipi di tinture (permanenti, semipermanenti, cachet) utilizzati con maggiore frequenza. Comunque solo 897 casi e controlli hanno risposto alle domande sull'utilizzo delle tinture.

Per quanto riguarda, invece, la storia professionale è stato domandato ai pazienti se avessero lavorato, part-time o a tempo pieno, a contatto con i prodotti coloranti per almeno 1 anno. In caso di risposta affermativa veniva richiesto di specificare il tipo di lavoro, le mansioni, il nome ed il luogo della società, l'anno d'inizio e quello di termine del lavoro e se il lavoro fosse stato a tempo pieno o part-time. Lo studio ha mostrato che 20 casi e 13 controlli avevano lavorato come barbiere o parrucchiere e che, in particolare 6 casi e 10 controlli avevano lavorato per meno di 10 anni, mentre 14 casi e 3 controlli per più di 10 anni.

I risultati dello studio hanno anche evidenziato che l'età media dei pazienti esaminati era di 56.2 anni e che la maggior parte di essi era rappresentata da persone di razza bianca non-Ispanica. La restante parte era invece rappresentata da Afro-Americani, bianchi-Ispanici ed Indiani d'America.

Inoltre nonostante l'accoppiamento dei casi e controlli per luogo di residenza, i casi mostravano un livello culturale superiore ai controlli. Ciò comunque non alterava i risultati dello studio in quanto non esiste una correlazione tra il livello di istruzione e l'utilizzo delle tinture per capelli.

La cosa importante che lo studio ha evidenziato è che vi è un rischio maggiore (2.1%) di insorgenza di cancro nelle donne che hanno utilizzato tinture permanenti per capelli almeno 1 volta al mese ed un rischio fino a 3.3 volte superiore tra coloro che le hanno usate regolarmente (almeno 1 volta al mese) da più di 15 anni. Il rischio, dunque, aumenta all'aumentare della frequenza e della durata dell'utilizzo. Inoltre nelle donne che avevano utilizzato

esclusivamente tinture permanenti era stato possibile evidenziare una relazione dose-risposta con il rischio di cancro alla vescica. In effetti era possibile osservare una relazione uniforme tra l'esposizione (durata d'uso, frequenza, etc) ed il rischio di cancro.

E' stata anche esaminata la relazione tra l'esposizione professionale alle tinture ed il rischio di insorgenza di cancro alla vescica. In particolare sono stati confrontati i risultati ottenuti in 20 pazienti (casi) e 13 controlli che avevano lavorato presso un negozio di parrucchiere o barbiere ed è stato osservato che essi presentavano un rischio maggiore del 50% d'insorgenza di cancro ed addirittura che il rischio aumentava di ben 5 volte tra coloro che per motivi di lavoro sono stati per almeno 10 anni a contatto con queste sostanze.

Sapendo inoltre che il fumo rappresenta un fattore di rischio, lo studio ha anche esaminato la relazione tra l'uso delle tinture, in particolare quelle permanenti, ed il rischio di cancro nelle donne fumatrici e non-fumatrici. I risultati hanno mostrato che le donne fumatrici presentavano un rischio di insorgenza di cancro 3 volte superiore rispetto alle non fumatrici, ma che l'esposizione alle tinture sarebbe associata ad un rischio 3 volte superiore anche nelle donne non-fumatrici. Tali risultati non erano però statisticamente significativi.

Lo studio ha dunque permesso di identificare l'uso delle tinture per capelli come un fattore di rischio nello sviluppo di cancro alla vescica. In effetti è stato stimato che il 19% dei cancri alla vescica di cui sono affette le donne a Los Angeles è dovuto all'impiego di tinture permanenti.

Il legame tra l'utilizzo delle tinture e l'insorgenza del cancro è riconducibile alla presenza, all'interno di questi prodotti, di sostanze ritenute in grado di indurre alterazioni del DNA e di causare, quindi, delle progressive mutazioni geniche. Tra le sostanze considerate responsabili di quest'azione abbiamo prevalentemente le amine aromatiche ed in particolare la para-fenilendiamina (PPD) (*Gerberick et al., 2001; Benezra et al., 1989*), la 4-metossi-m-fenilenediamina (4MMPD), la 4-metossi-m-fenilenediamina solfato(4MMPD-solfato), il 2,4-diaminoanisolo e il 2,5 diaminotoluene. (*Ames B.N et al., 1975*).

La possibile associazione tra l'uso personale delle tinture per capelli e l'insorgenza di cancro alla vescica è stata valutata anche da un altro importante studio caso-controllo condotto nell'New Hampshire tra il 1994 ed il 1998 (*Andrew AS et al., 2004*). I casi di cancro alla vescica partecipanti allo studio erano stati reclutati attraverso il "State Cancer Registry", sistema presente negli Stati Uniti che si occupa della registrazione di tutte le persone affette da cancro. Inizialmente erano stati identificati 618 potenziali partecipanti allo studio, di età compresa tra 25 e 74 anni, a cui era stato diagnosticato il cancro tra il 1 luglio 1994 ed il 30 giugno 1998. Tra questi soggetti però:

- il 9.5% aveva rifiutato di partecipare allo studio;
- l'8% erano deceduti prima di essere contattati;
- l'1% era troppo malato per partecipare;
- <1% non aveva ottenuto il consenso medico per partecipare.

