

Questionario ECM FAD  
disponibile dal 15 novembre 2021  
su: [www.siaip.it](http://www.siaip.it)

## La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino

A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP  
Francesca Saretta<sup>1</sup>, Mattia Giovannini<sup>2</sup>, Francesca Mori<sup>2</sup>, Stefania Arasi<sup>3</sup>,  
Luca Pecoraro<sup>4</sup>, Lucia Liotti<sup>5</sup>, Simona Barni<sup>2</sup>, Riccardo Castagnoli<sup>6</sup>,  
Carla Mastrotrilli<sup>7</sup>, Lucia Caminiti<sup>8</sup>, Elio Novembre<sup>2</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> SOC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; <sup>2</sup> SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; <sup>3</sup> Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>4</sup> Clinica Pediatrica, ASST Mantova; Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi, Verona;

<sup>5</sup> UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico, San Matteo, Pavia; <sup>7</sup> UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; <sup>8</sup> Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva G. Barresi, UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico G. Martino, Messina

**PAROLE CHIAVE:** galattosio-alpha-1,3-galattosio, alpha-gal, allergia alimentare, carne rossa, anafilassi ritardata, morso di zecca

### CORRISPONDENZA

**Francesca Saretta**

[francesca.saretta@asufc.sanita.fvg.it](mailto:francesca.saretta@asufc.sanita.fvg.it)

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP, a cura della. Saretta F, Giovannini M, Mori F, et al. La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):I-XVI. <https://10.53151/2531-3916-3>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

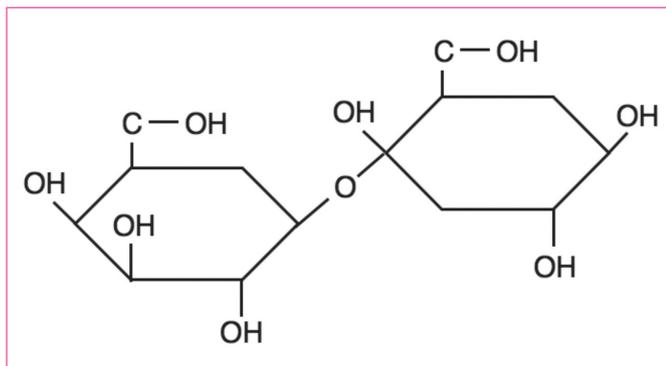
L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

### ABSTRACT

La sindrome da alpha-gal (AGS) è una sindrome allergica determinata dalla produzione di IgE specifiche contro l'oligosaccaride galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio. La AGS comprende due quadri clinici distinti: un'ipersensibilità immediata all'esposizione a farmaci contenenti alpha-gal e un'ipersensibilità ritardata dovuta all'ingestione di carne rossa di mammiferi non primati. Nella maggior parte dei casi si registra un'anamnesi positiva per punture di zecca nei mesi precedenti l'insorgenza dei sintomi, con una maggiore incidenza nell'area endemica delle zecche. Le peculiari caratteristiche della AGS determinano spesso un ritardo diagnostico, in particolare nella forma di tipo ritardato. È importante ricordarsi di escludere sempre la AGS in tutti i casi di anafilassi idiopatiche o in caso di reazioni allergiche poco chiare. Le manifestazioni cliniche possono variare da casi asintomatici a gravi quadri di anafilassi. Il test diagnostico più utilizzato è la determinazione delle IgE specifiche per alpha-gal e il rapporto tra IgE specifiche alpha-gal e IgE totali. Il test di attivazione dei basofili sembra possa essere un test utile per discriminare i sensibilizzati dagli allergici sintomatici. Il test di provocazione orale è solitamente riservato a casi poco dubbi o per verificare la tolleranza acquisita nel tempo. Non sono stati finora pubblicati studi di follow-up a lungo termine, anche se una dieta di eliminazione potrebbe portare a una diminuzione delle IgE specifiche per alpha-gal e una possibile reintroduzione di cibi evitati.

### Introduzione

La sindrome da alpha-gal (*alpha-gal syndrome*, AGS) è una sindrome allergica di cui sono descritte due forme: una *ipersensibilità immediata a farmaci* e una *ipersensibilità ritardata da ingestione di carni rosse* (intese come carni di mammiferi non primati). La risposta allergica osservata in entrambe

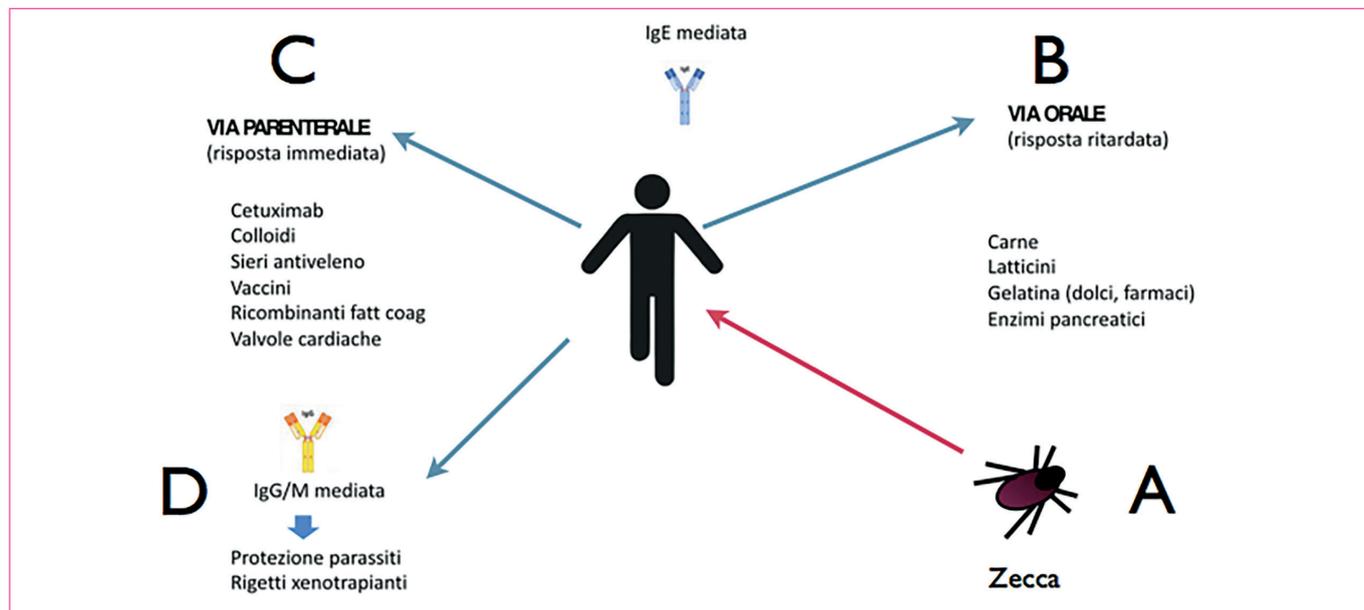


**FIGURA 1.** Struttura dell'oligosaccaride galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio, Allergen Encyclopedia, Thermo-fisher®.

queste forme è dovuta alla produzione di IgE specifiche verso il disaccaride *galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio* (alpha-gal o  $\alpha$ -gal) (Fig. 1). Questo disaccaride è presente nei mammiferi non pri-

mati, viene espresso sulla superficie di glicolipidi e glicoproteine, e viene sintetizzato dall'enzima *galattosil- $\alpha$ -1,3-galattosil-sintetasi*. Nei mammiferi primati (uomo e scimmie del Vecchio Mondo) a causa di una mutazione genetica con perdita del gene GGTA1 (con significato di vantaggio evolutivistico verso la protezione da patogeni) l'alpha-gal non viene espresso e, pertanto, viene riconosciuto come *non-self*. Fin dagli anni '80 sono state dimostrate IgG, IgM, e IgA verso alpha-gal, che possono proteggere dalle parassitosi, ma sono anche una delle principali cause di rigetto degli xeno-trapianti <sup>1</sup>.

Tuttavia non è ancora chiaro cosa determini la produzione di IgE specifiche verso alpha-gal (sIgE- $\alpha$ -gal) e le successive reazioni allergiche contro farmaci o alimenti prima tollerati. Nella maggior parte dei casi vi è però un'anamnesi positiva per un morso di zecca nel periodo precedente l'insorgenza dei sintomi allergici, ed è stata osservata una maggiore concentrazione di casi in determinate aree di distribuzione di alcuni tipi di zec-



**FIGURA 2.** Sindrome da alpha-gal (AGS). La AGS è caratterizzata da un'allergia IgE mediata contro alpha-gal (galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio). Il morso di zecca (A, alla base dello figura) viene considerato la più frequente e importante via di sensibilizzazione, rendendo la AGS la prima allergia classificata come "malattia trasmessa da zecca". Nella parte destra (B), invece, si colloca l'allergia IgE mediata di tipo alimentare determinata dal consumo di carne e derivati di mammiferi contenenti alpha-gal. Nella parte superiore sinistra (C) si evidenzia come l'esposizione a farmaci derivati da cellule e tessuti di mammiferi (cetuximab, antidoti a veleni, gelatina) possa indurre una allergia IgE mediata a farmaci, mentre nella parte inferiore sinistra (D) si evidenzia come la produzione di IgG possa correlarsi con il rigetto di xeno-trapianti e il deterioramento delle valvole cardiache biologiche (da Hilger et al., mod.) <sup>2</sup>.

che: negli Stati Uniti d'America (USA): "Lone Star" *Amblyomma americanum*; in Australia: *Ixodes holocyclus*; in Europa: *Ixodes ricinus*; in Asia: *Ixodes nipponiense* (Fig. 2).

