

PATOLOGIE ALIMENTARI

La sindrome alpha-Gal, allergia tardiva da consumo di carni rosse



ALFONSO PISCOPO

Dirigente Veterinario Azienda Sanitaria Provinciale Agrigento

Le allergie alimentari sono delle reazioni avverse, sviluppatesi per ingestione di cibo, cui segue una risposta immunitaria dell'organismo. La sintomatologia è quella classica delle allergie con una sensazione di prurito in bocca, in gola e a livello di orecchie; orticaria e gonfiore attorno agli occhi e tumefazione delle labbra, della lingua e del palato. Nei casi gravi, la reazione può essere pericolosa con shock anafilattico a seguito di difficoltà respiratorie, vertigini e sensazione di svenimento. Le cause vanno cercate in un errore del sistema immunitario, che scambia alcune proteine presenti nel cibo come minacce per la salute e reagisce rilasciando in circolo diverse sostanze,

come risposta dell'organismo, causando i sintomi appena descritti.

Il sistema immunitario fa sì che le cellule rilascino speciali anticorpi detti immunoglobuline E (IgE) dirette contro l'alimento o la sostanza dannosa, il così detto allergene. Dopo la prima assunzione, ogni qualvolta si assume tale allergene, anche in dosi minime, gli anticorpi IgE si attivano segnalando al sistema immunitario di rilasciare nel sangue istamina e altre sostanze mediatrici.

L'istamina è la principale responsabile dei sintomi delle reazioni allergiche di qualsiasi natura ed è, per esempio, in grado di:

- aumentare rapidamente la dimensione dei vasi sanguigni, incrementando, così, l'afflusso del sangue (l'area diventa rossa e gonfia, ma la pressione può scendere improvvisamente se questo avviene in tutto l'organismo);
- causare la sensazione di prurito per azione sui nervi;
- aumentare la produzione di muco nasale, causare prurito e sensazione di bruciore.

Nella maggior parte dei casi il rilascio di istamina avviene solo a livello della mucosa che è venuta a contatto con il cibo e, di conseguenza, i sintomi sono limitati. In caso di anafilassi, invece, la reazione è così violenta da coinvolgere l'intero organismo.

Perché si verificano le manifestazioni da allergia alimentare è quindi necessaria una prima assunzione in cui non compaiono sintomi, mentre dalla seconda assunzione in poi il corpo reagirà scatenando la reazione allergica.

La maggior parte delle allergie alimentari è provocata da determinate proteine contenute in crostacei (ad esempio gamberetti, aragosta e granchio), arachidi, frutta a guscio, come le noci e le noci americane, pesce, uova.

Nei bambini, le allergie alimentari spesso sono provocate dalle proteine contenute nelle uova, nel latte, nelle arachidi e nella frutta a guscio in genere.

Riquadro 1. Lo studio

Nel loro lavoro, J.R. Brestoff *et al.* hanno osservato i dati di un campione di 280 persone appartenenti a gruppi sanguigni O, A, B, e AB; di queste, 92 presentavano un'allergia alla carne rossa. La cosa che ha sorpreso gli stessi ricercatori è che la percentuale di individui con gruppi sanguigni B o AB si è attestata intorno al 4,35% (dei pazienti allergici alla carne rossa che avevano un gruppo sanguigno con antigene B) quando, invece, loro si sarebbero aspettati valori attorno al 20% dei casi totali di allergia.

L'attendibilità di questi risultati viene meglio chiarita dalla composizione della struttura molecolare dello zucchero alpha-Gal, che è simile a quella dell'antigene B, un carboidrato presente nelle cellule del sangue di persone con gruppi sanguigni B o AB. L'ipotesi, dunque, è che le persone che esprimono l'antigene B, possiedono sistemi immunitari addestrati a ignorare l'alpha-Gal, perché come auto-antigene risulta innocuo. Se questa tesi è corretta, le persone che sono dotate dell'antigene B, dovrebbero avere meno probabilità di sottoporsi alla sensibilizzazione allergica all'alpha-Gal e di conseguenza essere protette dallo sviluppo di allergie alla carne rossa.

