



Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

Zespół α -gal - nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne

α -gal syndrome, clinical and diagnostic

S U M M A R Y

The oligosaccharide α -gal represents a novel allergen with several clinical features, in them immediate and delayed onset anaphylaxis. So called α -gal syndrome is unique in that it is characterized by type I hypersensitivity to a disaccharide instead of a protein. All patients have IgE antibodies against the oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. Affected individuals exhibit delayed type I reactions following the consumption of red meat or innards, drugs such as cetuximab or gelatin-containing colloidal solutions. Alpha-gal is possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom, also. The results of many studies strongly suggest that tick bites are a cause. The identification of new disease entities based on the detection of IgE antibodies against specific individual components, in technics like FABER.

Wielocukier α -gal (α -Gal) stanowi nowy alergen z szeregiem skutków klinicznych, w tym natychmiastową i opóźnioną anafilaksją. Tak zwany zespół α -Gal jest unikalny w tym, że wykazuje nadwrażliwość typu I wobec dwucukrów zamiast białek. Wszyscy chorzy posiadają przeciwciała E wobec wielocukru galaktozo- α -1,3-galaktozy. Osoby dotknięte zespołem wykazują reakcje opóźnioną typu I po spożyciu czerwonego mięsa lub podrobów, natychmiastową od leków, jak cetuximab lub roztwory koloidalne zawierające żelatynę. Poza wymienionymi reakcjami α -gal stanowi potencjalny cel nadwrażliwości IgE zależnej wobec antytoksyny przeciw jadowi węży uzyskanej z surowicy końskiej. Wyniki wielu badań silnie sugerują, że przyczyną pierwotną jest ugryzienie przez kleszcze. Identyfikacja tej nowej jednostki chorobowej opiera się na określeniu obecności przeciwciał E przeciw swoistym komponentom, w metodach takich jak FABER.

Buczyłko K.: Zespół alfa-gal- nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne. Alergia, 2017, 2;

Klasyfikacja zespołu α -gal (α -Gal syndrome) łączy kilka zaskakująco różnych od siebie obszarów – od alergii pokarmowej na czerwone mięso oraz podroby, w tym głównie nerki wieprzowe [1], poprzez ugryzienia przez kleszcze czy też powodujące anafilaksję zastosowanie antytoksyny przeciw jadowi węży, po nowe przeciwciała monoklonalne stosowane w onkologii do leczenia raków jelita grubego cetuximab [2]. Obecnie, w kontekście opisanych zjawisk, niewystarczająca stała się dawna nazwa „zespół alergii na czerwone mięsa” – „the red meat allergy syndrome” [3] opisany wcześniej w jednym z numerów kwartalnika Alergia przez autora niniejszego tekstu.

Etiopatogeneza

α -Gal jest oligosacharydem (wielocukrem) obecnym w komórkach ssaków nienaczelnych. Epitop α -Gal występuje w wołowinie, wieprzowinie i baraninie oraz sierści kota, natomiast nie jest obecny w mięsie kurczaków ani ryb [4]. Przeciwciała IgE przeciw α -Gal mogą być odpowiedzialne za opóźniony typ alergii natychmiastowej wobec czerwonego mięsa. Przeciwciała IgE anty α -Gal wytwarzane przez niektó-

re osoby, mogą powodować zarówno alergię na mięsa, jak i reakcje uboczne podczas leczenia raków jelit lub głowy i szyi przeciwciałem monoklonalnym cetuximabem, gdyż źródła te zawierają epitop α -gal. Z wyjątkiem człowieka i małp naczelnych starego świata, α -Gal jest prezentowana w glikoproteinach and glikolipidach. Zatem, jako immunogenna dla ludzi, α -Gal może łatwo uczulać, nawet poprzez ugryzienie przez kleszcza. IgG anty α -Gal stanowią ok 1% całkowitej puli IgG. IgE są w porównaniu z nimi rzadsze. Tym niemniej u niektórych pacjentów spożycie czerwonego mięsa, może prowadzić do rozwoju natychmiastowej reakcji, takiej jak pokrzywka [5] Wykazano, że α -Gal jest obecny w europejskim kleszczu Ixodes ricinus (I. ricinus), stąd potencjalne zagrożenie silną asocjacją pomiędzy IgE przeciw α -Gal, a ugryzieniem przez kleszcza, z powstaniem alergii na czerwone mięso, jako zjawiskiem wtórnym. Kolejne badania z zastosowaniem immunoproteomiki ujawniły nowe białka mięsa zawierające α -Gal, które wiążą się z IgE osób uczulonych na to mięso [3]. Oligosacharyd α -Gal stanowi nowy alergen z szeregiem niezwykłych skutków klinicznych [6]. Wykrycie α -Gal w żelatynie oraz korelacja wyników testów z obydwoma substancjami pozwala przypuszczać, że