Per cui alla fine erano stati reclutati 459 casi di cancro alla vescica.

Per quanto riguarda invece i controlli erano stati inizialmente selezionati 990 potenziali partecipanti, ma di essi:

- il 26% aveva rifiutato di partecipare allo studio;
- il 2% erano deceduti;
- il 3% non erano in grado di partecipare.

Per cui alla fine sono stati reclutati 665 controlli.

Ai partecipanti allo studio è stato sottoposto un questionario in cui venivano richieste informazioni su:

1. uso delle tinture (anni d'impiego, frequenza annuale d'uso, etc.);
2. tipo di tintura impiegato (permanente, semi-permanente, cachet);
3. fattori di rischio (abitudine al fumo, etc);
4. storia medica antecedente alla diagnosi di cancro;
5. situazione socio-demografica (incluso il livello d'istruzione).

I risultati dello studio hanno innanzitutto evidenziato che non vi era una differenza tra casi e controlli per quanto riguardava l'età e la razza mentre, al contrario, vi erano differenze nel livello d'istruzione, nell'abitudine al fumo e nella storia familiare di cancro. In effetti rispetto ai controlli i casi presentavano un più basso livello d'istruzione ma una maggiore abitudine al fumo e una più frequente storia familiare di cancro alla vescica.

Il rischio di cancro era inoltre maggiormente evidente nelle donne che avevano cominciato ad usare le tinture, in particolare quelle permanenti, prima del 1975, per più di 31 anni e più di 282 volte. In aggiunta le donne che avevano cominciato ad usare le tinture permanenti prima dei 37 anni, o che le avevano usate per più di 31 anni prima della diagnosi di cancro, presentavano un rischio 2 volte maggiore rispetto alle donne che non avevano mai usato tinture per capelli. Probabilmente la riduzione di rischio nelle donne che avevano usato le tinture dopo il 1970 era attribuibile, come già sostenuto da altri studi (*Zhang et al., 2004*), ad un cambiamento nella formulazione delle tinture per capelli dopo tale anno. Una cosa importante da sottolineare è che anche questo studio ha evidenziato il potere cancerogeno di alcuni importanti costituenti delle tinture per capelli, quali ad esempio la para-fenilendiamina (PPD) (*Burnett CM et al., 1988; Gerberick et al., 2001*), o alcuni metaboliti dell'anilina (ad es. p-aminofenolo). Alcuni studi hanno in effetti osservato che il p-aminofenolo sarebbe responsabile di provocare aberrazioni cromosomiche, rottura dei filamenti di DNA o inibizione dell'attività di enzimi detossificanti (*Majeska JB et al., 1995*). Inoltre alcune tinture contengono composti metallici, quali l'acetato di piombo, sali di cobalto e nichel, che sono classificati come possibili cancerogeni dall'Associazione Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC) (*La Vecchia C. et al., 1995*).

Gli autori, in accordo con i risultati di studi precedenti, sostengono che la possibile associazione tra l'uso delle tinture

per capelli ed il rischio di cancro alla vescica, potrebbe essere biologicamente plausibile in quanto è stato osservato che molti componenti delle tinture, o loro derivati, erano presenti nelle urine dopo applicazione topica del prodotto, per cui verrebbero a contatto con l'epitelio vescicale (*Van Duuren BL., 1980; Howes D. et al., 1983*).

Nonostante questi risultati occorre, comunque, sottolineare che vi sono anche altri studi che invece sostengono che non vi sia associazione tra l'impiego delle tinture e l'insorgenza di cancro alla vescica (*Hartge et al., 1982; Najem GR et al., 1982*) o che le tinture non inducano un aumento del rischio di cancro. E' questo il caso del "Nurses' Health Study", un importante studio di coorte condotto negli Stati Uniti dalla Società Americana di Investigazione sul Cancro che aveva raccolto nel 1982 i dati sull'uso delle tinture per capelli e aveva poi registrato i decessi per cancro alla vescica nei successivi 12 anni senza ritrovare alcuna associazione tra i due parametri (*Hennekens CH. Et al., 1979*). Vi è comunque la necessità di ulteriori studi, soprattutto per evidenziare se il rischio di cancro alla vescica possa essere attribuito anche a fattori metabolici, anatomici o genetici. Una recente analisi condotta a Los Angeles ha, infatti, mostrato una forte associazione tra l'uso delle tinture ed il rischio di cancro in soggetti con polimorfismo dell'enzima detossificante N-acetiltransferasi 2 (*Gago-Dominguez M. et al., 2001*), responsabile della metabolizzazione di alcuni ingredienti delle tinture, come ad esempio la PPD (*Kawakuboy et al., 2000*). Una riduzione, dunque, dell'attività di tale enzima potrebbe essere legata ad un aumento del rischio di cancro alla vescica (*Cartwright RA. Et al., 1982; Marcus PM. Et al., 2000*).