Il cioccolato – a lungo ritenuto responsabile di provocare allergie alimentari nei bambini – solo in rari casi è davvero responsabile di reazioni allergiche. È tuttavia bene ricordare che qualsiasi cibo potrebbe potenzialmente essere causa di reazione allergica.

Allergia da carne rossa

La presenza di una forma allergica alla carne rossa (manzo, maiale, cavallo, cervo, agnello) è nota da alcuni anni (primo caso segnalato negli Stati Uniti nel 2007), anche se non ne erano note cause. Si tratta di una forma rara, atipica e specifica, che avviene per ingestione di carne rossa e che può causare un'allergia spesso non conclamata. Le ricerche mediche in tal senso sono limitate e, non di rado, questa forma allergica non è riconosciuta o è scambiata per una forma allergica comune di natura alimentare, associata alla sintomatologia classica descritta prima.

Le ultime ricerche rivelano il meccanismo per cui un determinato "gruppo" di persone non è in grado di metabolizzare bene questo alimento. J.R. Brestoff *et al.* – in occasione del congresso dell'*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI) e della *World Allergy Organization* (WAO), tenutosi in Florida e pubblicato in un supplemento online del *Journal of Allergy e Clinical Immunology* – con la loro relazione dal titolo "*B Antigen Protects Against the Development of α -Gal-Mediated Red Meat Allergy*" hanno evidenziato un'attinenza tra sensibilità e gruppo sanguigno. Infatti, dal loro studio è emerso che le persone presentano più o meno sensibilità a seconda del gruppo sanguigno di appartenenza: O, A, B, AB (riquadro 1). In particolare, sembrerebbero maggiormente esposte persone con gruppo sanguigno O e A, mentre meno esposti sono gli altri, cioè quelli appartenenti al gruppo sanguigno B e AB che – secondo lo studio – quest'ultimi avrebbero una probabilità di gran lunga inferiore (-5) di manifestare questa rara forma di allergia. Non si riesce, però, a spiegare, se questo si deve a una maggiore resistenza dell'individuo con gruppo sanguigno B, AB, o se risulta essere più compromesso e quindi meno resistente il gruppo sanguigno di tipo O, A.

Il responsabile non è solo l'alpha-Gal

Responsabile del rilascio delle IgE sarebbe lo zucchero contenuto nella carne galattosio-alfa-1,3 galattosio (alpha-Gal). I sintomi compaiono dopo 3-6 ore dall'assunzione dell'alimento e anche per questo la diagnosi non è facile. Inoltre, fino a qualche anno fa non era chiaro il meccanismo che determinasse lo stimolo antigenico; infatti, lo zucchero alpha-Gal era conosciuto come barriera immunologica ai trapianti d'organo tra gli animali e l'uomo, ma non si sapeva che potesse essere responsabile di allergie IgE-mediate,

Riquadro 2. Cronistoria di alpha-Gal, lo zucchero che provoca allergia

L'allergia all'alpha-Gal, risale al 2007, quando negli USA, il gruppo Platts-Mills descrisse l'allergia al cetuximab, un farmaco usato per la cura dei tumori del capo-collo e di alcuni tumori intestinali. L'area interessata riguardava alcuni Stati USA come il Tennessee, Arkansas, North Carolina, Missouri, e Virginia.

Nello stesso periodo, Quian e coll. descrissero la glicosilazione del cetuximab, e dimostrarono come la porzione F dell'anticorpo monoclonale fosse ricca di residui di alpha_Gal.

Nel 2008 Chung e coll. utilizzando un ummunoCAP con adsorbito cetuximab, dimostrarono che la reazione al farmaco era dovuta a pre-esistenti IgE specifiche dirette verso l'alpha-Gal del frammento F.

Nel 2009 ancora 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 IgE specifiche verso alpha-Gal. Era evidente che queste due forme di allergia erano associate alla presenza di IgE specifiche verso alpha-Gal, ma 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 IgE specifiche verso alpha-Gal era secondaria al morso di *Amblyomma americanum*, una zecca diffusa nelle aeree degli USA dove venivano segnalati i casi di allergia al cetuximab e allergia ritardata alla carne rossa.

Nel 2013, un gruppo di ricercatori svedesi dimostrò la presenza di alpha-Gal nel tratto gastrointestinale di *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 IgE.



