

# Alergia a galactose- $\alpha$ -1,3-galactose

## Allergy to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose

Data de receção / Received in: 11/07/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/09/2017

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (1): 11-19

Joana Pita, Alexandru Ciobanu, Carlos Loureiro, Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### RESUMO

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão atualizada sobre a alergia a galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. Os autores efetuaram uma pesquisa na Pubmed e selecionaram 24 artigos nos últimos 5 anos. A galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal) é um oligossacarídeo existente em mamíferos, exceto em humanos e primatas superiores. A hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal difere de outras reações IgE-mediadas pelo início tardio de sintomas e caracteriza-se pela associação entre episódios documentados de picada de carraça e o desenvolvimento tardio de urticária, anafilaxia ou sintomas gastrointestinais duas a seis horas após a ingestão de carnes vermelhas. As reações ao cetuximab, um anticorpo monoclonal anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ocorrem de forma imediata, na primeira administração devido à hipersensibilidade ao epitopo  $\alpha$ -gal. A utilidade dos testes cutâneos com extratos comerciais é limitada pela sua reduzida especificidade, pelo que o doseamento da IgE específica sérica a  $\alpha$ -gal é uma análise essencial para o diagnóstico e monitorização.

**Palavras-chave:**  $\alpha$ -gal, carnes vermelhas, carraça, alergia, tardio.

### ABSTRACT

The aim of this article is to review allergy to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. The authors performed a search in Pubmed and selected 24 articles in the last 5 years. Galactose-alpha-1,3-galactose ( $\alpha$ -gal) is an oligosaccharide present in mammals, except in humans and higher primates.  $\alpha$ -gal hypersensitivity differs from other IgE-mediated reactions, particularly on the late-onset of symptoms and is characterized by the association between a confirmed episode of tick bite and the posterior development

*of urticaria, anaphylaxis or gastrointestinal symptoms, two to six hours after red meat ingestion. Reactions to cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR (epidermal growth factor receptor) occur immediately after the first administration, due to the presence of the epitope  $\alpha$ -gal. Skin prick tests utility is limited, as they are not highly specific, and dosing the serum specific IgE to  $\alpha$ -gal is an essential analysis for diagnosis and monitoring of the disease.*

**Keywords:**  $\alpha$ -gal, red meat, tick, allergy, delayed.

## INTRODUÇÃO

**A** galactose- $\alpha$ -1,3-galactose, comumente conhecida como  $\alpha$ -gal, é um hidrato de carbono (oligossacarídeo) existente em glicolípidos e glicoproteínas de mamíferos. Não existe em humanos ou primatas superiores devido à perda de função do gene 3-galactosiltransferase<sup>1,2,3</sup>.

A exposição a este oligossacarídeo ocorre com a ingestão de carne, vísceras e gelatina de origem em mamíferos não primatas – carne de vaca, porco, carneiro, cavalo e veado<sup>1,2,4</sup>. Outras fontes animais são o coelho, o esquilo, o canguru, a foca e a baleia<sup>2</sup>. Este epitopo pode estar ainda presente em fármacos (heparina sódica de origem suína ou bovina, soros coloides substitutos do plasma)<sup>4</sup>, vacinas (por exemplo na vacina para o vírus Herpes Zoster) e laticínios<sup>3,4,5,6</sup>.

## HISTÓRIA DA $\alpha$ -GAL

Este oligossacarídeo foi identificado por Karl Landsteiner em 1969 como componente de eritrócitos de coelho. Estruturalmente muito semelhante ao grupo sanguíneo B, com a exceção de não apresentar um resíduo de fucose na sua estrutura<sup>2,7</sup>.

Este hidrato de carbono surgiu como um obstáculo à xenotransplantação devido à produção de anticorpos reativos IgM e IgG2 dirigidos aos órgãos de origem suína ou bovina, promovendo uma reação de rejeição hiperaguda através da ativação do complemento e citóli-

se – uma reação dependente de anticorpos e mediada por células<sup>2,3,5-7,8</sup>.

Vários eventos levaram ao estudo e à melhor compreensão da alergia a  $\alpha$ -gal<sup>1</sup>. Os primeiros relatos de alergia a carnes vermelhas após picada de carraça surgiram no ano 2000.