All'inizio del 2004 è stato lanciato dalla FDA (Food and Drug Administration) un nuovo allarme legato all'utilizzo delle tinture permanenti per capelli. Infatti, secondo i risultati di uno studio caso-controllo, condotto dal 1996 al 2002 dalla *Yale School Of Medicines* (New Haven) e dall'*Istituto Europeo di Oncologia* (Milano) e pubblicato sull'*American Journal of Epidemiology*", (*Zhang et al., 2004*) le tinture aumenterebbero il rischio di contrarre un tipo di linfoma non-Hodgkin. Lo studio è stato condotto su 1300 donne del Connecticut (601 casi accertati di linfoma e 717 controlli) con età compresa tra 21 e 84 anni e che non avevano avuto precedenti diagnosi di cancro, ad eccezione di cancro alla pelle. E' stato scelto, in particolare, il Connecticut in quanto esso rappresenta una delle aree del mondo con una maggiore incidenza di linfoma non-Hodgkin (*Greene et al., 1983*). I casi dello studio sono stati identificati attraverso la *Yale Cancer Center's Rapid Case Ascertainment Shared Resource (RCA)*, un'organizzazione gestita dall'Ufficio di Registrazione dei Tumori del Connecticut. Successivamente i soggetti partecipanti allo studio sono stati analizzati da due gruppi di patologi esperti nella diagnosi di linfoma e classificati in base al grado di sviluppo del linfoma (basso, intermedio, alto), all'istologia (diffuso o follicolare) e all'immunologia (cellule B o cellule T). Dopo aver ottenuto l'approvazione dagli ospedali e dai medici sulla partecipazione allo studio dei soggetti esaminati, e dopo successiva selezione attraverso randomizzazione dei controlli, i potenziali partecipanti sono stati contattati per lettera e poi per telefono. Coloro che avevano accettato di aderire allo studio hanno compilato un questionario per ottenere informazioni sulle modalità di utilizzo delle tinture per capelli e sui fattori che potessero mascherare la relazione di causalità tra l'uso dei prodotti coloranti ed il rischio di linfoma non-Hodgkin. Per quanto riguarda l'utilizzo delle tinture, è stato mostrato ai partecipanti un elenco di processi di colorazione ed è stato domandato loro se avessero mai usato uno dei metodi e, in caso di risposta affermativa, per quanto tempo. Inoltre è stato chiesto di specificare per ogni periodo il tipo ed il colore del prodotto usato, l'età del primo ed ultimo utilizzo, il numero di anni d'impiego e la frequenza d'uso, nonché il motivo per l'utilizzo. Per quanto riguarda invece altri possibili fattori di rischio sono stati considerati tali la dieta, i fattori demografici, i problemi riproduttivi e precedenti storie di cancro. I risultati dello studio hanno permesso di dividere le donne in due gruppi, quelle che hanno cominciato ad utilizzare le tinture prima del 1980 e quelle che, invece, hanno cominciato in un periodo successivo. In particolare non è stata osservata un'associazione tra l'uso delle tinture per capelli e rischio di linfoma per le donne che hanno cominciato ad usare i prodotti coloranti dal 1980. Lo studio ha, invece, dimostrato che quelle donne che hanno cominciato a tingersi i capelli prima del 1980 corrono un rischio maggiore di contrarre il linfoma non-Hodgkin (cellule B), tumore maligno del sistema linfatico, rispetto a coloro che le hanno utilizzate in un periodo successivo. Il rischio era, in particolare, raddoppiato per le donne che avevano usato tinture permanenti, che avevano scelto colori scuri (nero, rosso e castano) e che si erano colorate i capelli con una frequenza superiore alle otto volte all'anno per almeno 25 anni. Per quanto riguarda, invece, i prodotti coloranti permanenti o semipermanenti chiari era stato osservato un minimo rischio di insorgenza di linfomi non-Hodgkin di basso grado. Non era, invece, stato evidenziato un rischio significativamente aumentato tra le donne che avevano usato tinture non permanenti per brevi periodi e a bassa frequenza. Ciò è legato all'assenza, nelle tinture non permanenti, di un agente ossidante responsabile, con elevata probabilità, della formazione di composti cancerogeni (*Ames et al., 1975*).