Foto 1. *Amblyomma americanum*.



Foto 2. *Ixodes ricinus*.

generalmente causate da proteine. Pertanto, l'allergene responsabile non è una proteina, ma uno zucchero; in altre parole, l'individuo diventa allergico agli zuccheri attaccati alle proteine della carne. Successivamente, si è dimostrato che la produzione di IgE verso l'alpha-Gal (riquadro 2) è di natura secondaria e da imputare principalmente al morso di una zecca l'*Amblyomma americanum* (foto 1) (nota anche con il nome di *Lone star tick*, zecca stella solitaria) diffusa nelle aeree degli USA dove erano segnalati i casi di allergia alla carne rossa.

Questa zecca, attraverso la sua saliva, inietta lo zucchero nella pelle, stimolando il sistema immunitario delle persone predisposte a produrre IgE, responsabili delle reazioni allergiche. Il nesso di casualità tra il morso di zecca e la produzione di IgE dirette verso alpha-Gal è stato dimostrato in studi epidemiologici condotti dal 2007 ad oggi e questa rara forma di allergia è stata descritta in tutti i continenti, Africa esclusa. Questo significa che è presente anche in Italia con diffusione al Centro-Nord (dove l'acaro responsabile è l'*Ixodes ricinus*, foto 2), anche se di recente è stato descritto anche un caso in Calabria,

Riquadro 3. *Amblyomma americanum* e *Ixodes ricinus* le zecche dell'allergia

Generalmente le zecche sono conosciute, per la trasmissione di malattie infettive agli animali e come vettori per la trasmissione di zoonosi all'uomo. Le ricerche recenti dimostrano come alcuni gruppi di persone che prima di subire il morso da zecca non manifestavano problemi di allergia alla carne rossa, dopo avere subito il morso possono risultare sensibili. La cosa più grave è che il morso, che dà luogo al disturbo, può essere stato subito diverse settimane prima rendendo difficile l'accostamento diagnostico a questa rara forma di allergia.

Tutte le persone appartenenti al tipo sanguigno 0 e A possono essere esposte a morsi da zecche soprattutto nei periodi primaverili-autunnali in cui sono più voraci e pertanto passando da un'ospite all'altro, possono trovarsi nella fase attiva (on) per la suzione del pasto di sangue. Purtroppo, allo stato attuale non esiste alcun vaccino per premunirsi, quindi chi è costretto a frequentare ambienti boschivi (classico il caso della guardia forestale verificatosi in Calabria), o campagne a forte densità di popolazioni animali (la zecca attecchisce anche su bovini, ovini, cani etc.), deve sempre controllarsi e controllare gli stessi animali, e adottare misure preventive con antiparassitari adatti allo scopo. In Italia, *Ixodes ricinus* è molto diffusa nel Triveneto e in molte aree rurali e urbane, anche se i cambiamenti climatici, con l'innalzamento delle temperature elevate di questi ultimi anni la propagano anche al Sud del Paese. *Ixodes ricinus* è il serbatoio di agenti infettivi raccolti nel sangue di animali selvatici e ritrasmessi agli ospiti che parassita (animali e uomo) inoculando il virus tramite il pasto di sangue.

in un dipendente del Corpo forestale dello Stato (riquadro 3). Il motivo per cui la sintomatologia compare mediamente dalle 3 alle 6 ore dopo l'assunzione dell'alimento si pensa possa essere dovuta al lento assorbimento intestinale dei lipidi ai quali alpha-Gal è legata sotto forma di glicolipidi.

Una allergia particolare

Una particolarità di questa allergia è che la reazione non compare ogni qualvolta si mangia carne e questo può essere dovuto al fatto che:

- alpha-Gal è un carboidrato ed è sottoposto alle modifiche legate ai processi di digestione, processazione e assorbimento dei glicani;
- esistono variazioni nella quantità di alpha-Gal che raggiunge il circolo in forma antigenica;
- il cibo può contenere diverse quantità di alpha-Gal (rene, fegato, intestino ne contengono una maggiore quantità);
- la carne grassa ne contiene una maggiore quantità;
- la reazione dipende anche dalla quantità di carne ingerita, dopo la puntura della zecca;
- l'alimento può avere subito un trattamento chimico, termico etc..