## Fonti biologiche di alpha-gal

L'alpha-gal viene espresso in tutti i mammiferi non primati (manzo, maiale, alce, renna, agnello, ma anche piccoli mammiferi come scoiattoli o castoro) e si trova nelle carni, negli organi interni, nei derivati (come latte e latticini). L'alpha-gal è resistente al calore e alla lisi pepsinica<sup>3</sup> ed è quindi presente anche in prodotti sottoposti a processi industriali come alimenti (soprattutto gelatina contenuta in salse, marshmallow, addensanti per yogurt o creme, caramelle, preparati pronti) e farmaci (anticorpi monoclonali, vaccini, ricombinanti per i sostituti dei fattori della coagulazione, enzimi pancreatici, anticoagulanti, capsule, sciroppi, spray nasali), e anche negli antidoti per veleno di serpente<sup>4</sup>.

L'alpha-gal si trova anche nella *carragenina* (o *carragenina*) che è un derivato del carrageen. La carragenina è una gelatina molto utilizzata in ambito alimentare, farmaceutico e industriale, e viene ottenuta dalla bollitura di alcune alghe rosse (*Chondrus crispus* e *Gigartina Mamitosa*) dell'Atlantico settentrionale. La carragenina si presenta come una polvere di consistenza da fine a grossolana, incolore (a volte giallastra), inodore e insapore. Essa viene utilizzata come gelificante e chiarificante, negli spray per lucidare la frutta, in alcuni formaggi, come idratante per pesce e pollo conservati, nel tofu, nelle preparazioni per il latte formulato e nei dentifrici. Viene anche venduta pura in bustine, e nelle etichette alimentare viene identificata con la sigla E407. È importante ricordare che l'alpha-gal è presente anche nella valvole cardiache sostitutive di origine animale (porcina o bovina), e che la sensibilizzazione allergica è stata associata a una precoce degenerazione valvolare<sup>5</sup> e a casi di anafilassi peri- e post-operatoria dopo sostituzione valvolare<sup>6</sup> in soggetti con AGS. È stato inoltre osservato, nei pazienti sensibilizzati all'alpha-gal, un aumento dell'aterosclerosi e dell'instabilità delle placche ateromasiche, probabilmente dovuto alla produzione di sostanze infiammatorie con conseguente danno alle pareti vascolari, in particolare nei soggetti con meno di 65 anni<sup>7</sup>.

Alcuni dati recenti<sup>8</sup> indicano che le sIgE- $\alpha$ -gal aumentano anche dopo puntura di imenotteri, in particolare in caso di punture multiple, con successiva diminuzione dopo 6-8 settimane. In questi soggetti è stato osservato

un aumento dell'allergene *Api m5* (molto più di *Api m1*), dipeptidil-peptidasi simile a un enzima presente nella saliva delle zecche.

In un altro studio<sup>9</sup> è stato anche osservato che i pazienti con AGS, rispetto ai controlli, presentavano una maggiore incidenza di reazioni estese dopo puntura di insetto, un rischio 5 volte maggiore di essere sensibilizzati a uno dei 5 allergeni di veleni e un rischio 3,6 volte maggiore di essere allergici a più di un allergene di veleni. In questa popolazione il 30% dei pazienti allergici ad alpha-gal presentavano sensibilizzazione alla *Vespula Vulgaris*, a differenza della casistica presentata da Kutlu e Unal<sup>10</sup> in cui la sensibilizzazione più comune era per ape (83%).

Sono, inoltre, in corso ricerche per verificare se altri parassiti di mammiferi (tra cui l'uomo) come i *Trombicula*, possano veicolare alpha-gal<sup>11</sup>.

## La storia della sindrome da alpha-gal

I primi *case reports* su una possibile associazione tra reazioni ritardate dopo ingestione di carne e precedente morso di zecca risalgono alla fine degli anni '80, quando Sandra Latimer nel 1989 descrisse dieci casi di reazioni ritardate dopo assunzione di carne di mammifero e osservò la correlazione con un morso di zecca avvenuto settimane o mesi prima del primo episodio. Queste osservazioni erano state presentate da Antony Deutsch alla Società Allergologica della Georgia e al *Center for Disease Control and Prevention* nel 1991, ma non sono state seguite nel breve periodo da altre pubblicazioni o raccomandazioni<sup>12</sup>.

Nel 2006 alcuni ricercatori australiani presentarono in un abstract congressuale una *case series* di 25 pazienti con reazioni ritardate dopo assunzione di carne rossa, pubblicato poi nel 2007<sup>13</sup>. Quasi tutti i pazienti (24/25) ricordavano un morso di zecca e tutti presentavano prick test o IgE specifiche positive per carni rosse. Gli Autori avevano già ipotizzato in tale occasione la possibilità che la sensibilizzazione fosse contro una proteina salivare della zecca, cross-reattiva con alcune proteine contenute nelle carni rosse.

Dopo l'approvazione del cetuximab per il trattamento di neoplasie dell'area testa-collo e colon-retto, nel 2007 un gruppo di ricercatori statunitensi<sup>14</sup> aveva registrato una maggiore incidenza di reazioni da ipersensibilità a questo farmaco nei pazienti da loro arruolati. In particolare, nella popolazione proveniente dal North Carolina e

**TABELLA I.** Cronistoria delle evidenze scientifiche sulla sindrome da alpha-gal. sIgE- $\alpha$ -gal: IgE specifiche anti- $\alpha$ -gal.

	Cronistoria	Bibliografia
1989	Sandra Latimer e Antony Deutsch, <i>case reports</i> in Georgia di allergia ritardata carne rossa e correlazione con precedente morso di zecca	12
2007	Van Nunen, <i>case reports</i> in Australia di allergia ritardata carne rossa, storia di morso di <i>Ixodes holocyclus</i> precedente esordio sintomi	13
2007	O'Neil, reazioni ipersensibilità cetuximab Sud-Est Stati Uniti, IgE specifiche?	14
2007	Qian, alpha-gal presente porzione F cetuximab	15
2008	Chung, presenza di IgE specifiche contro cetuximab prima dell'esposizione	16
2009	Commins, <i>case series</i> allergia ritardata carne rossa e correlazione morso zecca e aumento sIgE- $\alpha$ -gal	17-18
2013	Hamsted, dimostrazione presenza di alpha-gal nella saliva zecca	19

dal Tennessee l'incidenza rilevata di reazioni da ipersensibilità al cetuximab era del 22% contro il 3% della popolazione proveniente da altre aree degli Stati Uniti (California, Boston). I ricercatori avevano individuato una precedente storia di allergia come principale fattore di rischio per lo sviluppo di queste reazioni e ipotizzato la presenza di IgE specifiche verso il cetuximab come responsabile delle reazioni osservate.

Sempre nel 2007 un altro gruppo di ricercatori aveva dimostrato come la porzione F del cetuximab fosse ricca di residui di alpha-gal<sup>15</sup>.

Nel 2008 Chung et al.<sup>16</sup> hanno riportato che le IgE specifiche verso cetuximab erano presenti nella maggior parte dei pazienti prima dell'esposizione al farmaco, in particolare quelli provenienti dal Tennessee. Queste IgE specifiche erano inoltre indirizzate verso l'oligosaccaride alpha-gal, presente sul cetuximab.

Nel 2009 Commins et al.<sup>17</sup> hanno pubblicato una casistica di soggetti afferenti all'Università della Virginia con reazioni allergiche di tipo ritardato dopo assunzione di carne rossa (manzo, maiale, agnello). La maggior parte di questi soggetti presentava positività delle sIgE- $\alpha$ -gal. Analizzando dei pazienti di controllo in località multiple, i ricercatori avevano osservato come vi fosse una particolare distribuzione di questi casi, sovrapponibile a quella dei soggetti che presentavano le reazioni da ipersensibilità al cetuximab. Nel tentativo di chiarire questa associazione, i pazienti erano stati valutati per escludere una serie di infestazioni parassitarie. Le indagini eseguite avevano dato esito negativo ma l'80% dei pazienti riportava un morso di zecca nel periodo precedente. Nello stesso periodo, inoltre, alcuni ricercatori di questo gruppo avevano notato un innalzamento dei propri livelli di sIgE- $\alpha$ -gal proprio dopo essere stati morsi ripetutamente

da zecche. A questo punto i ricercatori confermarono la correlazione tra le sIgE- $\alpha$ -gal e il morso di zecca, la cui tipologia è poi stata individuata nell'*Amblyomma Americanum* (più diffuso nell'area considerata e responsabile anche della febbre delle Montagne Rocciose)<sup>18</sup>.

