

## **CAUSE E CONSEGUENZE DELLA SENSIBILIZZAZIONE A GALATTOSIO-ALFA-1,3-GALATTOSIO: REPORT DEL TERZO WORKSHOP NIAID**

*Platts-Mills TAE et al. Journal J Allergy Clin Immunol. 2020 Feb 10. pii: S0091-6749(20)30190-1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.047*

Recensione a cura di: Francesco Pucciarini , Erminia Ridolo - Università di Parma

La cosiddetta “sindrome da  $\alpha$ -Gal” è causata dalla presenza di IgE specifiche per l’oligosaccaride galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio ( $\alpha$ -Gal), presente nelle cellule e nei tessuti dei mammiferi non-primati. Negli ultimi anni è in costante aumento in tutto il mondo il riscontro di reazioni ritardate che compaiono a seguito del consumo di carne rossa, associate a pregressi morsi di zecca; per questo motivo, nel 2018 il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ha organizzato un workshop in merito a questo argomento, con lo scopo di definire le caratteristiche della sindrome da  $\alpha$ -Gal e consigliare come gestirla al meglio.

L’ $\alpha$ -Gal può essere presente in molteplici prodotti di derivazione animale (mammiferi non primati e primati del Nuovo Mondo), tra cui carne, latte e gelatina, ma anche vaccini e farmaci biologici preparati attraverso l’uso di cellule o tessuti di tali animali.<sup>1</sup> La sindrome da  $\alpha$ -Gal è così definita quando si verificano reazioni ritardate dopo l’esposizione a tali alimenti, prodotti o farmaci in associazione alla presenza di IgE specifiche.

In particolare si ricordano:

- *anafilassi durante terapia con cetuximab*, anticorpo monoclonale chimerico IgG prodotto in cellule di mammifero e diretto contro EGFR, che si verificano tipicamente durante la prima infusione. Il valore predittivo positivo del test è elevato (sensibilità 75-92%, specificità 90-92%),<sup>2</sup> ma è stato osservato che le reazioni si verificano anche in pazienti senza pregressa sensibilizzazione, per cui ad oggi uno screening pre-terapia non ha indicazione.<sup>3</sup>
- *reazioni allergiche a vaccini contenenti gelatina e farmaci derivati da tessuti animali*, dal momento che la gelatina contenuta in questi farmaci è un veicolo dell’allergene. Tra i casi riportati in letteratura, reazioni a vaccini contenenti gelatina, ma anche ad eparina, pancrelipasi e valvole cardiache di origine suina.

- *reazioni ritardate dopo il consumo di carne rossa*, tipicamente reazioni che compaiono almeno un'ora dopo l'ingestione di carne rossa, con insorgenza di dolore addominale associato o meno ad orticaria, fino all'angioedema e all'anafilassi. Anche nella sindrome da  $\alpha$ -Gal i cofattori sembrano svolgere un ruolo importante nel determinare la gravità della reazione, in primis l'esercizio fisico, il consumo di alcol e l'assunzione di FANS.

La sindrome da  $\alpha$ -Gal ha delle caratteristiche peculiari che la distinguono dalle altre patologie allergiche "tradizionali":

- sembra che diversi alimenti e preparati causino reazioni di diversa gravità a seconda della quota di  $\alpha$ -Gal in essi contenuta; non sono stati eseguiti studi mirati, ma sembra che prodotti derivati dagli organi interni siano più ricchi in  $\alpha$ -Gal rispetto alle carni.<sup>4</sup>

- la reazione all'allergene è sempre ritardata, e dipende spesso dalle caratteristiche della fonte dell'allergene stesso. In particolare, è stato osservato che il consumo di carni ricche di grasso si associa più frequentemente a reazioni di maggior gravità;<sup>5</sup> questo dato, unito all'osservazione che il marker di attivazione dei basofili CD63 si alza da 3 a 5 ore dopo challenge con carne rossa, sovrapponendosi al picco di concentrazione lipidica a livello del dotto toracico,<sup>6</sup> ha fornito un importante argomento alla cosiddetta "ipotesi di glicolipidi", secondo cui un'importante fonte di  $\alpha$ -Gal sono i glicolipidi.

- alcuni studi hanno dimostrato la presenza di significativi livelli di IgE anti  $\alpha$ -Gal in pazienti con cardiopatia ischemica, associati alla presenza di placche aterosclerotiche ad alto rischio di trombosi, suggerendo che la sensibilizzazione ad  $\alpha$ -Gal potrebbe essere un fattore di rischio cardiovascolare in pazienti che non manifestano sintomi gastrointestinali o cutanei tipici della sindrome.<sup>7</sup>

1. Platts-Mills TA, Li RC, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the alpha Gal syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019

2. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific 410 for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med. 2008;358(11):1109-17.

3. Maier S, Chung CH, Morse M, Platts-Mills T, Townes L, Mukhopadhyay P, et al. A retrospective analysis of cross reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. Cancer Med. 2015;4(1):36-42

4. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related 517 to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy*. 2012;67(5):699-704
5. Steinke JW, Pochan SL, James HR, Platts-Mills TAE, Commins SP. Altered metabolic profile in patients with IgE to 519 galactose-alpha-1,3-galactose following in vivo food challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1465-7 e8
6. Labbe SM, Grenier-Larouche T, Croteau E, Normand-Lauziere F, Frisch F, Ouellet R, et al. Organ-specific dietary 536 fatty acid uptake in humans using positron emission tomography coupled to computed tomography. *Am J Physiol 537 Endocrinol Metab*. 2011;300(3):E445-53
7. Wilson JM, Nguyen AT, Schuyler AJ, Commins SP, Taylor AM, Platts-Mills TAE, et al. IgE to the Mammalian 542 Oligosaccharide Galactose-alpha-1,3-Galactose Is Associated With Increased Atheroma Volume and Plaques With 543 Unstable Characteristics-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(7):1665-9