Dados de 2003 reportam que 60 % das crianças em idade escolar de uma vila no Quênia apresentavam níveis de IgE específica a gato elevada, mas não referiam sintomas com a exposição a gato, associando o facto de que existiam poucos gatos na vila<sup>9</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2005, surgiram relatos de reações alérgicas durante ou após a primeira administração de cetuximab, um anticorpo monoclonal específico para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), utilizado no tratamento dos carcinomas da cabeça e pescoço e no cancro colo-rectal<sup>10</sup>. As reações reportadas ocorreram em 15 % dos doentes tratados com este anticorpo monoclonal. Em 2007 estes casos tornaram-se mais frequentes, com relatos de reações alérgicas graves no Tennessee, Carolina do Norte, Arkansas, Missouri e Virgínia. A identificação da  $\alpha$ -gal como epitopo do cetuximab ocorreu apenas em 2008<sup>1</sup>.

Em 2009, foram identificados 24 casos de anafilaxia de início tardio nos EUA e múltiplos casos de alergia a carnes vermelhas em Sydney (episódios após picada de carraça). A evidência científica de que a picada de carraça era responsável pelas reações IgE-mediadas nos EUA ocorreu em 2010, e em 2014 foram realizadas provas de provocação oral para diagnóstico das reações alérgicas a carnes vermelhas de início tardio<sup>1</sup>.

## DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A maioria dos casos de reações alérgicas a carnes vermelhas foi identificada nos EUA (estados da região Este, Sudeste e Centro-oeste), França, Alemanha, Suécia, Japão, Coreia do Sul e Austrália<sup>1,3,9</sup>.

A alergia a  $\alpha$ -gal verificou-se em 2000 doentes na Virgínia, Carolina do Norte, Europa, Austrália e Japão<sup>11</sup>. Dados recentes demonstraram a presença de  $\alpha$ -gal na saliva do *Amblyoma sculptum*, uma espécie de carraça que faz parte do complexo *Amblyoma cajennense* que inclui também espécies de carraça prevalentes na região do Canal do Panamá, onde também existem registos de reações a  $\alpha$ -gal<sup>3</sup>.

Na Austrália, dados de 2012 referem a identificação de 50 doentes cuja análise do soro confirma a presença de IgE específica a  $\alpha$ -gal e a sua associação a reações alérgicas após a ingestão de carne de mamíferos, incluindo canguru<sup>12</sup>. No Japão e na Coreia foram reportados casos de anafilaxia de início tardio 5 a 7 horas após ingestão de carne de mamíferos. Realizaram-se testes intradérmicos com cetuximab nas diluições de 5, 50, e 500  $\mu$ g, com obtenção de resultados positivos em todas as concentrações, o que demonstra a presença de  $\alpha$ -gal<sup>3</sup>, epitopo responsável pelas reações tardias a carnes vermelhas e imediatas a cetuximab.

Foram também reportados casos de reações locais exuberantes a picada de carraça e reações de início tardio a carnes vermelhas em doentes da região de Nova Gales do Sul<sup>3</sup>.

Na Alemanha, identificaram-se reações alérgicas ao cetuximab, bem como reações alérgicas a carne de vaca. Foi demonstrada laboratorialmente a ligação IgE-cetuximab por *western blot* e esses resultados foram comparados aos imunoensaios de IgE- $\alpha$ -gal utilizando reagentes biotinilados<sup>12</sup>.

Em França, identificaram-se três casos de doentes com IgE- $\alpha$ -gal aumentada em 2009. O estudo de Moneret-Vautrin incluía outras carnes, de cabra, cavalo, porco e rim de vaca, como causa de reações à  $\alpha$ -gal de caráter grave e início tardio<sup>12</sup>. Na Suécia, Van Hage e colabora-

dores demonstraram que o oligossacarídeo existente na IgA do gato era a  $\alpha$ -gal. Este grupo de investigadores utilizou anticorpos anti- $\alpha$ -gal em soro humano para marcar a  $\alpha$ -gal presente em carraças<sup>12</sup>.

No Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra existem registos de três casos com IgE específica (sIgE) a  $\alpha$ -gal positiva desde 2015: um doente do sexo masculino, 72 anos com suspeita de alergia a carnes vermelhas (sIgE 5,51 kU/L), nascido no Quénia e trabalhador rural; negativa picadas de carraça, mas apresentava um valor inicial de sIgE de 42 kU/L (análise realizada pela Thermofisher® em Espanha)<sup>13</sup>, e duas doentes do sexo feminino – uma com 68 anos e história de anafilaxia a carnes vermelhas (sIgE 0,60 kU/L), outra com 61 anos e queixas digestivas após ingestão de carnes vermelhas (sIgE 18,30 kU/L). Ambas trabalhavam em ambiente rural. Ambas negavam picadas de carraça (últimos dois casos não foram publicados). Foi reportado também um caso proveniente do Centro Hospitalar do Porto num doente de 76 anos, sem história conhecida de picada de carraça, com quadro clínico de urticária generalizada e diarreia 1 hora após ingestão de carne vermelha cozinhada. IgE específica a  $\alpha$ -gal 35,3kU<sub>A</sub>/L<sup>14</sup>. O Quadro I sumariza os casos de alergia a alfa-gal na Europa.

**Quadro 1.** Número de casos de alergia a alfa-gal na Europa e ano de publicação<sup>14,15,16</sup>

País	Número de casos conhecidos (publicados)	Ano de publicação
Portugal	2	2014, 2015
Espanha	5	2011
França	14	2012
Itália	1	2015
Alemanha	32	2012
Suíça	2	2013
Noruega	1	2017
Suécia	39	2013

## CAUSAS DE ALERGIA A $\alpha$ -GAL

A sugestão inicial de que haveria uma possível associação entre a picada de carraça e a hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal surgiu da observação de que as áreas de maior prevalência da sensibilização a  $\alpha$ -gal correspondiam às áreas de maior incidência de febre-das-montanhas-rochosas e dos seus vectores associados – *Dermacentor variabilis* (*The brown dog tick*) e *Amblyomma americanum* (*The lone star tick*)<sup>3</sup>.

No Sudeste dos EUA, a picada de carraça é a causa principal de reações IgE-mediadas a  $\alpha$ -gal<sup>9</sup>. Nesta região, a carraça mais comum é o *Amblyomma americanum*, mas estas espécies variam de acordo com a região geográfica.

A suportar a hipótese de implicação da carraça *Amblyomma americanum* encontrou-se uma excelente correlação entre a IgE a  $\alpha$ -gal e a IgE ao extrato inteiro de *Amblyomma americanum* em doentes com história de alergia a carnes vermelhas. A mesma relação não foi encontrada para o *Dermacentor variabilis*<sup>3</sup>. De forma semelhante, não há conhecimento de nenhuma correlação entre o *Ixodes scapularis*, responsável pela doença de Lyme e a sensibilização a  $\alpha$ -gal<sup>3</sup>.

Na Europa, a carraça responsável por esta patologia é a *Ixodes ricinus*<sup>1,2,7,9</sup>.

O Quadro 2 sumariza as três teorias sobre a associação entre a picada de carraça e a reacção IgE-mediada.

**Quadro 2.** Teorias que relacionam a picada de carraça com a hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal (Adaptado de 17)

1	A resposta é induzida pela saliva da carraça
2	Existem resíduos de glicolípidos ou glicoproteínas na carraça após uma refeição de sangue
3	A resposta IgE-mediada é induzida por outro microrganismo presente na carraça, por exemplo <i>Rickettsia/Borrelia burgdorferi</i>

Commins descreve várias evidências que suportam o papel da picada de carraça no desenvolvimento da resposta IgE-mediada a  $\alpha$ -gal, nomeadamente quatro casos

com evidência epidemiológica de que a IgE específica a  $\alpha$ -gal aumenta após episódios documentados de picada de carraça, identificação de IgE específica a  $\alpha$ -gal em áreas onde as picadas de carraça são comuns, correlação entre IgE específica a  $\alpha$ -gal e a presença de anticorpos IgE a proteínas da carraça, semelhança entre a distribuição global das anafilaxias tardias a carnes vermelhas e a distribuição conhecida das várias espécies de carraça; presença de  $\alpha$ -gal após a marcação do trato gastrointestinal da *Ixodes ricinus*<sup>9</sup>.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA $\alpha$ -GAL

Até recentemente, pensava-se que as reações de hipersensibilidade tipo I a oligossacarídeos fossem pouco prováveis, com base no conhecimento de que a sensibilização a determinantes dos hidratos de carbono por reatividade cruzada (CCD) não causa sintomas clínicos relevantes, mas apenas reatividade cruzada *in vitro*<sup>18</sup>.