Słowa kluczowe:
ugryzienia przez kleszcze, czerwone mięso, podroby, cetuximab, antytoksyna jadu węży, żelatyna, anafilaksja,

Key words:
ticks bites, red meat, innards, antivenom, cetuximab, gelatin, anaphylaxis



α -Gal może być faktycznym celem w reagowaniu na żelatynę [7]. Z drugiej strony warto wiedzieć, że zaburzona ekspresja epitopu α -gal może prowadzić do rozwoju procesu autoimmunologicznego, jak w chorobie Graves-Basedowa. Epitopy α -gal wytwarzane przez *Trypanosoma cruzi* oddziałują na anty- α -Gal oraz indukują reakcję zapalną podobną do autoimmunologicznej w chorobie Chagasa. Anty-Gal IgG oraz IgM biorą udział w reakcji odrzucania ksenoprzeszczepów posiadających epitopy α -Gal. Wstrzyknięcie α -gal do guza nowotworowego uwrażliwia zmienioną tkankę na komórki prezentujące antygen, a także pozwala wytworzyć niektóre szczepionki przeciwnowotworowe. Przyspieszone gojenie ran uzyskuje się przez nanocząsteczki α -Gal blokujące anty-Gal, co w przyszłości ma posłużyć do regeneracji serca po zawale oraz uszkodzonych nerwów[8].

Badania nad wyjaśnieniem mechanizmów prowadzących do nadwrażliwości wobec α -gal stały się jednocześnie kanwą do szerszego rozumienia reakcji alergicznych typu 2 [6]. Surowicze sIgE skierowane przeciw α -Gal zostały pierwotnie opisane, jako towarzyszące nowej formie opóźnionej anafilaksji wywołanej spożyciem czerwonego mięsa lub podrobów.

Nerki wieprzowe stanowią najsilniejszy potencjalny wyzwalacz tego zespołu, lecz winowajcami mogą być także niezidentyfikowane alergeny[9].

Dwa główne białka wiążące IgE rozpoznano, jako enzym konwertujący angiotensynę I wieprzową(ACE I) oraz aminopeptydazę N (AP-N) Reaktywność surowic pacjentów do obu wymienionych białek, podobnie jak wobec przeciwciał anty α -Gal była hamowana przez utlenianie węglowodanów. Komponent IgE α -Gal jest termostabilny, pozostaje oporny na denaturację pod wpływem wysokiej temperatury. Wyciąg z nerki wieprzowej, izolat ACEI oraz AP-N są zdolne do aktywacji bazofilów chorych oraz dają dodatnią odpowiedź w punktowych testach skórnych(PTS)

Kliniczne cechy zespołu α -gal

Zespół α -Gal został dotychczas potwierdzony na wielu kontynentach, a jego obraz kliniczny okazał się bardzo zmienny. Najpierw opisano α -gal, jako obiekt docelowy dla IgE u chorych z natychmiastową reakcją nadwrażliwości po podaniu cetuximabu, przeciwciała monoklonalnego anty EGF [6].

Obecnie jest jasne, że uczulenie na α -gal wiąże się z alergią na mięso oraz inne produkty uzyskiwane ze ssaków. W odróżnieniu od klasycznie rozumianych reakcji zależnych od IgE, α -Gal często manifestuje się klinicznie dopiero po kilku godzinach, w zależności od rozmaitych czynników dodatkowych (kofaktorów) [2]

