



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

### **CONTATTO**

**annamaria.pan  
@gmail.com**

### **ANNAMARIA SAPUPPO**

**UNIVERSITA’ DEGLI STUDI DI CATANIA**

Da alcuni anni è noto che l’ingestione di carne rossa può essere associata ad una peculiare forma di allergia, dovuta ad una reazione del sistema immunitario nei confronti di uno zucchero denominato “galattosio-alpha 1,3 galattosio” o, più semplicemente, “alpha-Gal”, presente sulle proteine delle carne. La produzione di anticorpi di classe IgE contro alpha-Gal sarebbe secondaria alla puntura di una zecca, che può avvenire anche diverse settimane prima della manifestazione allergica vera e propria. Quest’ultima generalmente è “ritardata”, comparendo a distanza di qualche ora dal consumo della carne incriminata, più spesso sotto forma di orticaria-angioedema, sino all’anafilassi nei casi più gravi.

Alcuni aspetti di questa patologia, chiamata anche “sindrome alpha-Gal”, sono ancora oggi poco chiari e verranno qui approfonditi.

---

L’allergia alla carne rossa è una forma di allergia meno conosciuta, dovuta alla presenza di anticorpi di classe IgE specifici per l’oligosaccaride galattosio- $\alpha$ -1,3-galattosio (“ $\alpha$ -Gal”), che si può trovare legato a proteine contenute nelle cellule e nei tessuti dei mammiferi non-primati. Da questo zucchero deriva, pertanto, la denominazione di “sindrome alpha-Gal”, così



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

**definita per la comparsa di reazioni allergiche ritardate dopo l’esposizione a carne rossa (manzo, maiale, cavallo, cervo, agnello), ma anche ai suoi derivati, come insaccati, gelatina, latte e latticini, nonché a prodotti o farmaci preparati attraverso l’uso di cellule e tessuti di questi animali.**

**La prima descrizione di questa sindrome è abbastanza recente e risale al 2007, quando il gruppo di Platts-Mills descrisse la presenza in alcune zone degli Stati Uniti d’America l’allergia al cetuximab (1), un farmaco biologico usato per la cura di tumori del capo-collo e di alcune forme di tumori intestinali. La sua caratteristica principale è che poteva presentarsi già alla prima somministrazione del farmaco, ma non si capiva come mai fosse presente solo in determinate aree geografiche.**

**Nello stesso anno, un altro studio dimostrò che una parte del farmaco cetuximab era ricca di residui di alpha-Gal che sembrava venissero “attaccati” da anticorpi di classe IgE già “pre-esistenti” (2).**

**Nel 2009, lo stesso gruppo di Platts-Mills descrisse una particolare forma di “allergia ritardata alla carne rossa”, che compariva mediamente 3-5 ore dopo l’assunzione dell’alimento, anch’essa dovuta alla presenza di anticorpi IgE contro alpha-Gal (3).**

**Pertanto, queste due forme di allergia sembravano essere correlate tra loro, ma non si riusciva a chiarire bene il meccanismo che le determinava.**

**Nel 2011 si riuscì finalmente a dimostrare che la produzione di questi anticorpi IgE contro alpha-Gal era secondaria al morso dell’Ambyomma americanum, una zecca diffusa nelle aree statunitensi dove venivano**



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

segnalati i casi di allergia al cetuximab e di allergia ritardata alla carne rossa (4).

Successivamente la presenza di alpha-Gal fu dimostrata anche nella saliva dell’*Ixodes ricinus*, una zecca diffusa in Europa, confermando come la zecca durante il morso inocula nel sottocute alpha-Gal e ciò può indurre la produzione degli anticorpi IgE anti alpha-Gal (6).

Questa premessa storica ci permette di chiarire meglio alcuni aspetti di questa peculiare forma di allergia alimentare. Innanzitutto, alpha-Gal è uno zucchero sintetizzato dall’enzima galattosil-alpha- 1,3- galattosil sintetasi, presente nei mammiferi, ma non attivo nell’uomo e nelle scimmie del vecchio mondo per via di una mutazione genetica avvenuta milioni di anni fa. Ciò comporta che il nostro organismo non riconosca questo zucchero come “self”, cioè come proprio, per cui può produrre anticorpi contro di esso. Inoltre, spesso alpha-Gal viene ingerito tramite la carne rossa sotto forma di glicolipide, legato cioè a delle molecole di grasso, tali da rendere più “ritardato” il suo assorbimento. Questo spiegherebbe perché le reazioni allergiche si manifestano generalmente dopo 3-5 ore dall’assunzione della carne.