No caso específico da  $\alpha$ -gal, porém, a existência de anticorpos específicos constitui um problema de saúde importante, dado que os doentes estão em risco de anafilaxia de início tardio com a ingestão de carnes vermelhas e produtos com gelatina de origem suína ou bovina, bem como também risco de anafilaxia imediata se expostos a anticorpos de origem murina ou soros coloides de origem bovina<sup>4</sup>. A utilização de materiais bioprostéticos como válvulas cardíacas de origem suína ou bovina, pode condicionar um risco elevado de reações peri e pós-operatórias em doentes altamente sensibilizados<sup>4,8</sup>. A comprovação da sensibilização a  $\alpha$ -gal é importante para o diagnóstico de reações a carnes vermelhas de início tardio e reações a gelatinas de origem mamífera, bem como para a identificação do alérgeno responsável por episódios repetidos de urticária ou anafilaxia<sup>1,2</sup>.

A IgE específica a  $\alpha$ -gal associa-se essencialmente a duas formas de anafilaxia, explicitadas no Quadro 3.

**Quadro 3.** Tipos de anafilaxia a  $\alpha$ -gal

1	Anafilaxia à primeira exposição ao cetuximab <sup>19</sup>
2	Anafilaxia de início tardio 3-6 horas após ingestão de carne de mamíferos não primatas <sup>1,2</sup>

O cetuximab é constituído por 21 estruturas distintas de oligossacarídeos, em que 30 % destas contêm um ou mais resíduos  $\alpha$ -1,3-galactosil<sup>17</sup>. Até recentemente, considerava-se que os resíduos de  $\alpha$ -gal estivessem localizados apenas na porção Fab deste anticorpo monoclonal<sup>20</sup>, mas dados mais recentes mostram que estes resíduos podem encontrar-se também na porção Fc<sup>5,19</sup>.

## HIPERSENSIBILIDADE

Na Europa, as picadas de carraça da família *Ixodidae* constituem a causa principal de sensibilização, e é possível identificar o epitopo  $\alpha$ -gal no trato gastrointestinal do *Ixodes ricinus*<sup>21</sup>. Após uma picada, os níveis de IgE específica a  $\alpha$ -gal aumentam e podem ocorrer os sintomas de alergia. Se o doente evitar novas picadas, os níveis de IgE decrescem, e se ficar livre de picadas por um período de 1 a 2 anos os níveis de IgE específica podem decrescer até um nível onde a ocorrência de sintomas é pouco provável. Estes doentes podem até tolerar ingestão de carnes de mamíferos sem sintomas<sup>21</sup>. Se ocorrer nova picada, os níveis de IgE específica voltam a aumentar<sup>21</sup>.

John W. Steinke sugeriu vários mecanismos para a hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal: contrariamente ao que acontece após uma prova de provocação oral com carne de porco, onde a urticária tem início apenas 2 horas após a prova de provocação, quando é administrado cetuximab podemos observar uma reação de início rápido em aproximadamente 20 minutos após o início da administração endovenosa deste anticorpo monoclonal<sup>17</sup>. Esta resposta rápida é semelhante à resposta dos basófilos *in vitro* após ativação com glicoproteínas

(tiroglobulina bovina ou cetuximab), que promovem uma reação com início em 25 minutos. Durante uma prova de provocação oral, os basófilos circulantes provocam uma sobreexpressão da expressão de CD63 num intervalo de tempo semelhante ao do início dos sintomas. As respostas de início retardado não são directamente relacionadas com a ação dos basófilos ou mastócitos<sup>17</sup>.