Il problema sembrava, comunque, limitato alle donne che avevano utilizzato prodotti coloranti prima del 1980, forse a causa di qualche sostanza chimica ormai assente nelle moderne formulazioni. In particolare diversi studi hanno mostrato che alcuni componenti delle tinture diventano fortemente mutageni dopo ossidazione da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (*Ames et al., 1975*). Per questo motivo nel corso degli ultimi 20 anni le formulazioni delle tinture per capelli sono notevolmente cambiate; in effetti alcuni composti considerati mutageni sono stati rimossi e ciò potrebbe spiegare la riduzione di linfomi dopo il 1980 (*Holly et al., 1998; Corbett et al., 1999*). Tuttavia gli autori dello studio hanno consigliato di adottare un'elevata prudenza anche nell'uso dei nuovi prodotti coloranti in quanto è possibile che gli effetti delle tinture più moderne non siano evidenti solo perché il loro effetto sia ancora in un periodo di induzione e di latenza. Inoltre poiché le persone avevano segnalato l'utilizzo di differenti tipi o colori di tintura, nel corso di diversi periodi della loro vita, e una variazione nella frequenza d'uso per ogni periodo, si aveva che la frequenza media d'uso per ogni prodotto non era necessariamente rappresentativa dell'uso in ogni singolo periodo. Per questo motivo invece di calcolare una frequenza media, circa l'uso nel tempo delle tinture, è stato calcolato il numero totale di volte in cui uno specifico tipo o colore di tintura è stato usato (*Koenig et al., 1991*). E' stato osservato che il rischio d'insorgenza di linfoma non-Hodgkin aumenta con l'aumentare della frequenza d'uso. Nel caso, invece, dei fattori di rischio sono stati considerati molto importanti l'età (<50, 50-70, >70) e la storia familiare di linfomi non-Hodgkin in parenti di primo grado. La rilevanza degli altri fattori di rischio, come razza, livello culturale, fumo, consumo di alcool, dieta ricca di proteine o grassi, non era significativa. Occorre comunque sottolineare che lo studio presenta anche dei limiti. In primo luogo l'uso delle tinture è stato valutato solo nel periodo di tempo della diagnosi della malattia e non negli anni precedenti; gli altri problemi riguardavano invece l'affidabilità delle risposte e la percentuale relativamente bassa di

soggetti eleggibili per lo studio.

Oltre che indurre l'insorgenza di cancro a livello del tratto urinario (Nomura A. et al., 1989; Miller AB. et al., 2001) o di linfomi non Hodgkin's (Cantor KP. Et al., 1998; Zahm SH. Et al., 1992) un altro importante studio caso-controllo (Rauscher GH et al., 2004) ha evidenziato la possibile associazione tra l'uso delle tinture ed il rischio di leucemia acuta. Tale studio è stato condotto tra Canada e Stati Uniti, tra gennaio 1986 e giugno 1989, su 769 casi di leucemia acuta e 623 controlli. I casi sono stati selezionati attraverso il "Cancer and Leukemia Group B" (gruppo nazionale di ricerca clinica sulla leucemia presente negli Stati Uniti ed in Canada, costituito da 29 centri medici universitari, 225 ospedali e più di 3000 esperti di oncologia), mentre i controlli sono stati reclutati casualmente per telefono. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia secondaria a chemioterapia o radioterapia o che presentavano una condizione di pre-leucemia, come ad esempio la mielodisplasia.

Ai casi e controlli è stato sottoposto, per telefono, un questionario in cui venivano richieste informazioni su:

- storia medica personale e familiare;
- utilizzo di tinture permanenti e non-permanenti (età del primo impiego, anni di utilizzo, numero di tinture impiegate annualmente, marca della tintura, colori di tinture usati, etc).

I risultati hanno evidenziato una similarità tra casi e controlli per quanto riguardava:

- età: il 37% dei soggetti aveva meno di 40 anni, il 32% tra 40-59 anni ed il 31% più di 60 anni;
- razza: l'88% dei partecipanti erano di razza caucasica;
- sesso: il 59% dei soggetti erano maschi;
- posizione geografica: il 58% dei partecipanti erano stati arruolati nel nord-est degli Stati Uniti e del Canada.

Lo studio ha innanzitutto osservato la distribuzione per sesso dell'uso di tinture ed, in particolare, il tipo di tinture maggiormente impiegato. I risultati hanno mostrato che i partecipanti allo studio che avevano riferito di utilizzare tinture erano costituiti maggiormente da donne (45%) rispetto agli uomini (6%) e che tra di essi il 10% impiegava tinture permanenti, il 6% tinture semi-permanenti ed il 2% entrambi i tipi di tinture. E' stato inoltre osservato che i soggetti partecipanti avevano riportato di aver impiegato le stesse marche di tinture per capelli permanenti e semi-permanenti.

Un altro importante dato emerso dallo studio era che il costante utilizzo di tinture permanenti, e di colore scuro, poteva essere associato ad un aumento del 60% del rischio di leucemia mentre nel caso delle tinture semi-permanenti vi era un bassissimo o addirittura nessun rischio. In aggiunta, analogamente ad altri studi, anche in questo caso era stato evidenziato che il rischio di leucemia aumentava del 70% nelle persone che avevano usato per la prima volta le tinture permanenti prima del 1970. Non vi era invece nessun rischio per le persone che avevano cominciato ad usare le tinture permanenti o semipermanenti dopo il 1970.