W roku 2009 Commins i współautorzy [10] zaprezentowali nowy zespół chorobowy w postaci opóźnionej anafilaksji na czerwone mięso, zależnej od reakcji IgE na wielocukier α -Gal. Chociaż, wg relacji chorych, występowało 3-6 godzinne opóźnienie pomiędzy posiłkiem, a objawami, w warunkach obserwacji klinicznej nie zostało to później potwierdzone przez tych samych autorów[10]. Występowanie anafilaksji pokarmowej przejawiało się początkowo objawami skórnymi (93%), następnie sercowo-naczyniowymi (30%), żołądkowo-jelitowymi (28%) i oddechowymi(25%) [11]. Pomimo znanego faktu, że większość alergicznych nadwrażliwości na pokarm wynika z reakcji na epitopy białkowe oraz pojawia się do 30 minut od

spożycia alergenu, ostatnie badania potwierdzają możliwość opóźnionej reakcji, niekiedy mediowanej przez IgE wobec cząstek węglowodanów.

Commins SP i Platts-Mills TA[12] zidentyfikowali przeciwciała reagujące na epitop oligosacharydów mięsa ssaków E galaktozę- α -1,3-galaktozę(α -Gal), która wiąże się z dwoma odrębnymi rodzajami anafilaksji:

1-natychniast występujący wstrząs podczas pierwszej ekspozycji na dożylnie podanie cetuximabu

2- opóźniona postać anafilaksji pojawiająca się 3-6 godzin po spożyciu mięsa ssaków, np. wołowego lub wieprzowego.

Dotychczasowe badania silnie przemawiają za faktem, że pierwotną przyczyną obu form choroby, także u dzieci, jest wcześniejsze ukąszenie przez kleszcza [10] Kleszcz *Amblyomma americanum*, zdolny jest do wzbudzenia u człowieka przeciwciał IgE reagujących z α -Gal, co spowodowało w południowo-wschodnich stanach USA częste występowanie opóźnionej anafilaksji na mięso ssaków [13]. Ostatnio zbadał surowice Szwedów z opóźnioną anafilaksją na mięso. Wykazano zależne od dawki zahamowanie odpowiedzi IgE dla α -Gal przez kleszcza *Ixodes ricinus*. W jego przewodzie pokarmowym wykryto monoklonalne i poliklonalne przeciwciała wobec α -Gal. Podobne wyniki uzyskano używając surowic ludzi uczulonych na α -Gal [14]. Związek pomiędzy galaktozą- α -1,3-galaktozą (α -Gal) oraz anafilaksją został po raz pierwszy udokumentowany po ciężkiej reakcji nadwrażliwości na cetuximab, chimeryczne monoklonalne przeciwciała IgG mysio-ludzkie stworzone do celowanej terapii raka jelita grubego jak też raków regionu głowy i szyi. α -Gal zlokalizowany na części FAB cetuximabu, należy do glikanów prezentowanych przez tkanki lub komórki ssaków, poza Naczelnymi, stąd może być bardzo immunogeny dla człowieka [15]. Dziesięciu z 12 badanych z sIgE(+) α -Gal miało ewidentne reakcje kliniczne po prowokacji pokarmowej, wobec żadnego w grupie zdrowych. Objawy (od pokrzywki do anafilaksji) występowały po 3-7 godzinach od rozpoczęcia spożywania mięsa ssaków.

- Poziom tryptazy był dodatni u 3 chorych po prowokacji mięsem.
- Test aktywacji bazofilów (oceniony wzrostem ekspresji CD63) korelował z pojawianiem się symptomów klinicznych[10].

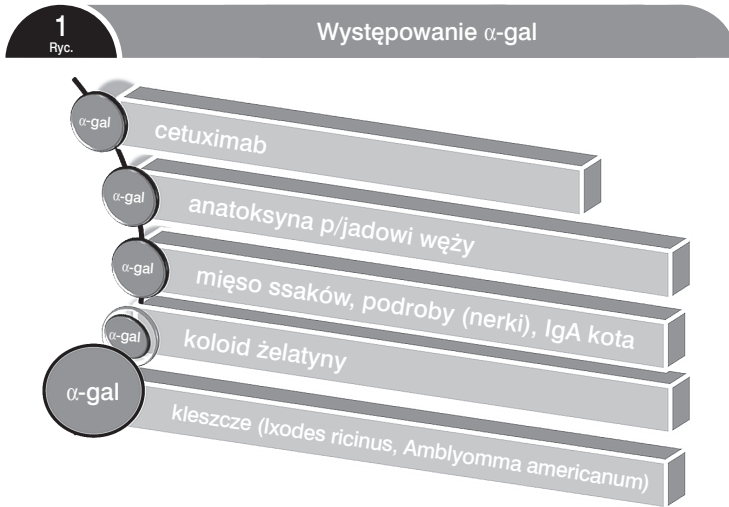
Jak chodzi o dzieci, to wiele z nich demonstrowało objawy nawracającej reakcji chorobowej sugerującej alergię, jednak wywiady ani testy nie pozwalały na diagnozę przyczynową. Ostatnio wskazano na nową możliwość tych "pozornie idiopatycznych" objawów[15]. Opisano także grupę 14 osób z uczuleniem po spożyciu potrawy z nerek, w tym u 12 były to objawy anafilaksji. Reakcja pojawiała się przeważnie w ciągu 2 godzin po ekspozycji (u 67%).