Parece provável que o oligossacarídeo seja absorvido através do tracto gastrointestinal e transportado para a circulação sanguínea de forma lenta<sup>17</sup>. Após o seu transporte para a circulação periférica, admite-se que possa haver transporte para o ducto torácico por *quilomicra*, que parecem ser os responsáveis pelo início tardio dos sintomas<sup>17</sup>. Outro facto interessante é que as partículas de LDL transportam  $\alpha$ -gal na sua superfície e podem efetivamente causar a libertação de mediadores mastocitários, mas apenas em doentes com valores de IgE específica a  $\alpha$ -gal elevados<sup>17</sup>.

## HIPÓTESES PARA A SENSIBILIZAÇÃO E ALERGIA A $\alpha$ -GAL

Um dos aspetos interessantes na hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal é que este síndrome parece desenvolver-se igualmente em indivíduos atópicos e não atópicos<sup>3</sup>. Os mecanismos imunológicos que relacionam a exposição à carraça com a produção de IgE específica a  $\alpha$ -gal permanecem pouco compreendidos<sup>3</sup>.

De acordo com John Steinke *et al*, as respostas IgE-mediadas podem ocorrer fora de centros germinativos maduros. O *switch* para IgE pode ocorrer em variadas localizações, como por exemplo na mucosa nasal.

Outros autores<sup>7</sup> afirmam que as proteínas de transporte de lípidos VLDL e LDL também transportam  $\alpha$ -gal na sua superfície, o que promove uma reação de *cross-link* com a IgE e a consequente libertação de mediadores mastocitários. Estes autores postulam que o desenvolvimento de sintomas parece correlacionar-se mais com a

desgranulação mastocitária do que com a ativação basofílica e que a ativação dos basófilos está relacionada com o tempo de início dos sintomas. A ativação dos basófilos pode portanto ser um marcador da presença de  $\alpha$ -gal na corrente sanguínea<sup>7</sup>.

De acordo com Kollman, a alergia a  $\alpha$ -gal parece ser mediada por uma resposta Th<sub>2</sub> “atípica”, caracterizada pela elevação de IgE e IgG, particularmente IgG1<sup>22</sup>. A resposta Th<sub>2</sub> é iniciada por basófilos, e alguns doentes apresentam prurido após a ingestão de carne vermelha no local exato da picada de carraça. Este facto sugere que os basófilos, mastócitos ou eosinófilos permanecem no local da inoculação<sup>22</sup>.

Segundo Jeffrey Wilson e Platts-Mills, há claras evidências de que as picadas de carraça promovem respostas Th<sub>2</sub>, apesar dos mecanismos serem pouco claros<sup>3</sup>. Resultados de estudos laboratoriais destes autores demonstraram existir um recrutamento de células T e neutrófilos no local da picada em 48 horas num hospedeiro *naive*. Surpreendentemente, os basófilos não eram as células predominantes<sup>3</sup>. Com base nos conceitos emergentes sobre imunidade tipo 2, que inclui fatores da imunidade inata e adaptativa, os autores postulam que haverá uma cascata inicial de citocinas, como TSLP, IL-33 e IL-25, que serão libertadas das células epiteliais como um sinal inicial para as células imunes hematopoiéticas. A resposta epitelial pode envolver reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) ou padrões moleculares associados a dano (DAMP) por recetores de reconhecimento de patógenos (PRR) expressados no epitélio. Outros mediadores, como prostaglandinas ou leucotrienos, também podem ter um papel precoce nesta reação<sup>3</sup>. Há uma panóplia de constituintes da saliva da carraça que podem estar implicados, como prostaglandinas, lipocalinas, fosfolipases e adenosina, que podem atuar no epitélio e nas células imunes subepiteliais. Uma possibilidade interessante é que a  $\alpha$ -gal tenha atividade PAMP intrínseca que promova a cascata da imunidade tipo 2.

## DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A $\alpha$ -GAL

O sintoma mais predominante parece ser o prurido, mas os doentes também podem desenvolver urticária, angioedema, náuseas, diarreia ou mesmo anafilaxia recorrente<sup>1,5,7,16,17</sup>. Reações urticariformes e anafilaxia de início tardio foram reportadas em variadas regiões do mundo. Estas ocorreram tipicamente 2-6 horas após a ingestão de carne vermelha (carne de vaca, porco, carneiro, coelho, cavalo e canguru).