Altra caratteristica peculiare è che non sempre l’assunzione della carne rossa scatena la manifestazione allergica: ciò potrebbe dipendere dal fatto che non tutte le carni contengono le stesse quantità di alpha-Gal. Inoltre, altri fattori potrebbero influire in questo meccanismo, come l’effettiva quantità di carne assunta, il tipo di preparazione e la cottura, l’influenza dei processi digestivi sull’assorbimento di alpha-gal, ecc.



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

**Comunque, non solo la carne può causare l’allergia alpha-Gal-dipendente, ma anche latte e prodotti caseari, gelatine, salse, addensanti, prodotti dolciari (è stato riportato qualche caso legato all’assunzione di marshmallows) e qualsiasi alimento che contenga prodotti di origine animale.**

**La manifestazione clinica più frequente è l’orticaria, ma sono anche riportati angioedema, sindrome orale allergica, disturbi gastrointestinali sino allo shock anafilattico (6).**

**Tuttavia, sulla base di quanto visto finora, questa forma di allergia appare difficile da diagnosticare anche per un medico esperto ed è altamente probabile che molti casi non vengano ancora correttamente identificati. In ogni caso, l’allergia ad alpha-Gal andrebbe sospettata nei casi in cui non risulti evidente nella storia clinica la presenza di un allergene chiaramente associato ai sintomi allergici e in tutti quei soggetti che riferiscono pregressi morsi di zecca o provengono da zone in cui sono presenti zecche (7). Oltre alla storia clinica, vi sono alcuni test allergologici da poter eseguire: i comuni prick test per la carne rossa sono poco consigliati, in quanto spesso risultano falsamente negativi; una maggiore sensibilità si ottiene, invece, con la tecnica del prick by prick, in particolare se si usa come fonte allergenica il rene di maiale o bue o la gelatina di carne, che contengono una maggiore quantità di alpha-Gal (o il cetuximab, specie in caso di reazione al farmaco). Sono oggi disponibili anche il test ImmunoCAP, test immunologico che permette di dosare gli anticorpi IgE specifici contro**



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

**alpha-gal per i diversi tipi di carne, o i test di provocazione orale, da poter effettuare nei casi dubbi (8).**

**Da un punto di vista preventivo, i pazienti affetti da allergia ritardata alla carne rossa dovrebbero**

**evitare l’assunzione di carne rossa (bue, maiale, ovini, e altri mammiferi), mentre potranno**

**assumere pollo, tacchino e altri volatili e, ovviamente, il pesce. Particolare attenzione**

**dovrà essere posta anche verso prodotti che contengano interiora (rene, fegato, trippa, ecc.), per il loro maggiore contenuto in alpha-Gal, ma anche nei confronti del latte e dei suoi derivati.**

**Tuttavia, a differenza delle altre forme di allergia, piccole quantità di carne, latte e latticini sono spesso tollerate dalla maggior parte dei pazienti, per cui non è necessario escluderli del tutto dalla dieta, a meno della presenza di manifestazioni gastrointestinali ricorrenti dopo il pasto. Come già detto prima, attenzione va posta anche all’assunzione di gelatine, ad esempio quelle contenute anche in alcuni tipi di vaccini, capsule e compresse, e caramelle gommose come i marshmallows, che potenzialmente possono contenere al loro interno ingredienti di origine animale.**

**In sintesi, ci sono ancora parecchi punti poco chiari relativi all’allergia da alpha-gal, ma è bene conoscerla e cercare di diagnosticarla precocemente.**



## **QUELLA FETTA DI CARNE ROSSA “DI TROPPO”: L’ALLERGIA AD ALFA-GAL**

### **BIBLIOGRAFIA**

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Villalta D, Cecchi L, Farsi A, et al. Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose syndrome: an Italian survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;49(6):263-269. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.35.
7. 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 Sep-Oct;7(7):2348-2358.e4.
8. Saretta F, Giovannini M, Mori F, et al. Alpha-Gal Syndrome in Children: Peculiarities of a "Tick-Borne" Allergic Disease. *Front Pediatr*. 2021 Dec 23;9:801753. doi: 10.3389/fped.2021.801753. PMID: 35004549; PMCID: PMC8732990.