Dodatkowe czynniki ryzyka były obecne u 10 badanych, przy czym był to przede wszystkim alkohol.

W grupie 3 pacjentów wykonano doustną próbę prowokacyjną z nerką wieprzową, a objawy wstrząsu wystąpiły już po spożyciu małej porcji ok. 1-2 gramy. PTS wobec nerki był dodatni u 54% chorych. Natomiast wszyscy mieli PTS(+) na Erbitux®, wszyscy także mieli IgE(+) wobec α -Gal, w granicach 0,4 do 294 ku/l. Jednocześnie wykazano,

że stopień zahamowania α -Gal przez wyciąg surowej nerki świni wyniósł średnio 77%.

Autorzy wnioskują, że anafilaksja po spożyciu nerek wieprzowych lub wołowych jest uwarunkowana alergią IgE dla α -Gal.



Jej szczególnie ciężki przebieg wynika z podwyższonej zawartości epitopów α -Gal w nerce [16]. Oceniono też rolę IgE- α -Gal u 45 dzieci, w wieku 4-17 lat, po przebytej idiopatycznej pokrzywce lub wstrząsie. Do badań włączono pacjentów z wywiadem sugerującym wystąpienie objawów po mięsie ssaków, a jednocześnie wykazujących IgE dla α -Gal. Dodatkowo większość podawała przebyte w minionym roku ugryzienie przez kleszcza, długotrwale śwędzące. Podkreślono, że nowa postać opóźnionej anafilaksji jest rzadką w dzieci w regionie endemicznego występowania kleszczy. Może jednak manifestować się, jak klasyczna natychmiastowa reakcja alergiczna z charakterystycznym opóźnieniem poniżej 1 godziny.

Zjawisko występowania opóźnionej reakcji alergicznej dopiero po 3-6 godzinach jest rozważane, jako patognomiczne dla zespołu α -Gal. [2].

Reakcje krzyżowe

Należy też mieć w pamięci fakt, że epitop α -Gal jest strukturalnie podobny do antygeny grupy krwi B. Odnotowano dodatnie związki (asocjacje) u osób z ujemną grupą krwi B wśród chorych z uczuleniem na czerwone mięso. Swoiste IgE tych chorych nie rozpoznawało innego węglowodanu ssaków, kwasu N-glikolylneuraminowego (Neu5Gc) również obecnego w dużych ilościach w mięsie czerwonym [3].

Diagnostyka

Pewna część diagnostyki alergologicznej komplikuje się in vitro z powodu determinant IgE swoistych dla wyciągów z podejrzanych źródeł alergenowych. Ekstrakty te mogą zawierać glikoproteiny, które nieswoiście zareagują z IgE. W odniesieniu do alergenów roślin oraz owadów struktury niektórych epitopów mogą zawierać α -1,3-fruktozę na resztach cukrowych związanych z Asn, które są określane, jako N-glikany. W wyniku ich szerokiego rozpowszechnienia, N-glikany posiadające wspomniany epitop są znane, jako krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe ("cross-reactive carbohydrate determinant(s)"- CCD)[4]. Fischer i wsp.[17] opisali diagnostykę za pomocą punktowych testów skórnych (PTS) z użyciem antytoksyny przeciw jadowi węży (antivenoms) oraz leku cetuximab u osób z wcześniej stwierdzoną alergią na α -Gal wobec osób zdrowych. Obie badane substancje wywołały dodatnie PTS u osób uczulonych na α -Gal. Epitopy α -Gal zostały następnie wykryte w próbkach anatoksyny za pomocą immunoblotingu. Kolejne badania określające stężenie IgE oraz stopień zahamowania Immuno CAP ujawniły, że antytoksyna zawiera mniej α -Gal niż cetuximab [17].

