

# Blue Patent V: quali rischi nasconde questo colorante?

## Coloranti e individuazione del linfonodo sentinella

Alcuni coloranti sono correntemente utilizzati per la mappatura linfatica nella biopsia del linfonodo sentinella<sup>1</sup>. Tale tecnica è stata inizialmente ideata come alternativa allo svuotamento linfonodale ascellare che fino a qualche anno fa era la terapia standard nella chirurgia del cancro della mammella. Nel 5-20% dei pazienti lo svuotamento ascellare provoca dolore, parestesie, linfoedema. Tali complicanze, insieme con l'evidenza che soltanto una percentuale dei pazienti con cancro della mammella presenta un effettivo interessamento linfonodale, hanno fatto sì che oggi il ricorso allo svuotamento ascellare sia estremamente ridotto rispetto al passato.

Il processo di metastatizzazione linfonodale nel cancro della mammella è ordinato e progressivo. Pertanto, il linfonodo più vicino alla sede del tumore – detto “linfonodo sentinella” – sarà il primo a essere invaso in caso di metastasi. L'identificazione di questo linfonodo ne consente la rimozione<sup>2</sup>; la valutazione istologica che ne segue fornisce informazioni prognostiche e terapeutiche e, soprattutto, permette di evitare, in caso di negatività, l'inutile rimozione di altri linfonodi che, se mantenuti in sede, consentirebbero la conservazione dell'immunità regionale. Attualmente la biopsia del linfonodo sentinella viene utilizzata anche per altre indicazioni, quali il trattamento chirurgico del melanoma, del carcinoma della vescica e del cancro cervicale ed endometriale<sup>3-6</sup>. La tecnica di localizzazione del linfonodo sentinella con coloranti è stata descritta per la prima volta<sup>7</sup> in uno studio in cui è stato utilizzato il blu di isosulfano (*isosulfan blue*). In seguito sono stati usati altri coloranti tra cui il blu di metilene, il *sulphan blue* e soprattutto il Blue Patent V.

Il Blue Patent V appartiene al gruppo dei coloranti triarilmetani insieme con il blu di isosulfano, dal quale si differenzia per la presenza di un gruppo -OH addizionale in posizione 5 rispetto al blu di isosulfano e dal posizionamento in posizione 4 anziché 5 di un gruppo -SO<sub>3</sub>. Il *sulphan blue* è un isomero strutturale del blu di isosulfano. Il Blue Patent V è ampiamente utilizzato anche nell'industria alimentare come colorante con il

nome di E131. Il blue di metilene è anch'esso usato con successo nella biopsia del linfonodo sentinella, ma se ne raccomanda l'iniezione profonda in quanto può causare, per somministrazione intradermica, grave necrosi tessutale<sup>8</sup>.

A causa della somiglianza strutturale, spesso in letteratura<sup>5,9</sup> questi coloranti sono stati confusi tra loro. Per tale ragione, da alcuni autori è stato suggerito il ricorso al Chemical Abstract Service Registry Number (CAS number) della molecola per l'identificazione certa del colorante in questione (tabella I).

Per tutti questi coloranti sono riportate in letteratura reazioni di ipersensibilità e, in particolare, reazioni anafilattiche, comprese gravi, seppur rare, reazioni di shock anafilattico. Alla somiglianza strutturale tra *sulphan blue* e blu di isosulfano è dovuta la cross-reattività documentata in letteratura<sup>9</sup>. La struttura chimica del blu di metilene non è correlata a quella del blu di isosulfano e del Blue Patent V e, quindi, reazioni di sensibilità crociata sono piuttosto improbabili<sup>5</sup>.

## Il punto di partenza

Nel 2008 sono state notificate all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) due sospette reazioni avverse al Blue Patent V (tabella II). In entrambi i casi il colorante è stato usato per via intradermica per la marcatura dei linfonodi sentinella nel trattamento chirurgico di melanoma maligno insorto nel piede. In particolare, un caso riguardava una reazione di shock anafilattico; l'altro riportava reazioni allergiche che andavano dalla comparsa di ponfi a parestesie e malessere generale. L'unico altro farmaco concomitante descritto è la bupivacaina somministrata per l'anestesia spinale.

In letteratura sono presenti numerosi lavori relativi all'insorgenza di reazioni di ipersensibilità e di shock anafilattico associate a tutti i coloranti sopra citati<sup>2,10-21</sup>, insorte durante la colorazione dei linfonodi sentinella. È stato riportato anche un caso di necrosi tessutale con blu di metilene<sup>8</sup>.