Il cerchio si è chiuso nel 2013 quando il gruppo di ricercatori svedesi di Hamsten et al. ha dimostrato la presenza di alpha-gal nel tratto intestinale della zecca *Ixodes ricinus* e come sia il suo morso a inoculare la stessa nell'uomo con successiva produzione di sIgE- $\alpha$ -gal<sup>19</sup>. La cronistoria delle conoscenze scientifiche su alpha-gal e allergia a alpha-gal è riassunta nella Tabella I.

## Dalla sensibilizzazione alla clinica

L'ingestione di cibi contenenti alpha-gal non è sufficiente da sola a produrre sensibilizzazione. L'intero meccanismo patogenetico che intercorre tra il morso di zecca, l'inoculazione dell'alpha-gal nell'uomo, la produzione di sIgE- $\alpha$ -gal e la successiva reazione allergica non è ancora del tutto delineato.

Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato la presenza dell'alpha-gal nell'intestino delle zecche, non è chiaro come questo entri nella zecca. Una possibilità è che la zecca stessa produca l'alpha-gal, ma questa ipotesi sembra poco probabile perché nelle zecche manca l'enzima necessario per sintetizzarla. Un'altra ipotesi è che l'alpha-gal derivi da un precedente pasto della zecca su animale che la esprime, o una terza possibilità è che l'alpha-gal sia espressa da simbionti presenti nella saliva della zecca<sup>20</sup>.

Un'altra questione non ancora chiarita è come il morso di zecca induca la produzione di sIgE- $\alpha$ -gal, e anche su questo aspetto sono state fatte alcune ipotesi<sup>21</sup>.

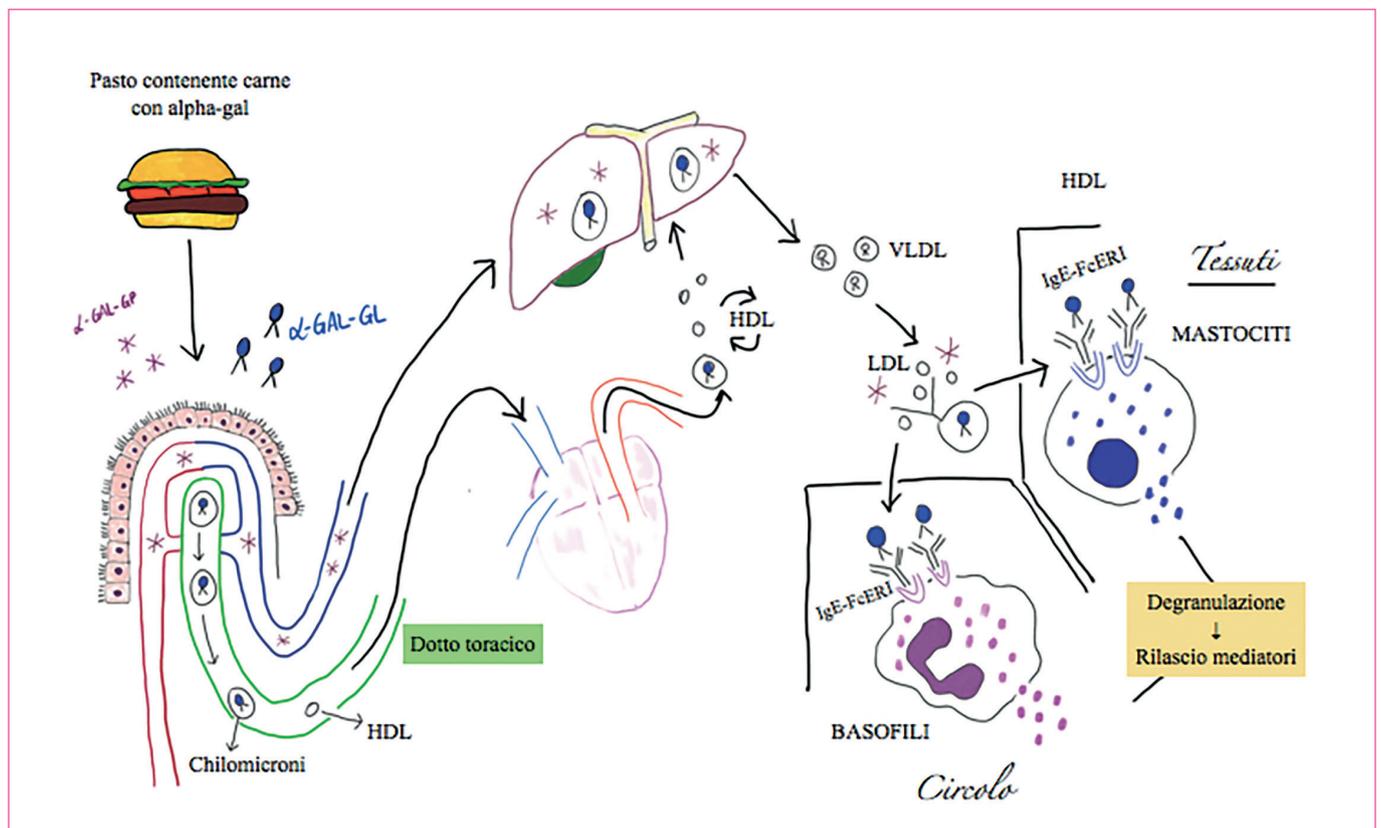
Un'ipotesi è che l'alpha-gal presente nella saliva della zecca, una volta inoculato, interagisca con le *Antigen Presenting Cells* (APC) e con i linfociti B stimolando direttamente la produzione sIgE- $\alpha$ -gal. Un'altra possibilità è che il morso di zecca inoculi sia l'alpha-gal che alcuni adiuvanti (molto discusso il ruolo della prostaglandina-E2) che determinano lo *switch* isotipico dei linfociti B da IgG/IgM- $\alpha$ -gal a sIgE- $\alpha$ -gal<sup>22</sup>.

Una terza ipotesi è che sia il morso della zecca, determinando un trauma della barriera cutanea o alterando il microbioma cutaneo, a indurre la produzione di molecole pro-allergiche come TSLP (linfopoiatina timica stromale), IL-33, e IL-25 che determinano lo *switch* isotipico dei linfociti B<sup>23</sup> verso la produzione di sIgE- $\alpha$ -gal. A ogni modo, indubbiamente la cute rappresenta una porta d'ingresso con un micro-ambiente che favorisce lo *switch* sulle IgE e verso l'immunità TH-2<sup>24</sup>.

Un ruolo importante sembra essere giocato anche dai basofili, grazie ai quali<sup>25</sup> tramite il test di attivazione è stato dimostrato il ritardo nella risposta immunologica

che si associa con il ritardo clinico della manifestazioni allergiche. È stata anche dimostrata un'alta concentrazione di basofili nella sede del morso di zecca<sup>26,27</sup>.

I glicolipidi e le glicoproteine che esprimono l'alpha-gal, una volta ingeriti, vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale, grazie alla produzione di chilomicroni che entrano nel sistema linfatico (tramite dotto toracico) e nel circolo sistemico (tramite vena cava superiore). Nelle 2-4 ore successive i chilomicroni passano da una dimensione di 400 nM fino ai 20 nM nel caso delle LDL (*low-density lipoproteins*). Con queste dimensioni le particelle riescono ad attraversare il tessuto interstiziale della cute o delle pareti arteriose e ad attivare i mastociti tissutali e i basofili. Una volta effettuato il cross-link con i complessi  $\neq$  IgE-Fc $\epsilon$ -RI su basofili e mastociti, si attiva la loro degranulazione e la reazione IgE mediata. Il tempo necessario per questi processi può quindi spiegare il ritardo nella comparsa dei sintomi nella AGS da ingestione (Fig. 3).



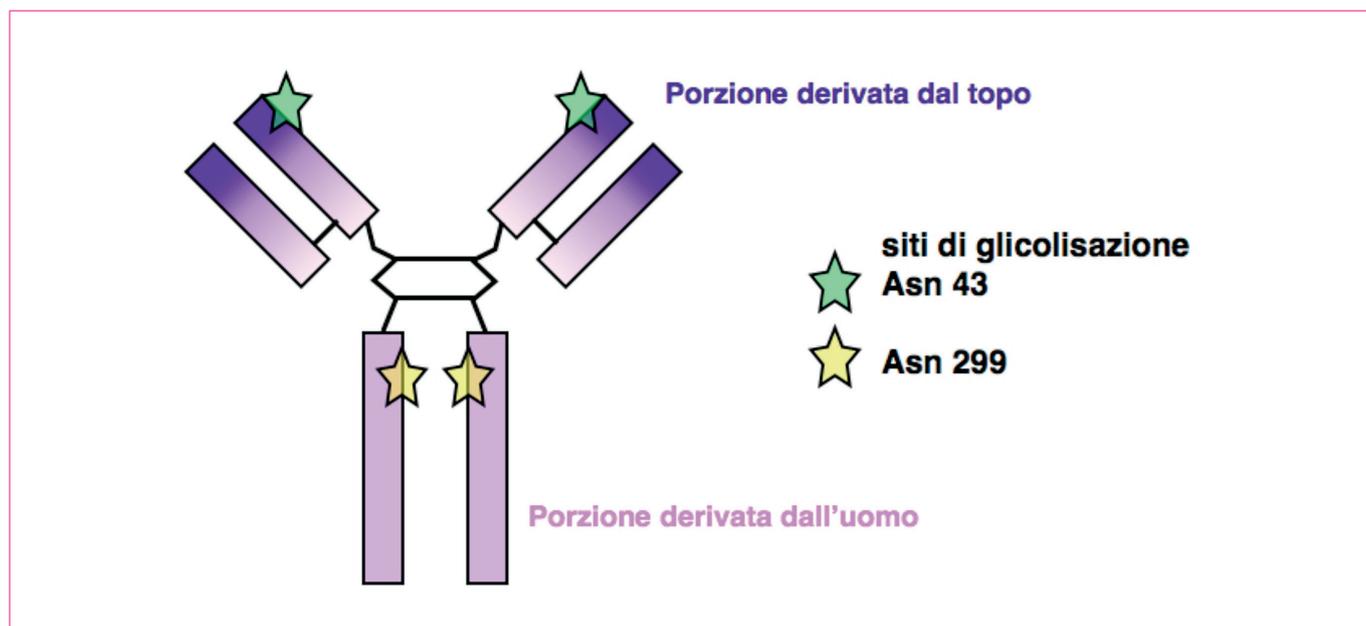
**FIGURA 3.** Assorbimento glicolipidi e risposta allergica (da Patel et al., mod. e da Wilson and Platts-Mills)<sup>28,29</sup> ( $\alpha$ -gal-GP: glicoproteine,  $\alpha$ -gal-GL: glicolipidi).