Test FABER pozwala oznaczyć 244 komponenty alergenowe. Wśród nich oznaczany jest również marker α -Gal (Bos d CA). Jednocześnie, w tym samym czasie, z tej samej próbki badanej oznaczane są swoiste przeciwciała E wobec mięsa wołowego, wieprzowego, owczego i króliczego. Mięso czerwone w diecie człowieka jest jednym ze źródeł energii i dostarcza witamin (np. z grupy B) i mikroelementów (np. cynku, żelaza). Jeśli więc, zaistnieje konieczność diety eliminacyjnej wobec któregoś z tych mięs, należy w prawidłowy sposób ułożyć pacjentowi dietę tak, aby zawierała wszystkie niezbędne składniki odżywcze. W raporcie z badania otrzymujemy najszerszy obecnie panel alergenów pokarmowych, w tym również wyniki dla mięs, innych niż czerwone, tj.: mięsa ptaków (kurczaka, indyka) czy mięsa ryb (łosoś, tuńczyk, dorsz, morszczuk, sola, sardynka), co można następnie wykorzystać przy układaniu pacjentowi prawidłowo zbilansowanej diety.

Podsumowanie

Wielocukier α -Gal stanowi mało znany w Polsce, potencjalny czynnik anafilaksji, który powinien być brany pod uwagę w diagnostyce alergii pokarmowej oraz polekowej. Rozpoznanie zespołu α -Gal powinno opierać się na obrazie klinicznym subiektywnym i obiektywnym, oraz na oznaczeniu przyczynowej molekuly dostępnym już w Polsce testem FABER.

Prace nadesłano
20.05.2017
Zaakceptowano do
druku 22.05.2017

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz jednolitymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Fischer J, Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Jan;14(1):38-44. 2. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int.* 2016; 25: 55-62. 3. Apostolovic D, Tran TA2, Starkhammar M Apostolovic D, Tran T, Hamsten C et al. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose-alpha-1,3-galactose containing allergens. *Allergy* 2014; 69(10):1308-1315. 4. Saleh H, Embry S, Nauli A et al. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy.* 2012; 7:10(1):5. 5. Biedermann T, Röcken M. [Delayed appearance of symptoms in immediate hypersensitivity: type I sensitization to galactose- α -1,3-galactose]. *Hautarzt.* 2012; 63 Suppl 1:76-9. 6. Wilson JM, Schuyler AJ, Schroeder N et al. Galactose- α -1,3-Galactose: Atypical Food Allergen or Model IgE Hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Jan; 17(1):8. doi: 10.1007/s11882-017-0672-7. 7. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1334-1342.e1. 8. Galli U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology.* 2013; 140(1):1-11. 9. Hilger C, Fischer J, Swirotek K et al. Two galactose- α -1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy.* 2016 May;71(5):711-9. doi: 10.1111/all.12835. 10. Commins SP, James HR2, Stevens W2, 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 Mar 19. pii: S0091-6749(14)00180-8. 11. Lee SY, Kim KW, Lee HH et al. Incidence and Clinical Characteristics of Pediatric Emergency Department Visits of Children with Severe Food Allergy. *J Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012; 32(3):169-175. 12. Commins SP, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose α -1,3-galactose (α -Gal). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):72-7. 13. Platts-Mills TA, Commins SP. Emerging antigens involved in allergic responses. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):769-74. 14. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus: possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* 2013;68(4): 549-52. 15. Jappe U. Update on meat allergy, α -Gal: a new epitope, a new entity? *Hautarzt.* 2012; 63(4):299-306. 16. Altman F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int.* 2016;25(4):98-105. 17. Morisset M, Richard C, Astier C et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Journal Allergy* 2012; 67(5):699-704. 17. Fischer J, Eberlein B, Hilger C et al. Alpha-gal is possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom. *Allergy.* 2017, 72, 5, 764-771.