Lo studio ha anche permesso di osservare l'associazione tra il rischio di cancro e la durata e frequenza d'uso delle tinture; in effetti esso ha mostrato che il rischio di leucemia aumentava in maniera proporzionale alla durata d'uso delle tinture, soprattutto quando l'uso era superiore ai 15 anni. Nel caso della frequenza invece è stato osservato un dato, all'apparenza contraddittorio, in quanto i risultati hanno mostrato un elevato rischio in quei soggetti che avevano impiegato le tinture permanenti per 1-5 volte l'anno ed un rischio inferiore in quelli che le avevano usate per più di 6 volte l'anno. Ciò può essere spiegato dal fatto che coloro che hanno impiegato tinture per più di 6 volte l'anno non usavano tinture permanenti ma prodotti semi-permanenti o cachet.

Lo studio ha anche valutato il tipo di leucemia che si manifestava maggiormente, mostrando che il 77% dei soggetti presentavano leucemia mielocitica, il 16% presentava leucemia linfoblastica ed il 7% altri tipi di leucemia. Infine è stato mostrato che il rischio era collegato anche a fattori quali il livello d'istruzione ed il reddito; in effetti il rischio di comparsa di leucemia era maggiore nei soggetti con basso reddito e basso livello di istruzione.

L'utilizzo delle tinture permanenti per capelli può anche provocare l'insorgenza di gravi reazioni a livello cutaneo come mostrato dallo studio condotto da Sosted et al. e pubblicato nel 2002 sulla rivista "Contact Dermatitis". Lo studio è stato condotto nell'ottobre-novembre 2000 quando l'Organizzazione dei Consumatori Danese ha pubblicato sul giornale dell'organizzazione (mensile) un annuncio per reclutare persone che avessero recentemente manifestato Reazioni Avverse (RA) alle tinture per capelli. Hanno risposto all'annuncio 88 persone nel periodo tra novembre 2000 e febbraio 2002 mediante telefono, e-mail o lettera, a cui sono state richieste alcune informazioni per valutare la loro idoneità allo studio. In particolare è stato domandato:

1. età e sesso;
2. luogo in cui hanno tinto i capelli (casa o parrucchiere);
3. prodotto usato (tintura permanente o cachet);
4. precedenti esperienze di tintura;
5. numero di visite mediche successive alla comparsa della RA;
6. descrizione dei sintomi e trattamento utilizzato dal medico;

Le risposte sono state esaminate da 2 dermatologi che hanno evidenziato la descrizione di sintomi compatibili con dermatiti allergiche da contatto; in particolare tra i sintomi vi erano edema del viso e/o della fronte, delle palpebre, della testa e/o suppurazioni/ulcerazioni della testa e/o delle orecchie. E' stato possibile selezionare come soggetti idonei allo studio 55 delle 88 persone che avevano risposto all'annuncio. Tali soggetti, in particolare 52 donne e 3 uomini, avevano un'età media di 43 anni (range 18-71). Tale studio ha consentito di valutare:

- la frequenza delle RA provocate dall'utilizzo delle tinture per capelli;

- il quadro clinico delle RA;
- le conseguenze, anche a lungo termine;
- il trattamento clinico impiegato in caso di RA provocate dalle tinture per capelli;

Per quanto riguarda il luogo di trattamento lo studio ha mostrato che:

- 43 persone avevano tinto i capelli a casa, 11 dal parrucchiere ed 1 persona lo aveva fatto in entrambi i modi.

Nel caso, invece, del tipo di prodotto usato è stato evidenziato che:

- 51 persone avevano impiegato tinture permanenti, 3 un cachet, mentre 1 persona non era a conoscenza di questa informazione.

Per quanto riguarda, poi, le precedenti esperienze lo studio ha mostrato che:

- 40 persone avevano già tinto i capelli in precedenza, 2 persone non lo avevano mai fatto prima, mentre 13 non avevano tale informazione.

I risultati hanno anche mostrato che 12 persone hanno manifestato i sintomi dopo meno di un giorno dall'esposizione, 23 dopo un giorno, mentre le restanti 20 persone non lo ricordavano.

Per quanto riguarda il quadro clinico le RA più osservate erano rappresentate da dermatiti allergiche da contatto caratterizzate, in particolare, da edema del viso, della testa, delle orecchie e delle palpebre (spesso scambiato per angioedema), da eczemi in varie parti del corpo, da prurito e in 2 casi da perdita di capelli. In particolare i sintomi riferiti più frequentemente dai pazienti erano soprattutto prurito (29%) ed edema del viso (25%).

Lo studio ha anche mostrato che 9 persone hanno effettuato un test cutaneo prima dell'utilizzo della tintura.

Per quanto riguarda, invece, i medici consultati in seguito all'insorgenza della RA lo studio ha mostrato che su un totale di 55 persone si sono avuti 75 contatti con il medico, comprese 5 ospedalizzazioni, e che i medici maggiormente consultati sono rappresentati da dermatologi (17 visite) e medici generici (37 visite).

Occorre, però, anche sottolineare che lo studio ha mostrato che 7 persone non hanno mai consultato un medico e ricevuto un trattamento e che, solo ad 8 persone, è stato eseguito un test cutaneo dopo consultazione di un dermatologo.

Per quanto, invece, riguarda i trattamenti farmacologici lo studio ha mostrato che i pazienti sono stati trattati soprattutto con antistaminici per via sistemica (28 pazienti) e in maniera minore con corticosteroidi sistemici (15 pazienti) o topici (14 pazienti).