## Manifestazioni cliniche della AGS

La sensibilizzazione sembra avvenire tramite inoculazione di alpha-gal, verosimilmente con la puntura delle zecche, a cui può conseguire:

1. Una sensibilizzazione in assenza di manifestazioni cliniche: una bassa sensibilizzazione all'alpha-gal non determina sempre la comparsa di segni e sintomi. In uno studio condotto in Germania su soggetti adulti con aumentato rischio di morso di zecca (cacciatori, guardie forestali) la prevalenza di soggetti con sIgE- $\alpha$ -gal > 0,10 kUI/L era del 35% e con sIgE- $\alpha$ -gal > 0,35 kUI/L del 19,3%. Soltanto 5 pazienti però riferivano reazioni allergiche dopo ingestione di carne rossa o frattaglie, tutti con sIgE- $\alpha$ -gal > 0,35 kUI/L (8,6% del gruppo) <sup>30</sup>.
2. Una reazione allergica dopo ingestione di alimenti che contengono alpha-gal: questa allergia alimentare presenta sicuramente delle caratteristiche peculiari rispetto alle "classiche" allergie IgE-mediate: a) i sintomi dopo ingestione sono di solito di tipo ritardato (spesso dopo 3-6 ore, ma in alcuni casi entro 1 ora) ma sono clinicamente simili a quelli di tipo immediato (orticaria, angioedema, anafilassi, segni e sintomi gastrointestinali); b) non si presentano a ogni ingestione (ruolo co-fattori allergici); c) possono comparire dopo anni di tolleranza dell'alimento e anni dalla sensibilizzazione (morso di zecca) <sup>2</sup>. È importante
3. Una reazione allergica per inoculazione di sostanze (farmaci o vaccini) che contengono alpha-gal: in questo caso la via di sensibilizzazione è di tipo parenterale, con reazioni di tipo immediato con insorgenza più rapida. Il farmaco maggiormente implicato nella AGS è il cetuximab, un anticorpo monoclonale impiegato soprattutto nella terapia del cancro del colon. Le reazioni gravi da ipersensibilità riportate verso questo farmaco erano dovute a una preesi-

sottolineare come esista una notevole variabilità intra-individuale alla dose che scatena la reazione. Questa variabilità di risposta a stesse dosi e stesse modalità di preparazione può essere modulata dalla presenza di co-fattori come alcool, esercizio fisico e farmaci anti-infiammatori, che possono aumentare l'assorbimento dell'allergene. Un altro elemento correlato alla variabilità della risposta clinica è la diversa quantità di alpha-gal nei vari cibi, ad esempio nelle interiora il contenuto di alpha-gal è più alto. Inoltre, il consumo di carne grassa è stato associato a reazioni più gravi. Vi sono anche differenze inter-individuali nella suscettibilità ad alpha-gal: da pazienti che non presentano manifestazioni cliniche dopo ingestione di carne a pazienti che reagiscono a piccole quantità di allergeni presenti nel latte o in farmaci che contengono gelatina o dolciumi. Infine, i soggetti con mastocitosi sembrano reagire a dosi minori <sup>20</sup>.



**FIGURA 4.** Struttura del cetuximab e suoi siti di glicosilazione.

stente sensibilizzazione ad alpha-gal contenuto nella porzione Fab della catena pesante di derivazione murina del cetuximab (Fig. 4). È interessante notare che questi pazienti non presentavano reazioni verso un altro tipo di cetuximab a derivazione da ovaio di criceti a causa della mancanza in questi animali della galattosil- $\alpha$ -1,3-galattosil-sintetasi<sup>31</sup>.

Anche i vaccini contenenti gelatina (che a sua volta può contenere alpha-gal) possono dare reazioni<sup>32</sup>. È stato segnalato un caso di un bambino di 5 anni con allergia ad alpha-gal diagnosticata 8 mesi prima che aveva presentato una reazione anafilattica 5 minuti dopo una seduta vaccinale multipla (morbillo-parotite-rosolia MPR, varicella, difterite-tetano-pertosse/antipolio inattivato). I prick test risultavano positivi per i vaccini MPR e la varicella, e per gelatina di maiale, e le sIgE- $\alpha$ -gal mostravano un aumento da 8,19 kUI/L a 26,9 kUI/L. I vaccini MPR e varicella dimostravano in studi *in vitro*<sup>33</sup> sia legame che deplezione delle sIgE- $\alpha$ -gal. Questi dati inducono quindi a suggerire una certa cautela nella somministrazione di vaccini contenenti gelatina ai soggetti con AGS.

- Una reazione allergica a successive punture di zecche. Le ripetute punture di zecche possono provocare reazioni locali ma anche reazioni sistemiche come l'anafilassi. Riportata prevalentemente in aree in cui le zecche sono endemiche come l'Australia<sup>34</sup>, l'anafilassi da puntura di zecche ha particolari caratteristiche che la contraddistinguono: è più frequente in individui adulti > 50 anni, è tipicamente grave, si verifica se la zecca è rimossa o disturbata, ed è prevenibile se la zecca è uccisa *in situ*.

## Caratteristiche cliniche e allergologiche dei soggetti con AGS

### Studi su popolazioni adulte

In una survey condotta in Italia<sup>35</sup> sono stati raccolti 79 questionari che hanno identificato 49 casi di AGS, la maggior parte localizzati nel Nord Italia, con 9 casi allergia cetuximab e 40 casi allergia carne. La maggior parte dei pazienti ha riferito reazioni dopo ingestione di carne di manzo (75%) e con taglio "magro" (72,5% taglio muscolo). Il 22,5% ha riportato reazioni con ingestione di altri alimenti quali latte, gelatina caramelle, torta, e anche dopo infusione di plasma expander. Il 22,2% dei pazienti con allergia al cetuximab ricordava

un morso di zecca, e il 62,5% di quelli con allergia alla carne. I pazienti con allergia alla carne si presentavano con orticaria nel 65% dei casi, angioedema nel 2,5%, segni e sintomi gastrointestinali nel 20% e anafilassi nel 12,5%. La diagnosi era stata formalizzata con test intradermico positivo nell'88,9% dei pazienti con allergia al cetuximab, e con positività delle sIgE- $\alpha$ -gal nel 55,5% dei pazienti con allergia alla carne. Il 44,4% dei pazienti con reazioni al cetuximab ha riportato reazioni gravi.

### Studi su popolazioni miste di adulti e bambini

Nello studio di Mabelane et al.<sup>36</sup> sono stati analizzati 131 soggetti in un'area rurale del Sud Africa (età 4-65 anni; 65% > 13 anni) con allergia ritardata dopo assunzione di carne. In questa casistica il sospetto diagnostico è stato confermato effettuando un test di provocazione orale su 114 pazienti di cui il 71,1% ha presentato una reazione allergica (con manifestazioni cliniche comparse tra 45-375 minuti). Nessun soggetto del gruppo di controllo che presentava sIgE- $\alpha$ -gal positive ha avuto reazioni allergiche. Nel gruppo di pazienti è emerso un dato clinico interessante che ha consentito agli Autori di evidenziare come la AGS possa presentarsi con diversi fenotipi: 21% ha lamentato solo crampi addominali (non vomito, rash o sintomi cardio-respiratori), e la maggior parte di questi erano femmine; 79% ha avuto combinazioni di segni e sintomi addominali (dolore, vomito, diarrea 77,7%), reazioni cute e mucose (prurito, orticaria, angioedema 53,1%) e manifestazioni cliniche (respiratorie o da ipoperfusione 4,9%). A parte questi diversi fenotipi, non è stata evidenziata nessuna differenza significativa per età, esposizione a infezioni, esordio dei sintomi, sensibilizzazione alpha-gal e rapporto sIgE- $\alpha$ -gal/sIgE totali.