Na Europa, as vísceras de vaca e porco são consumidas tradicionalmente. Relatos anteriores mostram que particularmente o rim de porco é extremamente rico em  $\alpha$ -gal<sup>4</sup>. Após a sua ingestão, os sintomas foram mais graves e de início mais rápido, quando comparado às reações após a ingestão de carne do músculo esquelético<sup>4</sup>. Carnes vermelhas com maior conteúdo em gordura também causam reações alérgicas mais graves<sup>22</sup>. As partículas lipídicas entram na corrente sanguínea 3 a 4 horas após uma refeição, o que sugere que o tempo necessário para que ocorram sintomas pode refletir o tempo necessário para absorver e digerir a  $\alpha$ -gal.

Para além do facto de a ingestão de rim de porco e de vaca poder encurtar o início das manifestações clínicas, o início das reações também pode ser mais rápido se coexistirem alguns cofactores, detalhados no Quadro 4.

**Quadro 4.** Cofactores responsáveis pela diminuição do tempo de início da reação alérgica (Adaptado de<sup>1,5,7,18</sup>)

1	Administração endovenosa de fármacos
2	Ingestão de álcool
3	Exercício físico
4	Toma de anti-inflamatórios não esteroides

As reações locais de evolução longa no local da picada de carraça podem ser indicativas de síndrome  $\alpha$ -gal. Nestes casos, a reação local pode persistir até 14 dias. Em indivíduos altamente sensibilizados, esta reação pode permanecer durante 8 semanas, resultando em lesões de *grattage*<sup>18</sup>.

A reação mais grave e preocupante é a anafilaxia, reação aguda grave, com evolução rápida e potencialmente fatal. Os órgãos envolvidos podem incluir a pele e mucosas em 80-90 % dos casos, o sistema respiratório (70 %), o trato gastrointestinal (30-40 %), o sistema cardiovascular (10-45 %) e o sistema nervoso central (10-15 %)<sup>23</sup>.

A anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos seguintes três critérios são cumpridos<sup>24</sup>:

1. Início súbito de sintomas (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, mucosas ou ambas (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou *flushing*, edema labial, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:
  - a. Envolvimento respiratório (dispneia, sibilância, broncospasmo, estridor, redução do *peak expiratory flow* (PEF), hipoxemia);
  - b. Redução da tensão arterial (TA) ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, colapso, síncope, incontinência).
2. Dois ou mais dos seguintes após exposição a um alérgeno conhecido para o doente (minutos a horas):
  - a. envolvimento da pele, mucosas ou ambas (urticária generalizada, prurido ou *flushing*, edema labial, da língua ou da úvula);
  - b. Envolvimento respiratório (dispneia, sibilância, broncospasmo, estridor, redução do *peak expiratory flow* (PEF), hipoxemia);
  - c. Redução da TA ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, colapso, síncope, incontinência);
  - d. Sintomas gastrointestinais persistentes (dor abdominal em cólica, vômitos).
3. Redução da tensão arterial após exposição a um alérgeno conhecido para o doente (minutos a horas):
  - a. Crianças: baixa tensão arterial sistólica (específico para a idade) ou decréscimo maior que 30 % na TA sistólica;
  - b. Adultos: TA sistólica menor que 90 mm Hg ou decréscimo maior que 30 % da TA habitual do doente.

No diagnóstico da alergia a  $\alpha$ -gal, os testes cutâneos por picada com extratos comerciais de carne apresentam baixa sensibilidade, fornecendo resultados duvidosos ou negativos. Se positivos, a reação cutânea é ligeira (inferior a 5 mm)<sup>5,7,9,18,22</sup>.

Num estudo de casos controlo com 25 doentes com IgE específica a  $\alpha$ -gal e sintomas alérgicos após a ingestão de rim de porco, carne de mamíferos não primatas ou gelatinas, apenas 2 apresentaram resultados positivos aos testes cutâneos por picada com extratos comerciais<sup>13</sup>. Também podem ser realizados testes picada a picada<sup>5,7,9,18,22</sup>. Os testes picada a picada com rim de porco cru ou cozinhado apresentam uma alta sensibilidade – 100 %, quando comparados com os testes realizados com carne de porco crua (42-63 %) e carne de vaca crua (33-38 %)<sup>4</sup>.