In una metanalisi, alcuni autori<sup>22</sup> hanno calcolato che l'incidenza di reazioni avverse di tipo anafilattico è

**Tabella I.** Principali coloranti vitali utilizzati nella individuazione del linfonodo sentinella.

Colorante	Sinonimo	CAS number <sup>a</sup>	Nome commerciale <sup>b</sup>	Indicazioni <sup>c</sup>
<b>Isosulfan Blue (blu di isosulfano)</b>	Patent Blue violet Sulphan Blue*	68238-36-8	Lymphazurin (1% isosulfan blue, Hirsch Industries, Inc. USA)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia
<b>Patent Blue V (Blu Patentato V)</b>	E131 Acid blue 3 Disulfine blue	3536-49-0	Patent Blue V Guerbet (2,5% Patent Blue V, Guerbet, Francia)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia Colorante alimentare e cosmetico
<b>Sulphan Blue*</b>	Patent Blue VF Azul sulfàn Blue VRS Acid blue 1 Patent violet	129-17-9	--	Individuazione del linfonodo sentinella Colorante vitale Colorante cosmetico
<b>Methylene Blue (blu di metilene o metiltioninio cloruro)</b>	Methylthionium chloride Basic blue 9 Aniline violet	61-73-4	Blu di metilene (produttori vari, IT) Urolene blue (Star Pharmaceuticals Inc. USA)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia Metaemoglobinemia Identificazione tessutale in vivo Antisettico

\* Il Sulphan Blue è l'isomero strutturale dell'Isosulfan Blue, per cui talvolta in letteratura i due coloranti vengono denominati nello stesso modo.

a. CAS number: Chemical Abstract Service number. Il Chemical Abstract Service, divisione dell'American Chemical Society, produce e revisiona costantemente il CAS Registry, database ad oggi contenente informazioni su circa 39 milioni di molecole organiche ed inorganiche, numerate in modo univoco. Il CAS Registry è un database di riferimento mondiale nel settore chimico.

b. L'elenco dei nomi commerciali non è esaustivo.

c. Si tratta di indicazioni generali, non sempre tutte presenti nell'autorizzazione del singolo medicinale citato.

**Tabella II.** Sospette reazioni avverse al Blue Patent V segnalate all'Ufficio di Farmacovigilanza AIFA.

Data di insorgenza della reazione	Età (anni)	Reazione	Farmaci concomitanti
5/9/2008	47	Shock anafilattico successivo all'iniezione intradermica al piede sinistro con marezza cutanea. Ipotensione, tachicardia, prurito intenso, orripilazione cutanea e sensazione di difficoltà respiratoria	Bupivacaina per anestesia spinale
23/9/2008	53	Reazione allergica all'iniezione intradermica al piede destro con comparsa di ponfi bluastri sulla cute della coscia destra confluiti in un unico ponfo all'inguine destro. Parestesie periorbitali e periorali. Malessere generale, tinnito.	Bupivacaina per anestesia spinale

risultata compresa tra lo 0,6 e il 2,5% (media 1,8%) per il Blue Patent V e tra lo 0,9 e l'1,9% (media 1,4%) per il blu di isosulfano. Il numero cumulativo di pazienti inclusi in questo studio è stato di 1940 per il Blue Patent V e 4247 per il blu di isosulfano. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità, con reazioni anafi-

lattiche di grado I e II, quali orticaria, rash cutaneo, prurito, ma sono state registrate anche gravi reazioni ipotensive. Recentemente è stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE anti-blu di isosulfano in pazienti con precedente reazione anafilattica a questo colorante<sup>10</sup>.

L'insorgenza di reazioni anafilattiche da Blue Patent

V ha già da tempo interessato le agenzie regolatorie di molti Paesi. Infatti, nel 2002, nell'Australian Adverse Drug Reactions Bulletin sono state riportate 42 segnalazioni di reazioni di tipo anafilattico al Blue Patent V, di cui 6 di anafilassi<sup>23</sup>. Cinque di queste riguardavano pazienti di sesso femminile di età compresa tra i 37 e i 54 anni, sottoposte a chirurgia della mammella. In quattro di questi casi la reazione anafilattica descritta era grave e due delle pazienti erano state ricoverate in un reparto di terapia intensiva. In quasi tutti i casi non è stata registrata un'esposizione precedente al Blue Patent V ma ciò sembra comunque improbabile. In quasi tutti i casi si è avuto un miglioramento della condizione clinica.

