

# L'allergia ad alpha-Gal

Danilo Villalta

Allergologia e Immunologia Clinica. Ospedale "S. Maria degli Angeli", Pordenone

## Note storiche

La prima descrizione dell'allergia a galattosio-alpha- 1,3- galattosio (alpha-Gal) risale al 2007, quando il gruppo di Platts-Mills descrisse negli USA l'allergia al cetuximab (1), un farmaco biologico usato per la cura di tumori del capo-collo e alcune forme di tumori intestinali. La peculiarità dell'allergia è che poteva presentarsi già alla prima somministrazione del farmaco ed era circoscritta ad alcuni stati degli USA (Tennessee, Arkansas, North Carolina, Missouri, Virginia). Nello stesso anno Quian e coll. descrissero la glicosilazione del cetuximab e dimostrarono come la porzione F(ab)<sub>2</sub> dell'anticorpo monoclonale fosse ricca di residui di alpha-Gal (2). L'anno successivo Chung e coll. usando un ImmunoCAP con adsorbito cetuximab, dimostrarono che la reazione al cetuximab era dovuta a pre-esistenti IgE specifiche (sIgE) dirette verso l'alpha-Gal del frammento F(ab)<sub>2</sub> (3). Nel 2009, sempre il gruppo di Platts-Mills descrisse una particolare forma ritardata di allergia alla carne rossa, che compariva mediamente 3-5 ore dopo l'assunzione dell'alimento e che era anch'essa legata alla presenza di sIgE verso alpha-Gal (4). Se risultava, quindi, evidente che queste due forme di allergia erano associate alla presenza di sIgE verso alpha-Gal, non era ancora chiaro quale fosse lo stimolo antigenico capace di determinarne la produzione e perché fossero presenti solo in soggetti residenti in alcuni stati degli USA. La risposta a questi quesiti si ebbe nel 2011, quando Commins e coll. dimostrarono che la produzione di sIgE verso alpha-Gal era secondaria al morso dell'*Amblyomma americanum*, una zecca diffusa nelle aeree degli USA dove venivano segnalati i casi di allergia al cetuximab e allergia ritardata alla carne rossa (5). Nel 2013 un gruppo di ricercatori svedesi dimostrò la presenza di alpha-Gal nel tratto gastrointestinale dell'*Ixodes ricinus*, la zecca diffusa in Europa, confermando come la zecca durante il morso inoculi nel sottocute alpha-Gal e come ciò possa indurre la produzione di sIgE (6). La correlazione tra morso di zecca e produzione di sIgE ad alpha-Gal è stata successivamente dimostrata anche in studi epidemiologici di popolazione (7). Dalla prima segnalazione nel 2007 ad oggi l'allergia ad alpha-Gal è stata descritta in tutti i continenti, ad eccezione dell'Africa. E' stata descritta anche in Italia (8) e una *survey* attualmente in corso ha evidenziato come sia più diffusa al centro-Nord, ma non è chiaro se ciò rispecchi la reale distribuzione dell'allergia o sia legato ad altri motivi.

## Il galattosio-alpha 1,3 galattosio (alpha-Gal)

L'alpha-Gal è uno zucchero sintetizzato dall'enzima galattosil-alpha- 1,3- galattosil sintetasi, presente nei mammiferi, ma non attivo nell'uomo e nelle scimmie del vecchio mondo per una mutazione puntiforme che si presume essere avvenuta 28 milioni di anni fa. L'assenza di alpha-Gal nell'uomo fa sì che non venga riconosciuto come self e di conseguenza che vengano prodotti anticorpi verso di esso. E' stato ipotizzato che fino all'1% delle immunoglobuline circolanti umane (IgG, IgM, IgA) possano essere dirette verso alpha-Gal, ed esse rappresentano una delle principali cause di rigetto acuto dei xenotrapianti (9).

## **L'allergia ritardata alla carne rossa da alpha-Gal**

Come sopra riportato, l'allergia alla carne rossa alpha-Gal dipendente è ritardata, con comparsa della sintomatologia mediamente dalle 3 alle 5 ore dopo l'assunzione dell'alimento. Il motivo di questo ritardo non è del tutto chiaro, ma è con buona probabilità legato al lento assorbimento intestinale dei lipidi ai quali alpha-Gal è prevalentemente legata sotto forma di glicolipidi. Ciò determina che l'allergene si leghi tardivamente alle IgE presenti sulla superficie dei mastociti/basofili, come evidenziato da uno studio di attivazione dei basofili *ex vivo* (10). Altra peculiarità di questa allergia è che la reazione non si manifesta ogni qualvolta si assume carne e ciò può avere varie spiegazioni: a) alpha-Gal è un carboidrato ed è sottoposto alle modifiche legate ai processi di digestione, processazione e assorbimento dei glicani; b) variazioni nella quantità di alpha-Gal che raggiunge il circolo in forma antigenica; c) il cibo può contenere diverse quantità di alpha-Gal (rene, fegato, intestino, ne contengono una maggiore quantità); d) quantità di carne ingerita; e) trattamento chimico, termico, etc, dell'alimento. Non solo la carne, comunque, può essere causa di allergia alpha-Gal dipendente, ma anche latte e prodotti caseari, come pure gelatine, salse, addensanti, prodotti dolciari (marshmallows) contenenti prodotti di origine animale (mammiferi), sono in grado di elicitare la sintomatologia.