Um diagnóstico diferencial importante com a alergia a  $\alpha$ -gal é a síndrome gato-porco, dado que apresenta várias características em comum. Ambos envolvem reações IgE-mediadas desencadeadas pela ingestão de carne de mamíferos<sup>1,7,17</sup>. Ambas as síndromes podem apresentar resultados semelhantes nos testes cutâneos por picada e no imunoensaio, por reatividade cruzada. A maioria dos doentes com alergia a carnes vermelhas por hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal apresenta níveis de IgE específica elevada para: carne de vaca, porco, carneiro, pelo de gato, pelo de cão e leite de vaca. Estes doentes apresentam IgE específica elevada a pelo de gato devido aos resíduos de  $\alpha$ -gal presentes na IgA do gato e não devido a uma positividade de Fel d 1<sup>1,7</sup>, o alérgeno principal do gato.

O ImmunoCAP<sup>®</sup> tem um valor diagnóstico inquestionável, dado que permite dosear as IgE específicas a carne de porco, vaca, pelo de gato e  $\alpha$ -gal, auxiliando no diagnóstico diferencial entre a síndrome  $\alpha$ -gal e a síndrome gato-porco<sup>1,7</sup>. O doente com hipersensibilidade a  $\alpha$ -gal “típico” apresenta uma IgE específica elevada a  $\alpha$ -gal, carne de vaca, porco e carneiro. A IgE específica a leite de vaca, pelo de cão e gato pode ser positiva<sup>7,17</sup>.

A avaliação da IgE a  $\alpha$ -gal é realizada através da utilização do alérgeno com o código o215 (Termo Fisher<sup>®</sup>)<sup>1</sup>, que contém  $\alpha$ -gal em tiroglobulina bovina.

Dado que os níveis de IgE específica e a sensibilização a  $\alpha$ -gal decrescem se não existir nova exposição à picada de carraça, aqueles doentes que evitam a reexposição poderão voltar a tolerar a ingestão de carne<sup>22</sup>. A monitorização regular da IgE específica a  $\alpha$ -gal pode prever o risco de existir uma nova reação alérgica grave<sup>22</sup>. Infelizmente, até atualmente, nem os testes cutâneos por picada, nem a quantificação da IgE específica a  $\alpha$ -gal, nem o *ratio* IgE específica/IgE total permitem a diferenciação entre doentes sensibilizados e “reativos”<sup>4</sup>.

Hilger e colaboradores analisaram a resposta IgE em proteínas purificadas da carne por ELISA e ELISA–inibição e identificaram duas proteínas transportadoras de IgE- $\alpha$ -gal no rim de porco: AP-N (aminopeptidase N) e a ECA I (enzima convertora da angiotensina-I) e confirmaram a sua importância na alergia a  $\alpha$ -gal pelo papel destas proteínas transportadoras na ativação de basófilos e testes cutâneos por picada<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO

É essencial que estes doentes possuam um dispositivo autoinjector de adrenalina, bem como anti-histamínicos, corticoides e um “cartão de anafilaxia”, com descrição do desencadeante implicado e o tratamento que deve ser realizado<sup>7,23</sup>. Os doentes devem evitar a ingestão de carne de porco, carne de vaca, carneiro e outras fontes de carne de mamíferos não primatas. Não será necessário evitar laticínios se o doente não apresentar sintomas com estes alimentos. As picadas de carraça devem ser evitadas através da utilização de repelente, vestuário apropriado, verificação da existência de carraças no vestuário ou na pele após atividades no exterior ou contacto com animais e ter atenção especial no período de abril a setembro, em que as carraças estão mais ativas. Relativamente ao cetuximab, pode ser realizada dessensibilização, se assim for necessário<sup>7,9</sup>.