Si deve tenere in considerazione che non solo la carne è responsabile di allergia alpha-Gal dipendente, ma anche il latte e i prodotti caseari, le gelatine, le salse, gli addensanti, i prodotti dolciari (*marshmallows*) contenenti prodotti di origine animale, sono in grado di stimolare la sintomatologia. Recenti studi hanno dimostrato che i bambini allergici al latte sono più esposti a sviluppare le allergie alla carne. Tuttavia, la percentuale non è statisticamente rilevante e solo in pochi casi si ha un nesso di casualità tra allergici al latte e alla carne.

Conclusioni

Per le particolarità descritte la forma allergica rara non è facilmente identificabile ed è probabile che molti casi vengano classificati come forme idiopatiche. Di fronte a forme di allergia, risulta utile inserire nella diagnosi differenziale la sindrome all'alpha-Gal, qualora non risulti evidente dall'anamnesi un allergene chiaramente associato ai sintomi e soprattutto se dall'indagine anamnesticca emergano pregressi morsi di zecca o la frequentazione di zone in cui sono presenti zecche in forma endemica.

È possibile definire questa rara forma di allergia alla carne rossa, semplicemente come una forma di allergia ritardata dovuta a pregressi morsi di zecca (foto 3), la cui sintomatologia compare dopo giorni/settimane dal morso dell'acaro e dopo ore dall'assunzione dell'alimento (carne rossa). La sindrome alpha-Gal condivide con le comuni forme di aller-



Foto 3. pasto di *Ixodes ricinus*.

gia alimentare il quadro sinottico relativo ad alcuni sintomi, anche se ne discosta per i motivi sopra espressi e per la una reazione provocata dalle IgE con sovvertimento dei canoni tradizionali dell'allergia.

Dopo poche settimane dalla puntura di zecca (l'*Amblyomma americanum* negli Usa e genere *Ixodes ricinus* in Europa e nel resto del mondo) e dopo ore dall'assunzione di carne rossa, incominciano a comparire i sintomi dell'allergia che generalmente si manifestano con orticaria, spesso seguita angioedema (gonfiore del viso), calo della pressione sanguigna e nei casi gravi anafilassi.

Un'altra constatazione è data dal fatto che i sintomi non si presentano a ogni assunzione dell'alimento e con buona pro-

babilità, se l'individuo non subisce più morsi di zecca potrà, con il tempo, acquisire di nuovo la tolleranza. Molte domande impegnano ancora ricercatori e, tra queste, capire se la genetica gioca un ruolo chiave e se c'è un nesso tra gruppi sanguigni e dieta, o ancora perché individui con un certo gruppo sanguigno sembrano reagire meno di altri.

Non sembra esistere alcuna correlazione tra questo tipo di allergia e la tanto teorizzata medicina alternativa (sistema AB0 – dottrina di Peter D'Adamo) che mette in relazione geni e alimenti sulla base dei gruppi sanguigni d'appartenenza (0, A, B, AB) e che per ogni individuo prevede, quindi, l'utilizzo o lo scarto di alimenti ritenuti "buoni" o "cattivi" (riquadro 4); questo nuovo approccio, accolto

Riquadro 4. Secondo la dottrina di Peter D'Adamo alimenti e geni sono in relazione sulla base dei gruppi sanguigni di appartenenza.

Gruppo sanguigno 0: "cacciatore"

In origine è il primo gruppo sanguigno a comparire (40.000 anni fa) nel continente africano; si diffonde in Asia e in Europa; nella storia evolutiva sono stati definiti "cacciatori" predatori aggressivi, principalmente carnivori. Le proteine della carne erano importanti perché fornivano energia per l'organismo.

I nostri progenitori cacciatori si nutrivano della carne degli animali, di radici e di semi. Le stesse caratteristiche comportamentali, secondo gli studi, si ritrovano nell'uomo contemporaneo con gruppo sanguigno 0, il più popolato del pianeta. Secondo D'Adamo, i tipi genetici appartenenti al gruppo sanguigno 0 sono carnivori, con predilezione alla carne, ricca di Omega-3, e alle verdure. Si consiglia una certa cautela per i cereali, pane, fagioli, legumi in genere e latte. La carne può essere sostituita o alternata ai frutti di mare come ostriche, cozze, vongole e granchi etc..