Anche lo studio più recente di Wilson et al.<sup>37</sup> ha confermato i dati già noti. Su 35 bambini (5-18 anni) con reazioni allergiche ritardate alla carne, il 97% mostrava sIgE- $\alpha$ -gal > 0,35 kUI/L, il 100% ricordava un morso zecca negli ultimi 10 anni. Nell'89% dei casi i bambini avevano presentato orticaria, nel 49% anafilassi, e segni e sintomi gastrointestinali nel 66%. Nella maggior parte dei casi (89%) le manifestazioni cliniche erano iniziate oltre 2 ore dopo l'assunzione dell'alimento e nel 51% avevano richiesto un accesso in Pronto Soccorso. In questo studio è interessante notare come le sIgE- $\alpha$ -gal del gruppo di adulti analizzati erano più elevate di quelle del gruppo pediatrico, ma quest'ultimo presentava un rapporto sIgE- $\alpha$ -gal/IgE totali che comunque si avvicinava o superava il 10%. Anche in questa casistica sono emersi

**TABELLA II.** Caratteristiche cliniche e allergologiche di *case series* di AGS in età pediatrica.

	B	N°	Età (anni)	IgE tot	slgE	Manifestazioni cliniche %				
				kUI/L	kUI/L	Orticaria	Angioedema	Sintomi GI	Anafilassi	ER
Wilson	37	35	13	170	8,2	93	//	66	49	51
Kennedy	39	51	12	147	8	92	31	64	44	50
Donaldson	40	42	9,95	//	2,9	78	21,9	17	29,2	32

due diversi fenotipi, che mostravano livelli di slgE- $\alpha$ -gal più elevati nei pazienti con orticaria/anafilassi rispetto a quelli con soli segni e sintomi gastro-intestinali, con una significatività dal punto di vista statistico ( $p = 0,002$ ). Non è stata evidenziata alcuna associazione tra i livelli di slgE- $\alpha$ -gal e severità della reazione, né con lo stato atopico dei soggetti. È stata invece rilevata un'associazione significativa tra i soggetti con AGS e il gruppo ematico: rispetto alla media nazionale USA il gruppo B o AB (16,3%) era presente nel 9% dei soggetti con slgE- $\alpha$ -gal positive e nel 14,3% con slgE- $\alpha$ -gal negative.

Alcuni autori hanno anche riportato pazienti che, dopo iniziali segni e sintomi solo gastro-intestinali, in seguito a nuovi morsi di zecca hanno avuto reazioni con successivo interessamento anche della cute o perfino anafilassi 38. Potrebbe pertanto essere possibile, concludono, che il dolore addominale isolato sia una caratteristica sotto-risportata e sotto-diagnostica della AGS.

### Studi su popolazioni di bambini

Il primo studio su una casistica pediatrica è stato pubblicato nel 2013 da Kennedy et al. <sup>39</sup> su un gruppo di 51 bambini (età 4-17 anni) con storia clinica di orticaria, angioedema o anafilassi ritardate dopo ingestione di carne rossa. La maggior parte di questi bambini (88%) mostrava slgE- $\alpha$ -gal positive, il 92% aveva presentato orticaria, il 31% angioedema, il 64% sintomi intestinali e il 44% anafilassi. Per la gravità dei sintomi metà dei

bambini era stata condotta presso un Pronto Soccorso e il 19% aveva necessitato di adrenalina. La totalità dei genitori aveva riferito un morso di zecca nel periodo precedente la comparsa dei segni e sintomi, e l'87% ricordava il morso di zecca per la particolare persistenza di iperemia e prurito nella sede del morso. 34/45 bambini avevano anche slgE positive per latte, ma l'analisi molecolare per le singole proteine del latte (Bos d 4, Bos d 5, Bos d8) non evidenziava positività nella maggior parte dei bambini di questo gruppo. La conferma che la positività al latte era dovuta ad alpha-gal era ottenuta con la dimostrazione che eliminando la frazione alpha-gal dai sieri si eliminava anche la positività al latte.

Lo studio di Donaldson e Le <sup>40</sup> riporta la prevalenza (3,3%) in un periodo di 5 anni (2014-2018) in bambini del Missouri con diagnosi di allergia alimentare. Le caratteristiche cliniche della AGS concordano con gli studi precedenti: orticaria nel 78%, anafilassi nel 29%, angioedema nel 21%, sintomi gastrointestinali nel 17%, con necessità di accesso al Pronto Soccorso nel 32% dei casi, e sottolinea l'importanza di ricercare la AGS nei pazienti con allergia ritardata alla carne. Le caratteristiche cliniche e allergologiche di *case series* di pazienti in età pediatrica con AGS sono brevemente riassunte nella Tabella II (B: bibliografia, slgE = slgE- $\alpha$ -gal).

Recentemente sono stati anche pubblicati alcuni *case reports* di pazienti in età pediatrica con AGS, brevemente riassunti nella Tabella III.

**TABELLA III.** Caratteristiche cliniche e allergologiche di *case reports* di AGS in età pediatrica.

	Bibliografia	Età/anni	Manifestazioni cliniche	PT carne	slgE- $\alpha$ -gal (kUI/L)
Khoury	41	8	Orticaria	nt	49,6
Yucel	42	10	Anafilassi	nt	5,2
Kinoshita	43	6	DAR/orticaria	nt	pos*
Keles	44	7	Orticaria	POS	2,87
Martin-Lazaro	45	14	Orticaria	POS	1,04

\* Valori non specificati.

## Differenze adulti/bambini

La AGS presenta delle caratteristiche differenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta. I bambini sembrano presentare meno frequentemente AGS (13% nella casistica di Wilson et al.<sup>37</sup>, 35% in quella di Mabelane et al.<sup>36</sup>), hanno livelli di sIgE- $\alpha$ -gal inferiori (anche se non vi è poi alcuna differenza nel timing o nella natura della reazione o nella esposizione al morso di zecca), presentano più spesso un numero limitato di alimenti scatenanti con una predominanza dei sintomi gastro-intestinali e una particolare rilevanza dell'esercizio fisico come co-fattore allergico<sup>8</sup>.

## Fattori di rischio

Vi sono alcuni fattori di rischio, di tipo sia ambientale che personale, che sembrano essere associati a un maggior rischio di sviluppare la AGS<sup>8,46</sup>:

- lavori e attività all'aperto (ad es. guardie forestali, cacciatori, escursionisti) e condizioni ambientali che favoriscono sviluppo e diffusione di zecche;
- gruppo ematici non-B;
- presenza di co-fattori allergici (ad es. farmaci, alcool, esercizio);
- età: questa sembra dipendere dalla popolazione osservata: in alcune coorti sono soggetti più adulti, mentre nella popolazione dello studio di Mabelane et al. sono soggetti di età più giovane, forse per una più precoce esposizione ambientale<sup>36</sup>;
- atopia: non è ancora stata ben chiarita l'associazione<sup>47</sup>;
- allergia al gatto: è stato evidenziato come l'epitopo alpha-gal si trovi anche sulle IgA-IgM del gatto e sulla forfora di gatto, implicando una possibile associazione tra AGS e sensibilizzazione all'epitelio di gatto. Tuttavia, gli studi non sono concordi su questa possibilità<sup>48</sup>;
- tipo di carne assunta (frattaglie versus muscolo): Morriset et al. hanno dimostrato una correlazione tra

il tipo di carne e la capacità inibitoria di legame di alpha-gal, evidenziando come il rene sia quello con maggior contenuto di alpha-gal<sup>49</sup>;

- modalità di assunzione: le reazioni sembrano più gravi con esposizione parenterale rispetto all'ingestione orale.

## Fattori protettivi

Il gruppo sanguigno B/AB sembra essere invece un fattore di tipo protettivo<sup>46</sup>. Questo viene spiegato dalla similarità fra la struttura dell'alpha-gal e l'antigene B del sistema ABO. L'unica differenza è la presenza di un residuo di fucosio sull'antigene B. Molti studi hanno evidenziato come i soggetti con gruppo B o AB siano sotto-rappresentati nelle casistiche di pazienti con AGS e che producono anche meno sIgE- $\alpha$ -gal<sup>50-52</sup>.

## Diagnosi

La diagnosi, come per le altre malattie allergiche, si basa sulla storia clinica e sui test allergologici (test cutanei, test *in vitro*, test di provocazione orale).

## La storia clinica

1. Valutare se i segni e sintomi presentati avvengono per ingestione o somministrazione di sostanze per via parenterale: le reazioni allergiche da ingestione sono tipicamente di tipo ritardato con comparsa dei sintomi dopo almeno 2 ore dalla assunzione di carne rossa (ad es. manzo, maiale, agnello). In alcune occasioni le manifestazioni possono essere atipiche, con reazioni interessanti solo il sistema gastro-intestinale, o con reazioni immediate e gravi, in particolare dopo assunzione di interiora. Le reazioni da somministrazione di sostanze per via parenterale (ad es. cetixumab o vaccini) sono molto spesso immediate e gravi (Tab. IV).
2. Valutare se recentemente c'è stata una puntura di zecca e il tipo di reazione riportata.