Recentemente in Francia sono state notificate reazioni anafilattiche correlate all'uso di Blue Patent V, che in questo Paese è registrato come specialità medicinale (Bleu Patenté V Guerbet 2,5%). In seguito a ciò lo scorso settembre l'Agenzia francese per i medicinali ha pubblicato un comunicato nel quale sono stati riportati i risultati di un'inchiesta ufficiale sulle reazioni anafilattiche<sup>24</sup>, associate all'uso clinico di questo colorante, che sono risultate più frequenti di quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. I casi notificati all'Agenzia francese sono relativi a reazioni di ipersensibilità immediata quali: orticaria, edema di Quincke e shock anafilattico. L'Agenzia ha, quindi, disposto una modifica degli stampati del medicinale e l'invio di una Nota Informativa Importante ai medici prescrittori.

In Italia non esistono attualmente specialità medicinali autorizzate contenenti Blue Patent V che, invece, è usato come eccipiente in formulazioni orali e topiche e come colorante nell'industria alimentare. Pertanto, viene importato da altri Paesi o, in alternativa, se ne richiede la produzione a officine autorizzate secondo quanto disposto dall'art. 5 del d.lgs. 219/06 (medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico). Per avviare tale richiesta il medico deve fare domanda di acquisto del medicinale presso la farmacia della propria struttura, che provvede quindi ad inviare la ri-

chiesta all'officina di produzione scelta. Inoltre, il medico deve acquisire il consenso del paziente al trattamento.

Date le modalità di approvvigionamento è al momento difficile effettuare una stima dell'esposizione al colorante sul territorio nazionale. Una prima ricognizione effettuata dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA presso alcune delle officine che producono il Blue Patent V e presso i responsabili di farmacovigilanza delle strutture pubbliche ha rilevato un ampio utilizzo del colorante sul territorio.

Il rischio associato all'utilizzo di Blue Patent V e dei coloranti utilizzati nella biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere valutato attentamente.

## L'occorrenza di reazioni anafilattiche da coloranti è rara ma rappresenta un problema clinico che deve essere conosciuto dagli operatori sanitari.

L'occorrenza di reazioni anafilattiche da coloranti è rara ma rappresenta un problema clinico che deve essere conosciuto dagli operatori sanitari dato il sempre maggiore ricorso alla tecnica della biopsia del linfonodo sentinella.

Infine, è opportuno richiamare fortemente l'attenzione sull'importanza della segnalazione delle reazioni associate all'uso di questi coloranti che, nel caso del Blue Patent V, del blu di isosulfano e del *sulphan blue*, deve essere inoltrata via fax al responsabile dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA, dato che non è possibile l'inserimento della scheda in rete non essendo queste molecole presenti come principio attivo. Il blu di metilene è invece presente come metiltioninocloruro. **bif**

### Bibliografia

1. Linee Guida FONCaM – Cap. IV Biopsia del linfonodo sentinella. [www.senologia.it/foncam/pdf/LG\\_cap4.pdf](http://www.senologia.it/foncam/pdf/LG_cap4.pdf) (accesso verificato il 18/11/2008).
2. Raut CP, Daley MD, Hunt KK, et al. Anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast cancer lymphatic mapping in patients given preoperative prophylaxis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 567-8
3. Leong SP. Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma, Merkel cell carcinoma, and squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Res* 2005; 127: 39-76.
4. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 109-12.

5. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 497-500.
6. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-8.
8. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 26.
9. Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V. Blue dyes in medicine: a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 231-2.
10. Wöhrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1037-8.
11. Krouse RS, Schwarz RE. Blue dye for sentinel lymph node mapping: not too sensitive, but too hypersensitive? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 268-9.
12. Longnecker, SM, Guzzardo, MM, Van Voris, LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985; 4: 219-21.
13. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005; 14: 151-4.
14. Mansouri R, Chicken DW, Keshtgar MR. Allergic reactions to patent blue dye. *Surg Oncol* 2006; 15: 58.
15. Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 338-9.
16. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 218-9.
17. Liang MI, Carson WE 3rd. Biphasic anaphylactic reaction to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 79.
18. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 348-52.
19. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189: 236-9.
20. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 381-4.
21. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 361-6.
22. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 385-8.
23. ADRAC - Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Patent blue V and anaphylaxis 2002; 21: 10.
24. Afsaps - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Information importante de pharmacovigilance concernant le Bleu Patenté V Guerbet 2,5 pour cent. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/ddl-bleupatente-092008.htm> (accesso verificato il 18/11/2008).