La cosa più importante che è, però, venuta fuori dallo studio è che il più delle volte la diagnosi non era corretta; in particolare nella maggior parte dei casi i pazienti erano stati trattati, erroneamente, con antistaminici sistemici. Inoltre solo nel 14% dei 55 casi è stato fatto un tentativo per identificare l'allergene responsabile della RA.

Lo studio ha anche evidenziato che l'insorgenza delle RA era dovuta alla presenza in questi prodotti della para-fenilenediamina (PPD) o dei suoi derivati, che sono considerati, come dimostrato da studi sperimentali su animali, o da studi clinici sugli uomini, tra i più potenti allergeni (*Gerberick et al., 2001; Benezra et al., 1989*). Nelle tinture il PPD, in particolare, è consentito ad una concentrazione del 6% (*Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976*). In effetti numerosi studi epidemiologici hanno mostrato che lo 0.1-1% della popolazione è sensibile alla PPD (*Nielsen et al., 2001; Schafer et al., 2001*), che dal 19 al 35% dei parrucchieri sviluppano dermatite da contatto alla PPD (*Armstrong et al., 1999; Shah et al., 1996*) e che la frequenza di allergie da PPD è del 2-5% con grandi variazioni regionali (*Schnuch et al., 1997*).

Anche altri studi hanno evidenziato che l'impiego di questi prodotti può provocare, dopo un brevissimo periodo dall'esposizione, l'insorgenza di gravi dermatiti allergiche da contatto al viso e alla testa con edema facciale che poi si diffonde alle orecchie, al collo e alle spalle (*Branccaccio et al., 2002; Coz et al., 2000*). Inoltre accanto alla dermatite, che rappresenta la reazione più comune, si possono anche manifestare reazioni immediate e successive reazioni anafilattiche (*Belton et al., 1997; Pasche-Koo et al., 1998*). Tutto ciò mostra chiaramente che l'impiego della PPD e dei suoi derivati, nelle tinture per capelli, alle attuali concentrazioni, presenta un significativo rischio per la salute. Occorre, quindi, o cercare di sostituirlo con altri composti o, se ciò non fosse necessario, ridurne la concentrazione.

Un altro studio condotto in Svezia (*Wahlberg et al., 2002*) ha confrontato la frequenza di RA da PPD tra il periodo 1943-92, quando esso era proibito nelle tinture per capelli, ed il periodo dal 1993 quando invece esso è stato nuovamente autorizzato. Lo studio ha dimostrato che non vi era differenza significativa tra i due periodi. Secondo gli autori ciò era dovuto al fatto che, normalmente, i pazienti non consultano un dermatologo ma sono essi stessi a diagnosticare tali reazioni a causa della correlazione temporale che esiste tra l'utilizzo del prodotto e la comparsa della reazione stessa.

Dal punto di vista legislativo nel settembre/ottobre 2003 l'Agenzia francese per la sicurezza dei prodotti della salute (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps) ha diramato sul bollettino n° 17 una nota informativa inerente alla regolamentazione delle tinture per capelli. In questa nota l'Afssaps pone l'attenzione sulla necessità di approfondire la possibile relazione tra l'uso delle tinture per capelli e l'insorgenza di cancro alla vescica. In seguito a questa informativa il SCCNFP (*Comitato Scientifico Europeo per i prodotti cosmetici e i prodotti non alimentari destinati ai consumatori*) ha ribadito l'importanza di una valutazione dei rischi complessivi legati all'utilizzo delle sostanze presenti nelle tinture ed ha proposto una strategia per tale valutazione. La Commissione Europea (CE) ha richiesto, infatti, all'industria, di presentare dei dossier, organizzati secondo la strategia definita dal SCCNFP, per tutte le sostanze utilizzate ed ha stabilito una scadenza dopo la quale tutte le sostanze, per le quali

non sia stato presentato il dossier, saranno vietate. Tutto ciò permetterà di regolamentare queste sostanze nell'allegato III (restrizioni) o eventualmente nell'allegato II (divieti), in aggiunta alle sostanze coloranti già regolamentate con questi allegati.

Inoltre l'Afssaps dal settembre 2000, in accordo con le industrie, partecipa attivamente alla valutazione della sicurezza di queste tinture. Il Comitato Scientifico, in particolare, invia periodicamente le sue valutazioni alla DGS (Direzione Generale della Sanità) in modo che possano essere trasferite alla CE. Comunque, fino a questo momento, non è stata proposta nessuna decisione riguardante la sicurezza, poiché i dati presentati all'Afssaps non hanno evidenziato pericoli immediati ma solo la necessità di studi supplementari. Per garantire la massima sicurezza nell'utilizzo delle tinture la Commissione delle Comunità Europee, in accordo con il SCCNFP, ha pubblicato, inoltre, sulla Gazzetta Ufficiale delle Note Informative riguardanti l'uso degli ingredienti nelle formulazioni di tinture permanenti e non-permanenti per capelli. In primo luogo è stata sottolineata l'importanza di sottoporre ad un rigido controllo i prodotti chimici impiegati per la formulazione delle tinture. Per questo motivo sono stati in parte modificati i contenuti degli allegati II e III (parte 1 e 2) della Direttiva dell'8 aprile 2002, che regolamentavano le tinture per capelli ([site www.pharmacos.eudra.org](http://www.pharmacos.eudra.org)).