Gruppo sanguigno A: "agricoltore"

Questo gruppo sanguigno risale al Paleolitico, detto "cacciatore-raccoglitore", è susseguente al primo gruppo in seguito alla scoperta dell'agricoltura e dell'allevamento, che subisce un assestamento di tipo stanziale.

Questo gruppo sanguigno, per la sua natura genetica, poiché nasce per mutazione adattativa, deve orientarsi a un regime dietetico per lo più vegetariano, ma si prediligono anche altri cibi. Se il tipo A, assume cibi inadatti (carne rossa), il suo apparato renale svolge una minore attività emuntoria con ritenzione dei liquidi, il suo apparato digerente ha un processo digestivo più lento e in generale si sente intorpidito e stanco.

Gruppo sanguigno B: "nomade"

Questo gruppo sanguigno si è evoluto nelle regioni fredde dell'Himalaya, si ottiene per mutazione adattativa e selezione genetica ed è orientato a una dieta prevalentemente lacto-casearia. Il gruppo sanguigno B, rispetto ai precedenti, è il più adattabile; da ciò deriva una dieta mista animale e vegetale. Inoltre il gruppo sanguigno B dovrebbe evitare il consumo di carne di pollo, in quanto possiede lecitine con capacità agglutinanti, che provocano un ispessimento del sangue aumentando il rischio di disordini immunitari e di attacchi cardiaci. Si consiglia di sostituire la carne di pollo con quella di coniglio, capra, agnello, montone e cacciagione. Per dimagrire si consigliano verdure a foglia larga, uova, carne e latticini con pochi grassi.

Gruppo sanguigno AB: "camaleonte"

Costituisce quasi il 5% della popolazione. La sua origine deriva dall'unione di individui tipo A e tipo B e mantiene le caratteristiche dei due gruppi. I cibi consigliati sono salmone, sardine, tonno, lampuga, oltre a verdure e latticini.

con scetticismo dal mondo scientifico, concepisce il cibo come un informatore che fornisce delle indicazioni utili in risposta al corredo genetico che ogni individuo possiede, e in base ad esso, valuta il gruppo sanguigno assegnandogli la dieta più appropriata.

Se rapportiamo questa scienza, allo studio in questione, notiamo un'apparente relazione tra il cibo assunto e il gruppo sanguigno di appartenenza. Quindi – seppur con la dovuta cautela – in base al sistema AB0, ogni individuo potrebbe valutare, in base al proprio gruppo sanguigno di appartenenza e alla dieta seguita se è allergico alla carne rossa, dopo essere stato morso da una zecca. Da notare che i gruppi sanguigni 0 e A sono rispettivamente carnivoro (0) e vegetariano (A), quindi, se in teoria il gruppo A – seguendo le indicazioni – dovrebbe essere avulso alla carne, l'unico gruppo a dover prestare maggiore attenzione a questa rara forma allergica dovrebbe essere il gruppo 0, carnivoro per eccellenza.

I gruppi B e AB, invece, sembrano avere un effetto protettivo contro questo tipo di allergia, anche se il gruppo B predilige una dieta lattiero-casearia che in un certo qual senso dovrebbe predisporre pure all'allergia.

È bene ripetere che non vi è alcun nesso tra l'allergia alpha-Gal e la dieta del sistema AB0, ma è solo un termine di paragone che serve di orientamento in caso di morso da zecca.

A livello preventivo i pazienti che hanno subito pregressi morsi di zecche e risultano recidivi 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, e soprattutto la carne grassa, in cui alpha-Gal è presente in maggiore quantità.

A differenza delle altre forme di allergia in cui l'alimento è assolutamente proibito, 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 gommosi (*marshmallows*) che possono contenere al loro interno glicoproteine di origine animale.

Bibliografia

1. Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TA, van Hage M. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec; 132 (6):1431-1434.
2. 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.
3. 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.
4. Chung CH, Mirakhor 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.
5. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticarial after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:426-33.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Galili U. Anti-Gal: an abundant natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. *Immunology* 2013; 140:1-11.
11. 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.
12. 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.