## CONCLUSÕES

Os alérgenos *major* envolvidos na alergia a carne vermelha de mamíferos são albuminas séricas e imunoglobulinas. A alergia a carnes vermelhas associada a  $\alpha$ -gal é rara e foi descrita apenas recentemente. Esta alergia apresenta várias características incomuns: o desencadeante, um oligossacarídeo, e o tempo de início dos sintomas. Esta reação IgE-mediada é única, dadas as suas manifestações de urticária ou anafilaxia de início tardio. Pode ser difícil identificar uma causa imediata para estas reações, e em muitas delas existe uma história de picada de carraça com prurido posterior. Após algum tempo, os doentes iniciam sintomas de alergia 3 a 6 horas após a ingestão de carne vermelha.

Nesta síndrome peculiar os testes cutâneos têm importância limitada no diagnóstico, e os testes picada a picada bem como os doseamentos de IgE específica são essenciais para o diagnóstico, tratamento e evicção de futuras reações.

A evicção de picadas de carraça e o plano de emergência são importantes para a evolução clínica e para o tratamento desta patologia.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

*Contacto:*

Joana Sofia Pita  
Rua das Parreiras, n.º 27, 1.º, Coimbra, Celas  
3000-326 Coimbra  
E-mail: joana.s.pita@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Alpha-gal (2012) <http://www.phadia.com>. Accessed 2 February 2017.
2. Platts-Mills T, Schulyer A, Tripathi A, Commins S. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015;35:247-60.



3. Wilson J, Schuyler A, Schroeder N, Platts-Mills T. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose: atypical food allergen or model IgE hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:8.
4. Hilger C, Swiontek K, Hentges F, Lehnert C, Eberlein B, Morisset M, et al. Two galactose- $\alpha$ -1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy* 2016;71:711-9.
5. Commins S. Invited Commentary: alpha-Gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:61.
6. Stone C, Hemler J, Commins S, Schuyler A, Phillips E, Peebles R, et al. Anaphylaxis after Zoster vaccine: implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1710-3.e2
7. Stewart P, McMullan K, Le Blanc S. Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose- $\alpha$ -1,3-galactose sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:260-4.
8. Mozzicato, S, Tripathi A, Posthumus J, Platts-Mills T, Commins S. Porcine or bovine valve replacement in three patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:637-8.
9. Commins S, Jerath M, Cox K, Erickson L, Platts-Mills. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 2016;65:16-20.
10. Sim D, Lee J, Park KH, Jeong KY, Ye YM, Lee JH, Park JW. Accurate assessment of alpha-gal syndrome using cetuximab and bovine thyroglobulin-specific IgE. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(10).
11. Flaherty M, Kaplan S, Jerath M. Diagnosis of life-threatening alpha-gal food allergy appears to be patient driven. *J Prim Care Community Health* 2017;8:345-8.
12. Commins S, Platts-Mills. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:354-9.
13. Carrapatoso I, Bartolomé Zavala B, Ribeiro F, Martínez Quesada J, Segorbe Luís A. Allergy to red meat in adulthood: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:192-211.
14. Abreu C, Cunha L, Bartolomé B, Falcão H. Anaphylaxis after consumption of red meat in patient with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *EAACI Online Library* 2015; 104942.
15. Van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 2015;5:3-16.
16. Calamari A, Poppa M, Villalta D, Pravettoni V. Alpha-gal anaphylaxis: the first case report in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:161-2.
17. Steinke J, Platts-Mills T, Commins S. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:589-97
18. 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;14:38-44.
19. Commins S, James H, Stevens W, Shawna L, Pochan C, Land M, 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. e11.
20. Gonzalez-Quintela A, Laursen A, Vidal C, Skaaby T, Gude F, Linneberg A. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy and cat ownership. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1061-8.
21. Saleh H, Embry S, Nauli A, Atiyah S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy* 2012;10:5.
22. Kollmann D, Nagl B, Ebner C, Emminger W, Wöhrl S, Kitzmüller C, et al. The quantity and quality of  $\alpha$ -gal-specific antibodies differ in individuals with and without delayed red meat allergy. *Allergy* 2017;72:266-73.
23. Ferreira M, Neto L, Ribeiro R. Alergia a alfa-gal: Uma revisão sistemática. *Braz J Allergy Immunol* 2015;3:241-50.
24. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI. [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org).