Le modifiche riguardano principalmente i dossier sulla sicurezza. In effetti durante la 22 ° seduta plenaria del 17 dicembre 2002 è stato stabilito che i dossier di questi prodotti devono essere attentamente esaminati in modo da verificare la loro conformità a specifici requisiti. In particolare i dossier devono presentare:

1. caratteristiche chimiche del prodotto e dei suoi componenti (purezza ed impurezza);
2. test effettuati sia sui singoli componenti che su loro combinazioni;
3. dati sulla cancerogenità;
4. dati sulla genotossicità;

Gli Stati membri della Comunità Europea hanno, inoltre, in accordo con il SCCNFP, imposto ulteriori regole che hanno lo scopo di proteggere quanto più possibile i consumatori. In effetti è stato stabilito che i fabbricanti sono gli unici responsabili dei contenuti dei dossier, i quali devono contenere informazioni dettagliate, oltre che sul prodotto finito, anche sui singoli componenti impiegati per la formulazione delle tinture permanenti e non-permanenti. I fabbricanti hanno anche l'obbligo di presentare un dossier riguardante le combinazioni degli ingredienti in modo che il SCCNFP possa valutarne la possibile tossicità. Infine per garantire la massima sicurezza è stato redatto un elenco di sostanze chimiche considerate "non- sicure". Tra queste sostanze abbiamo:

- 2,5 diamino toluene
- resorcinolo
- p-fenilendiamine
- 4-amino-2-idrossitoluene
- p-aminofenolo
- m-aminofenolo
- 2-metil-5-idrossietilaminofenolo
- 2-metilresorcinolo
- fenil-metil-pirazolone
- 4-amino-m-cresolo
- 2,4-diamino-fenossietanolo HCl
- 1-idrossietil-4,5-diamino-pirazolo solfato
- 4-cloro-resorcinolo
- o-aminofenolo
- 1-naftolo
- N,N-di(2-idrossietil)-p-fenilendiamine
- 2,4,5,6-tetraaminopirimidina
- 2-amino-4-idrossietilaminoanisolo
- p-metil-aminofenolo
- 2-amino-3-idrossi-piridina
- 2-amino-6-cloro-4-nitrofenolo
- 2,7-naftalen-diolo
- 1,3-di-(2,4-diaminofenossi)-propano
- idrossietil-p-fenilendiamine solfato
- acido picramico
- 4-amino-3-nitrofenolo
- 4-idrossi-propil-amino-3-nitrofenolo

E' stato infine creato un sito web ove è possibile ottenere tutte le informazioni richieste e discutere dei problemi della sicurezza (<http://europa.eu.int>).