Le peculiarità di cui sopra rendono tale forma di allergia non facilmente identificabile ed è altamente probabile che molti casi vengano tuttora classificati come forme idiopatiche. L'allergia ad alpha-Gal, quindi, va sospettata nei casi in cui non risulti evidente dall'anamnesi un allergene chiaramente associato ai sintomi e in soggetti che nell'anamnesi riferiscono pregressi morsi di zecca o vivono/frequentano zone in cui sono presenti zecche.

La manifestazione clinica più frequente è l'orticaria-angioedema, ma in alcune casistiche americane sino al 40% di casi si possono presentarsi come anafilassi (11). Non è conosciuto il ruolo di eventuali co-fattori quali sforzo fisico, alcol, FANS nell'indurre la reazione.

La diagnosi di allergia da alpha-Gal può essere eseguita con test *in vivo* e *in vitro*. I tradizionali prick test commerciali per la carne in genere risultano negativi. Una maggiore sensibilità si ottiene con la tecnica del prick by prick, in particolare se si usa come fonte allergenica il rene di maiale o bue, che, come sopra riportato, contengono una maggiore quantità di alpha-Gal. In alternativa, per i test *in vivo* può essere usato il cetuximab. Da qualche tempo, comunque, c'è la possibilità di dosare le sIgE per alpha-Gal con il test immunoCAP, dotato di una buona accuratezza diagnostica, e tale tecnica *in vitro* sta gradualmente soppiantando le più indaginose tecniche *in vivo*. Va ricordato, comunque, come una positività per sIgE verso alpha-Gal possa essere presente senza una clinica, soprattutto in aree in cui c'è un'alta endemia di zecche. Non è noto al momento perché alcuni pazienti positivi per sIgE verso alpha-Gal presentino sintomi e altri no. Un ruolo può averlo il livello delle sIgE verso alpha-Gal (in genere coloro che hanno sintomi presentano elevati livelli di sIgE verso alpha-Gal), il rapporto sIgE/IgE totali, la tipologia e la quantità di carne usualmente assunta. Un dato che comunque emerge da dosaggi seriali delle sIgE verso alpha-Gal è che il loro livello diminuisce abbastanza rapidamente nel tempo se il paziente non viene più morso da zecche. Se ciò possa determinare una riacquisizione della tolleranza è un'ipotesi che dovrà essere valutata con studi prospettici.

Da un punto di vista preventivo, i pazienti affetti da allergia ritardata alla carne rossa dovranno evitare l'assunzione di carne rossa (bue, maiale, ovini, e altri mammiferi), mentre potranno assumere carni di pollo, tacchino e altri volatili, come pure la carne di pesce. Particolare attenzione dovrà essere posta nell'evitare prodotti che contengano rene, fegato o interiora (trippe, lampredotto, etc), per il loro maggiore contenuto in alpha-Gal. A differenza delle altre forme di allergia, comunque, piccole quantità di carne sono spesso tollerate dalla maggior parte dei pazienti. Attenzione deve essere posta anche per il latte e i prodotti caseari. La maggior parte dei pazienti, comunque li tollera e in questi non è necessario toglierli dalla dieta. Una particolare accorgimento, infine, va posto nei confronti delle gelatine e caramelle gommose (marshmallows) che possono contenere al loro interno glicoproteine di origine animale.

## Conclusione

Da quanto sopra descritto emerge come l'allergia da alpha-Gal, e in particolare l'allergia alle carni rosse, sovverta tutti i canoni dell'allergia così come noi siamo abituati a conoscerli: la fonte allergenica che induce la produzione delle sIgE non è quello che poi scatena i sintomi (cetuximab, carne rossa), ma è il morso di alcune specie di zecche (*Amblyomma* negli USA, zecche del genere *Ixodes* in altri parti del mondo) nella cui saliva è presente alpha-Gal; l'allergene è un glucide e non una proteina; nel caso della carne rossa i sintomi non sono immediati e non si presentano ad ogni assunzione dell'alimento; esiste una certa dose-dipendenza e, probabilmente, se il soggetto non subisce più morsi di zecca con il tempo potrà riacquistare la tolleranza.

Parecchie cose, comunque, non sono ancora note o non ben chiare quali la reale prevalenza di tale allergia, il motivo per cui la reazione è ritardata, il ruolo della genetica, se la produzione delle sIgE verso alpha-Gal sia timo- dipendente o indipendente, se con il tempo la tolleranza verrà riacquistata, perché i soggetti sensibilizzati non presentino sintomi respiratori dal momento che alpha-Gal è presente in proteine aerodispersibili di cane e gatto. A questo domande dovranno rispondere gli studi futuri.

## Bibliografia

1. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007; 25:3644-8.
2. Quian J, Liu T, Yang L, et al. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the contribution of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. *Anal Biochem* 2007; 364:8-18.
3. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
4. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticarial after consummation of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:426-33.
5. Commins SP, James HR, Kelly EA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1286-93.

6. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013; 68:549-52.
7. Villalta D, Pantarotto L, Da Re M, et al. High prevalence of sIgE to galactose-alpha-1,3-galactose in rural pre-Alps area: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2016; 46:377-80.
8. Calamari AM, Poppa M, Villalta D, Pravettoni V. Alpha-gal anaphylaxis: the first case report in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47:161-2.
9. Galili U. Anti-Gal: an abundant natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. *Immunology* 2013; 140:1-11.
10. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:108-15.
11. Kennedy J, Stallings A, Platts-Mills T, et al. galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticarial in children. *Pediatrics* 2013; 131:1-8.