**TABELLA IV.** Manifestazioni cliniche di AGS dopo ingestione o somministrazione per via parenterale.

Ingestione		Via parenterale	
Alimenti	Alimenti	Farmaci, vaccini	
Forma tipica: ++ ritardata (dopo 2-6 ore) ++ carne ++ sintomi cutanei + sintomi gastrointestinali + anafilassi	<i>Forma atipica:</i> solo sintomi gastrointestinali  <i>Forme immediate</i> (< 1 ora) e gravi (ad es. dopo assunzione di interiora)	Reazioni di solito immediate e gravi	

3. Numero di episodi e loro caratteristiche (ad es. latenza temporale, manifestazioni cliniche) in relazione alla sostanza ingerita.
4. Indagare la presenza di eventuali co-fattori (ad es. alcool, farmaci, sforzo fisico).
5. Importante pensare alla AGS da ingestione di carne per i casi di reazioni allergiche senza causa apparente: la AGS va sospettata in tutti i casi di orticaria o angioedema o anafilassi "idiopatici". Uno studio recente su adolescenti e adulti ha dimostrato come causa finale una AGS nel 33% dei casi di apparente anafilassi idiopatica<sup>53</sup>. Anche i casi "nel cuore della notte" possono essere dovuti a una AGS: come ha dichiarato Erin McGintee "ogni volta che vedi un paziente che riferisce di essersi svegliato in mezzo alla notte con una reazione allergica, farai meglio a dimostrare che non si tratta di una AGS" (<https://alphagalinformation.org>).

#### *I test allergologici*

Non vi sono studi che abbiano valutato sensibilità e specificità dei test allergologici nella sola popolazione pediatrica, e nella maggior parte dei lavori pubblicati vengono utilizzati gli stessi cut-off per la positività dei test cutanei o la significatività delle sIgE- $\alpha$ -gal.

#### *I test cutanei*

Gli studi pubblicati hanno mostrato che i prick test commerciali con estratti di carne (manzo, maiale, agnello) presentano sensibilità troppo bassa per la diagnosi di AGS, e non sono pertanto consigliati<sup>17</sup>. Più utili sembrano essere i *prick by prick* con carne cotta, gelatina e cetuximab<sup>17,54</sup>.

Da ricordare che se dovesse risultare positivo soltanto il *prick by prick* con carne di manzo, vanno controllate anche le singole proteine del latte vaccino, per escludere un'allergia al latte<sup>55</sup>. Nello studio di Kennedy et al. è evidente come possano presentarsi positività per le proteine del latte vaccino in pazienti che assumono latte e derivati senza reazioni<sup>39</sup>.

I test intradermici con estratti di carne vengono sconsigliati per l'elevato rischio di anafilassi. Alcuni studi suggeriscono un risultato più affidabile utilizzando il test intradermico con la gelatina<sup>54,56-58</sup>.

#### *Il dosaggio delle IgE specifiche*

La maggior parte dei centri si affida al dosaggio delle IgE specifiche per alpha-gal. I kit commerciali a disposizione sono *Phadia-Thermofisher*<sup>®</sup> in Europa e *Viracor-Eurofins*<sup>®</sup> negli Stati Uniti. Vanno dosate sempre sia le sIgE- $\alpha$ -gal che le IgE totali.

Come evidenzia lo studio di Kennedy et al.<sup>39</sup>, dobbiamo pensare alla AGS e dosare le sIgE- $\alpha$ -gal in quei bambini che si presentano con reazioni ritardate dopo assunzione di carne rossa o latticini, soprattutto in quelli con età > 5 anni e che in precedenza tolleravano tali alimenti. Anche in caso di persistente prurito e iperemia in sede di morso di zecca è utile dosare le sIgE- $\alpha$ -gal, per evidenziare una eventuale sensibilizzazione e allertare il paziente.

Per quanto riguarda il dosaggio delle IgE, viene suggerito dalle autorità scientifiche di considerare come positivi tutti i valori sIgE- $\alpha$ -gal > 0,1 kUI/L, che determinano una specificità del 92,3% e sensibilità del 100% in pazienti con quadro clinico di AGS<sup>8</sup>. Tuttavia, i valori che determinano una diagnosi più accurata sono sIgE- $\alpha$ -gal > 2 kUI/L e rapporto sIgE- $\alpha$ -gal/IgE totali > 2%<sup>59</sup>; quelli che assicurano una probabilità del 95% di allergia alla carne sono sIgE- $\alpha$ -gal > 5,5 kUI/L e rapporto sIgE- $\alpha$ -gal/IgE totali > 2,1%<sup>36</sup>.

Come suggerito da Commins et al.<sup>8</sup> è sempre utile dosare le IgE specifiche per le proteine del latte vaccino, per epitelio di gatto, per le carni di mammifero (manzo, maiale), per gelatina di manzo e maiale. Da un punto di vista diagnostico si possono infatti avere dei dubbi in caso di pazienti con sIgE- $\alpha$ -gal positive con storia clinica negativa e nei pazienti senza sIgE- $\alpha$ -gal con storia clinica suggestiva<sup>59</sup>. In questo ultimo caso è ragionevole testare le sIgE- $\alpha$ -gal per la sieralbumina di gatto (Fel d 2) per identificare i pazienti con sindrome gatto-maiale<sup>8</sup> (Tab. V).

**TABELLA V.** Diagnosi differenziale fra AGS, allergia alla carne e sindrome gatto-maiale.

	<b>AGS</b>	<b>Allergia alla carne</b>	<b>Pork-cat syndrome</b>
Allergene	Alpha-gal	Bos d 6, bos d 7, gal d 5	Fel d 2
Timing	Ritardata, 3-6 ore dopo ingestione	Rapida, entro 2 ore dalla ingestione	Rapida, entro 1 ora dalla ingestione
Sintomi	Orticaria, angioedema, sintomi GI, anafilassi	Meno severi, da orticaria, angioedema, dispnea, fino all'anafilassi	Meno severi, da sintomi gastrointestinali fino all'anafilassi
Popolazione	Adulti > bambini	Bambini	Adolescenti, adulti

Non è stata trovata una correlazione fra sIgE- $\alpha$ -gal e gravità della reazione clinica<sup>8</sup>, né fra valori sIgE- $\alpha$ -gal e reazione immediata o tardiva<sup>37</sup>.

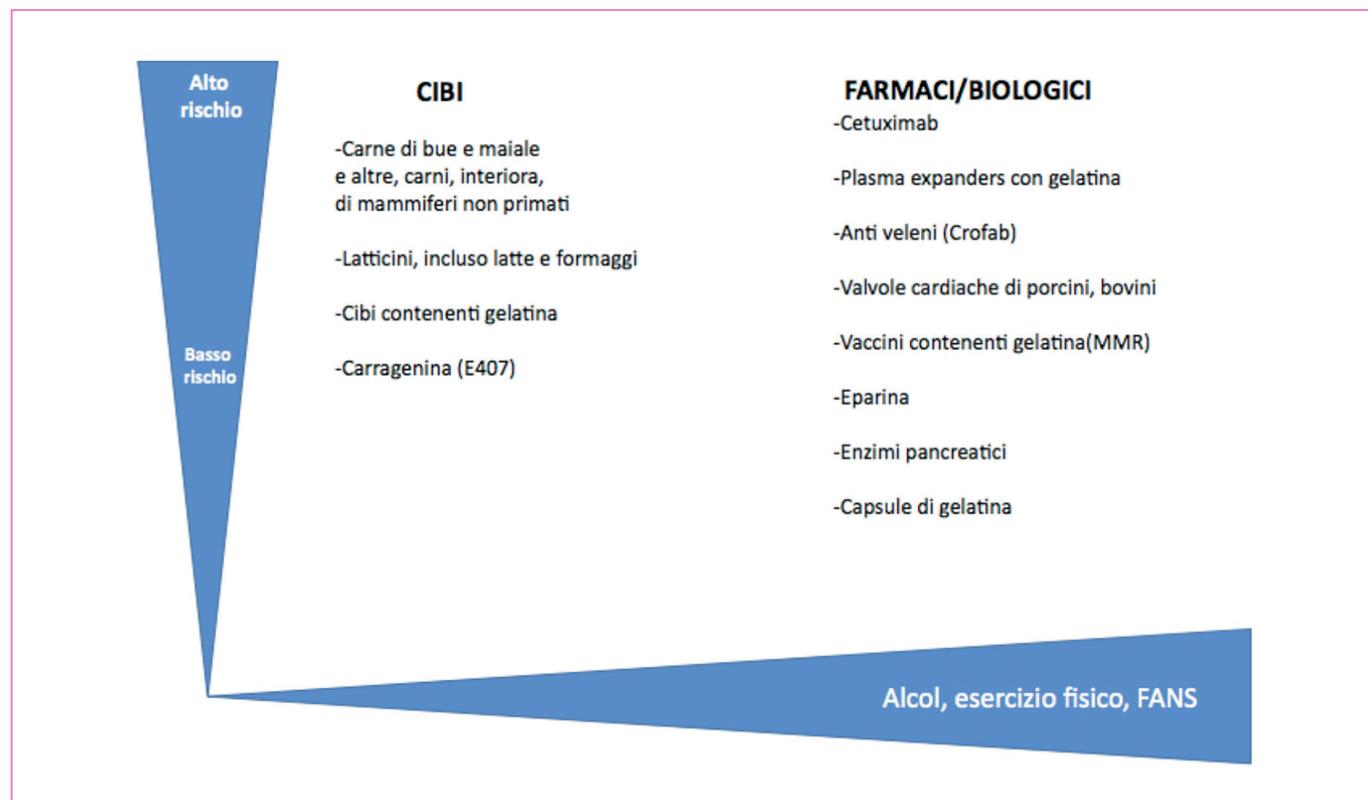
Nei pazienti che necessitano di terapia con cetuximab potrebbe essere utile effettuare uno screening prima dell'avvio della terapia (anche se sono possibili reazioni anche in soggetti non sensibilizzati all'alpha-gal). In questi soggetti il dosaggio delle sIgE- $\alpha$ -gal mostra una sensibilità tra il 75-92% e una specificità del 90-92% ma non viene a tutt'oggi raccomandato<sup>60</sup>.