## Bibliografia:

1. Ames B.N., Kammen H.O., Yamasaki E. (1975). Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72; 2423-7.
2. Armstrong D.K.B., Jones A.B., Smith H.R. et al. (1999). Occupational sensitization to PPD. A 17-year review. *Contact dermatitis*; 41; 348-349.
3. Belton A.L., Chira T. (1997). Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am. J. Forensic Med. Pathology*; 18; 290-292.
4. Benezra C.B., Sigman C.C., Bagheri D., Tuckr Helmes T., Maibach H.T. (1989). A systemic Search for structure-activity relationships of skin sensitizers.II. Para-phenylenediamines. *Seminars Dermatol.*, 8; 88-93.
5. Brancaccio R.R., Brown Lh., Chang Y.T., Fogelman J.P., Mafong E.A., Cohen D.E. (2002). Identification and quantification of PPD in a temporary tattoo. *Am. J. Contact dermatitis*; 13; 15-18.
6. Corbett J.F. (1999). An historical review of the use of dye precursors in the formulation of commercial oxidation hair dyes. *Dyes Pigments*; 41; 127-36.
7. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the member States relating to cosmetic products. Annex III (amended). *European Communities off. J.* L262 27.09.1976.
8. Coz C.J.L., Lefebvre C., Keller F., Grosshans E. (2002). Allergic contact dermatitis caused by skin painting with black henna, a mixture of henna and PPD and its derivatives. *Arch Dermatol.*, 136; 1515-1517
9. Greene M.H. (1983). Non-Hodgkin's lymphoma and mycosis fungoides; *Schottendelf DD, Fraumeni JF. Eds. Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1983.
10. Gago-Dominguez M., Castelao J.E., Yuan J-M, Yu M.C., Ross R.K. (2001). Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int. J. Cancer*. 91; 575-9.
11. Gerberick F., Robinson M.K., Ryan C.A. et al. (2001). Contact allergenic potency: Correlation of human and local lymph node assay data. *Am. J. Contact Dermatitis*, 3; 156-161.
12. Holly E.A., Lele C., Bracci P.M. (1998). Hair-color products and risk for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *American Journal Public Health*; 88; 1767-73.
13. Information note on the use of ingredients in permanent and non-permanent hair dye formulation (dye precursors and direct dyes): [www.pharmacos.eudra.org](http://www.pharmacos.eudra.org)
14. Koenig K.L., Pasternack B.S., Shore R.E., et al. (1991). Hair dye use and breast cancer: a case-control study among screening participants. *Am. J. Epidemiol.*, 133; 985-95.
15. La réglementation des teintures capillaires de Florence Lepagnol; *VIGILANCES- Bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*, (2003) n°17.
16. Nielsen N., Linneberg A., Menne T. et al. (2001). Allergic contact sensitization in an adult Danish population. Two cross-sectional surveys eight years apart (the Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm. Venereol.*, 81; 31-34.
17. Pasche-Koo French L., Piletta-Zanin P., Hauser C. (1998). Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy*; 53; 904-905.
18. Schafer T., Bohler E., Ruhdorfer S. et al. (2001). Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy*; 56; 1192-1196.
19. Schnuch A., Geier J., Uter W et al. (1997). National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis*; 37; 200-209.
20. Shah M., Lewis F.M., Gawkrödger D.J. (1996). Occupational dermatitis in hairdressers. *Contact dermatitis*, 35; 364.
21. Sosted H., Agner T., Andersen K.E. and Menné T. (2002); 55 cases of allergic reactions to hair dye: a descriptive, consumer complaint-based study; *Contact Dermatitis*, 47; 299-303;
22. Wahlberg J., Tammela M., Anderson C. et al. (2002). Contact allergy to PPD in Sweden. *Dermatol. Beruf. Umwelt*; 50; 51-54.
23. Site: [www.beuc.org](http://www.beuc.org)
24. Zhang Y., Holford T.R., Leaderer B., Boyle P, Zahm H.S., Flynn S., Tallini G., Owens P and Zheng T. (2004). Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *American Journal of Epidemiology*; 15; 159(2):148-54.
25. Andrew As, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR. (2004). Bladder cancer risk and personal hair dye use. *International Journal of Cancer*; 109 (4): 581-6.
26. Burnett CM, Glodenthal EI. (1988). Multigeneration reproduction and carcinogenicity studies in Sprague-Dawley rats exposed topically to oxidative hair-coloring formulations containing p-phenylenediamine and other aromatic amines. *Food Chem. Toxicol.* 26; 467-74.
27. Majeska JB, Holden HE. (1995). Genotoxic effects of p-aminophenol in Chinese hamster ovary and mouse lymphoma cells: results of a multiple endpoint test. *Environ Mol Mutagen*; 26:163-70.
28. La Vecchia C, Tavani A. (1995). Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev.* 4:31-43.
29. Van Duuren BL. (1980). Carcinogenicity of hair dye components. *J. Environ Pathol. Toxicol.* 3:237-251.
30. Howes D, Black JG. (1983). Percutaneous absorption of 2-nitro-p-phenylenediamine. *Int. J. Cosmet. Sci.* 5:215-26.
31. Kawakubo Y, Merk HF, Masaoudi TA, Sieben S, Blomeke B. (2000). N-Acetylation of paraphenylenediamine in human skin and keratinocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:150-5.

32. Cartwright RA, Glashan RW, Rogers HJ, Ahmad RA, Barham-Hall D, Higgins E, Kahn MA. (1982). Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet*. 2:842–5.
33. Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H, Branch RA, Brockmoller J, Ishizaki T, Karakaya AE, Ladero JM, Mommsen S, et al. (2000). Cigarette smoking, N-acetyltransferase2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol . Biomarkers Prev*. 9:461–7.
34. Hartge P, Hoover R, Altman R, Austin DF, Cantor KP, Child MA, Key CR, Mason TJ, Marrett LD, Myers MH, Narayana AS, Silverman DT, et al. (1982). Use of hair dyes and risk of bladder cancer. *Cancer Res*. 42:4784–7.
35. Najem GR, Louriya DB, Seebode JJ, Thind IS, Prusakowski JM, Ambrose RB, Fernicola AR. (1982) Life time occupation, smoking, caffeine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis. *Int. J. Epidemiol* . 11:212–7.
36. Hennekens CH, Speizer FE, Rosner B, Bain CJ, Belanger C, Peto R. (1979). Use of permanent hair dyes and cancer among registered nurses. *Lancet*. 1:1390 –3.
37. Miller AB, Bartsch H. (2001). Hair dye use and bladder cancer. *Int . J . Cancer* . 94:901–2.
38. Nomura A, Kolonel LN, Yoshizawa CN. (1989). Smoking, alcohol, occupation, and hair dye use in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* . 130:1159–63.
39. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, et al. (1992). Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Public Health* . 82:990–7 .
40. Cantor KP, Blair A, Everett G, et al. (1988). Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma. *Am J Public Health* . 78:570–1.
41. Rauscher GH., Shore D., Sandler DP. (2004). Hair dye use and risk of adult acute leukemia. *Am. J. Epidemiol*. 160 (1): 19-25.