Recentemente anche il test di attivazione dei basofili ha dimostrato un'utilità proprio nel differenziare i pazienti con AGS sintomatici da quelli con sola sensibilizzazione di laboratorio<sup>61</sup>. Tramite il test di attivazione dei basofili, Commins et al. hanno anche dimostrato come i basofili si attivino up-regolando CD63 a distanza di 3 ore o più nei pazienti sottoposti a test di scatenamento, in concomitanza con la comparsa dei sintomi cutanei<sup>25</sup>. Inoltre, alcuni autori hanno anche dimostrato che i basofili posseggono dei recettori per le VLDL (*very low density lipoprotein*), le LDL che possono scatenare la loro degranulazione e il rilascio di istamina<sup>62,63</sup>.

#### Il test di provocazione orale (TPO)

Il TPO può essere utile per confermare la AGS nei casi dubbi o in presenza di isolata positività delle sIgE- $\alpha$ -gal, ma non è ancora stato standardizzato, sia per le quantità che soprattutto per il tipo di carne da utilizzare.

Morriset et al.<sup>49</sup> hanno utilizzato un protocollo a dosi crescenti di rene di maiale, in tre giornate, raggiungendo una dose cumulativa di 965 mg il giorno 1, di 7 g il giorno 2 e di 150 g il giorno 3. Nello studio di Commins et al.<sup>25</sup> è stata inizialmente utilizzata carne di manzo, ma a causa di reazioni severe è stata poi sostituita con salsicce di maiale. Nello studio di Mabelane et al.<sup>36</sup> il TPO è stato condotto somministrando una quantità di salsiccia di manzo in relazione all'età (1 salsiccia di 63 g se peso corporeo < 30 kg; 2 salsicce se peso fra 30-60 kg e 3 salsicce se peso > 60 kg). In un case report di Caponetto et al.<sup>57</sup> sono stati utilizzati sia rene di maiale che carne di maiale e manzo, in associazione al test da sforzo. Nello stesso case report è stato effettuato anche un TPO con caramelle Haribo® che contengono gelatina di maiale<sup>57</sup>, in quantità però difficili da proporre in età pediatrica (250 g), seguito da esercizio fisico.



**FIGURA 5.** Rischio di reazioni con alimenti e farmaci nella AGS (da Platts-Mills et al., mod.)<sup>59</sup>.

Il rapporto rischio/beneficio della procedura va sempre discusso con il paziente e con la sua famiglia per la possibilità di reazioni anche gravi al TPO.

## Gestione clinica

Una volta formalizzata la diagnosi di AGS, è importante stabilire con il paziente la gestione della dieta, raccomandare di evitare ulteriori morsi di zecca e pianificare il trattamento in caso di reazione allergiche future.

La *dieta di esclusione alimentare* va graduata in relazione alla storia clinica e comprende l'eliminazione di tutte le carni di mammiferi non primati che includono manzo, maiale, agnello, capra, cavallo, coniglio, ma anche altri meno comuni come renna o bisonte, e piccoli mammiferi come lo scoiattolo. Va ricordato al paziente che vanno evitate sia le carni che i derivati, in particolare gli organi interni (ad es. milza, fegato), spesso utilizzati in preparati "campagnoli" o come *delikatessen* al ristorante e anche i grassi come lardo, i brodi pronti e la gelatina. Il paziente e/o i genitori, quando indicato, vanno istruiti alla lettura degli ingredienti perché spesso alimenti "innocui" possono contenere alpha-gal (come salse o preparati di gastronomia o dolci). In alcuni casi vanno evitati anche i latticini<sup>64</sup>. In generale i livelli di rischio per alimenti e farmaci sono riportati nella Figura 5.

Vanno anche evitati *ulteriori morsi di zecca*, che possono far aumentare il titolo delle sIgE- $\alpha$ -gal e il rischio di sviluppare reazioni allergiche anche ad alimenti prima tollerati. Soprattutto in caso di residenza o attività lavorative o ludiche in zone ad alta presenza di zecche, il paziente e la famiglia vanno istruiti sul tipo di vestiario da utilizzare, sui prodotti repellenti, sul riconoscimento e la pronta rimozione della zecca in caso di morso.

Da un punto di vista teorico si potrebbe prendere in considerazione anche la desensibilizzazione orale; è stato infatti pubblicato un *case report* su una desensibilizzazione per carne di manzo<sup>42</sup> effettuata su un bambino di 10 anni con 2 pregressi episodi anafilassi. Il paziente presentava IgE totali 92,5 kIU/L, IgE manzo 3,82 kUI/L, sIgE- $\alpha$ -gal 5,2 kUI/L (ratio 0,05), *prick by prick* con carne cotta/cruda manzo e agnello, latte e uovo negativi, ma positivi per cetuximab (3 mm). Il test di provocazione è risultato positivo dopo ingestione di una dose di 4 g di manzo cotto. Il protocollo di desensibilizzazione, effettuato in 24 giorni, ha consentito di raggiungere una dose di 120 g di carne cotta di manzo, da continuare ad assumere giornalmente per mantenere la tolleranza.

## Prognosi

Non ci sono a oggi studi prospettici accurati sull'evoluzione della AGS. I livelli di sIgE- $\alpha$ -gal spesso decrescono in soggetti che riescono a evitare le punture di zecca, ma il grado del decremento varia da paziente a paziente<sup>17</sup>. Anche Kim et al.<sup>65</sup> hanno dimostrato che i livelli di sIgE- $\alpha$ -gal diminuiscono nel tempo se si evitano i morsi di zecca e che aumentano in caso di ripetuti morsi, anche se alcuni soggetti mostrano un declino nonostante morsi isolati. Questo confermerebbe l'ipotesi che non tutte le zecche riescono a indurre la produzione di sIgE- $\alpha$ -gal. Gli Autori sottolineano che è quindi importante rivalutare periodicamente i valori di sIgE- $\alpha$ -gal. Se al controllo dopo 12 mesi vi è una riduzione delle sIgE- $\alpha$ -gal < 0,35 kU/l o < 2% delle IgE totali e non ci sono state ingestioni accidentali/volontarie, si potrebbe proporre al paziente una eventuale reintroduzione (con carni a basso contenuto di grassi), che può essere tollerata nell'1-10% dei soggetti.

## Unmet needs

La rarità della AGS, il ritardo diagnostico spesso osservato e la possibile sotto-diagnosi di questa allergia evidenziano come siano necessari maggiori studi. In particolare:

- studio epidemiologico di popolazione, con valutazione della prevalenza AGS in soggetti con allergia alla carne, con altre allergie alimentari/inalanti, con caratterizzazione secondo gruppo ematico ABO e con presenza di altre malattie (aterosclerosi?);
- determinazione della quantità allergene contenuto nelle varie sostanze (carne, cetuximab ecc.);
- analisi del meccanismo effettivo per cui la reazione avviene in maniera ritardata rispetto all'ingestione dell'alimento;
- valutazione del timing e co-fattori allergici (sforzo, esercizio fisico) ma anche importanza della cottura dell'alimento, del ruolo degli altri ingredienti e dei fattori ambientali concomitanti;
- valutazione dell'effetto dose-risposta;
- valutazione a lungo termine della storia naturale, e in particolare determinare se è possibile identificare precocemente la sensibilizzazione ed evitare reazioni future severe/anafilattiche;
- identificazione dei soggetti a rischio e valutazione dell'utilità dello screening nei soggetti a rischio;
- standardizzazione dei protocolli dei test di provocazione e desensibilizzazione;
- standardizzazione e raccolta dati per valutazione sensibilità, specificità e predittività dei test diagnostici in età pediatrica.

## Conclusioni

La AGS è un'allergia rara, atipica e spesso sotto diagnosticata, meno frequente in età pediatrica, ma che può interessare i bambini in particolare se residenti in zona ad alta diffusione di zecche associate alla AGS. Di solito consegue all'assunzione di carne e ha un'insorgenza ritardata (2-6 ore dal pasto), ma si può verificare dopo somministrazione di farmaci contenenti alpha-gal o vaccini contenenti gelatina (che a sua volta può contenere alpha-gal). La diagnosi si basa sulla storia clinica e la determinazione delle sIgE- $\alpha$ -gal. È importante tenere sempre presente la possibilità che il paziente con orticaria o anafilassi idiopatica o con caratteristiche temporali "anomale" sia sensibilizzato per alpha-gal e che quindi sia meritevole di approfondimento diagnostico. La storia naturale non è ben nota. La gestione si basa sull'evitamento dei morsi di zecca e sulla esclusione ragionata degli alimenti e delle sostanze che contengono alpha-gal.

## Bibliografia

- 1 Galili U. The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 2005;83:674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01366.x>
- 2 Hilger C, Fisher J, Wölbing F, et al. Role and Mechanism of galactose-alpha-1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Reports* 2019;19:3-14. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0835-9>
- 3 Apostolovic D, Krstic M, Mihailovic J, et al. Peptidomics of an in vitro digested  $\alpha$ -Gal carrying protein revealed IgE-reactive peptides. *Scientific Reports* 2017;7:5201. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05355-4>
- 4 Straesser ML.  $\alpha$ -Gal on Crotalidae-polyvalent Fab antivenom (CroFab): investigating the relevance to immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1015-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.026>
- 5 Hawkins RB, Frischtak HL, Kron IL, et al. Premature bioprosthetic aortic valve degeneration associated with allergy to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Card Surg* 2016;31:446-448. <https://doi.org/10.1111/jocs.12764>
- 6 Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, et al. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:637-638. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.016>
- 7 Wilson JM, Nguyen At, Schuyler AJ, et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose is associated with increased atheroma volume and plaques with unstable characteristics-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1665-1669. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311222>
- 8 Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:667-677. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1782745>
- 9 Choudhary S, Jerath MR, Commins SP. Venom allergy is increased in alpha-gal allergy: shared environmental or immunologic factors? *J Allergy Clin Immunology* 2018;141(suppl):AB199. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.631>
- 10 Kutlu A, Unal D. Mammalian meat allergy accompanied by venom allergy: a review of 12 cases. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18:584-588. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i5.1928>
- 11 Stoltz LP, Cristiano LM, Dowling APG, et al. Could chiggers be contributing to the prevalence of galactose-alpha-1,3-galactose sensitization and mammalian meat allergy? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:664-666. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.014>
- 12 Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-597. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1947>
- 13 Van Nunen SA, Fernando SL, Clarke LR, et al. The association between Ixodes holocyclus tick bite reactions and red meat allergy [abstract]. *Intern Med J* 2007;37(Suppl 5):AB132.
- 14 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;25:3644-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.7812>
- 15 Qian J, Liu T, Yang L, et al. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination 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. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2007.01.023>
- 16 Chung CH, Beloo Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-1117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074943>

- ECM FAD**
- 17 Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose  $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
  - 18 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;127:1286-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.019>
  - 19 Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, et al. Identification of galactose-a-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52. <https://doi.org/10.1111/all.12128>
  - 20 Platts-Mills TAE, Commins SP, Biedermann T, et al. On the cause and consequences of IgE to galactose-a-1,3-galactose: a report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on Understanding IgE-Mediated Mammalian Meat Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1061-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.047>
  - 21 De la Fuente J, Pacheco I, Villar M, et al. The alpha-gal syndrome: new insights into the tick-host conflict and cooperation. *Parasites Vectors* 2019;12:154-158. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3413-z>
  - 22 Chandrasekhar JL, Cox KM, Loo WM, et al. Cutaneous exposure to clinically relevant lone star ticks promotes IgE production and hypersensitivity through CD4(1) T cell- and MyD88-dependent pathways in mice. *J Immunol* 2019;203:813-824. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801156>
  - 23 Iweala OI, Nagler CR. The microbiome and food allergy. *Annu Review Immunol* 2019;37:377-403. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041621>
  - 24 Harrison OJ, Linehan JL, Shih HY, et al. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science* 2019;363:eeat6280. <https://doi.org/10.1126/science.aat6280>
  - 25 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;134:108-115. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.024>
  - 26 Hashizume H, Fujiyama T, Umayahara T, et al. Repeated *Amblyomma testudinarium* tick bites are associated with increased galactose-alpha-1,3-galactose carbohydrate IgE antibody levels: a retrospective cohort study in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1135-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.028>
  - 27 Schmidle P, Reidenbach K, Kugler C, et al. Recall urticaria - a new clinical sign in the diagnosis of alpha-gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:685-686. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.026>
  - 28 Patel C, Iweala OI. "Doc, will I ever eat steak again?": diagnosis and management of alpha-gal syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:816-824. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000955>
  - 29 Wilson JM, Platts-Mills TAE. The oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose and the  $\alpha$ -gal syndrome: insights from an epitope that is causal in immunoglobulin E-mediated immediate and delayed anaphylaxis. *EMJ Allergy Immunol* 2018;3:89-98.
  - 30 Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 2017;72:1540-47. <https://doi.org/10.1111/all.13156>
  - 31 Chinuki Y, Morita E. Alpha-gal-containing biologics and anaphylaxis. *Allergology International* 2019;68:296-300. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.04.001>
  - 32 Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.003>
  - 33 Stone CA Jr, Commins SP, Choudhary S, et al. Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:322-324 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.005>
  - 34 Van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 2015;5:3-16. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.1.3>
  - 35 Villalta D, Cecchi L, Farsi A, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose syndrome: an Italian survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:263-269. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.35>
  - 36 Mabelane T, Basera W, Botha M, et al. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: total IgE ratio and oral food challenge proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:841-849. <https://doi.org/10.1111/pai.12969>

- <sup>37</sup> Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the alpha-gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-2358. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.031>
- <sup>38</sup> Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:598-602. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.021>
- <sup>39</sup> Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131:e1545-e1552. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2585>
- <sup>40</sup> Donaldson B, Le MN. The clinical presentation of  $\alpha$ -gal allergy among pediatric patients with food allergy in southwest Missouri. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:524-525. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.022>
- <sup>41</sup> Khoury JK, Khoury NC, Schaefer D, et al. A tick-acquired red meat allergy. *Am J Emerg Med* 2018;36:341.e1-341.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.044>
- <sup>42</sup> Yucel E, Sipahi Cimen S, Varol S, et al. Red meat desensitization in a child with delayed anaphylaxis due to alpha-gal allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:771-773. <https://doi.org/10.1111/pai.13092>
- <sup>43</sup> Kinoshita M, Newton S. Alpha-gal allergy in a 6-year-old male: a case report. *J Nepal Med Assoc* 2019;57:379-381. <https://doi.org/10.31729/jnma.4557>
- <sup>44</sup> Keleş S, Mehmet Gündüz M. Alpha gal specific IgE positivity due to tick bites and red meat allergy: the first case report in Turkey. *Turk J Pediatr* 2019;61:615-617. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.04.023>
- <sup>45</sup> Martin-Lazaro J, Núñez-Orjales R, González-Guzmán LA, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) allergy: first pediatric case in a series of patients in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48:251-258. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.07.004>
- <sup>46</sup> Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, et al. Environmental and molecular drivers of the  $\alpha$ -gal syndrome. *Front Immunol* 2019;10:1210. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01210>
- <sup>47</sup> Commins SP, Kelly LA, Rönmark E, et al. Galactose-a-1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma. *Am J Respir Critical Care Med* 2012;185:723-730. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2017OC>
- <sup>48</sup> Gonzalez-Quintela A, Laursen ASD, Vidal C, et al. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1061-1068. <https://doi.org/10.1111/cea.12326>
- <sup>49</sup> Morisset M, Richard C, Astier C, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699-704. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02799.x>
- <sup>50</sup> Rispens T, Derksen NIL, Commins SP, et al. IgE production to  $\alpha$ -gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. *PLoS One* 2013;8:e55566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055566>
- <sup>51</sup> Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431-1434. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.050>
- <sup>52</sup> Brestoff JR, Tesfazghi MT, Zaydman MA, et al. The B antigen protects against the development of red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1790-1791. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.010>
- <sup>53</sup> Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, et al. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:594-597. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.017>
- <sup>54</sup> Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:755-759. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.051>
- <sup>55</sup> Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998;53:798-802. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03977.x>
- <sup>56</sup> Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-1342. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.038>
- <sup>57</sup> Caponetto P, Fischer J, Biedermann T. Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:302-303. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.01.007>
- <sup>58</sup> Ebo DG, Faber M, Sabato V, et al. Sensitization to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal): experience in a Flemish case series. *Acta Clin Belg* 2013;68:206-209. <https://doi.org/10.2143/ACB.3278>

- <sup>59</sup> Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, et al. Diagnosis and Management of Patients with the  $\alpha$ -Gal Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:15.e1-23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.017>
- <sup>60</sup> Maier S, Chung CH, Morse M, et al. A retrospective analysis of cross-reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. *Cancer Med* 2015;4:36-42. <https://doi.org/10.1002/cam4.333>
- <sup>61</sup> Mehlich J, Fischer J, Hilger C, et al. The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:182-189. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.049>
- <sup>62</sup> Gonen B, O'Donnell P, Post T, et al. Very low density lipoproteins (VLDL) trigger the release of histamine from human basophils. *Biochim Biophys Acta* 1987;917:418-424. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(87\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0005-2760(87)90121-4)
- <sup>63</sup> Virgolini I, Li S, Yang Q, et al. Characterization of LDL and VLDL binding sites on human basophils and mast cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:17-26. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.1.17>
- <sup>64</sup> Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:61. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0641-6>
- <sup>65</sup> Kim MS, Straesser MD, Keshavarz B, et al. IgE to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose wanes over time in patients who avoid tick bites. *JACI Pract* 2020;8:364.e2-367.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.045>