Reakcje alergiczne na produkty medyczne u pacjentów z zespołem alfa-gal

Allergic reactions to medical products in patients with alpha-gal syndrome

JULIA SZYMONIK*, SEBASTIAN SZOPA*

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego, Wrocław
* Autor korespondencyjny

Streszczenie

Alergie i choroby przenoszone przez kleszcze wydają się być dobrze zbadanymi dziedzinami medycyny, jednak świadomość na temat alergii wywoływanej przez te pasożyty pozostaje ograniczona. Zespół alfa-gal (AGS), będący następstwem ukąszenia przez kleszcza, powoduje reakcje alergiczne po spożyciu czerwonego mięsa i innych produktów pochodzenia zwierzęcego, zawierających oligosacharyd galaktozo-alfa-1,3-galaktozę (alfa-gal). AGS jest wyjątkowy, ponieważ obejmuje reakcję alergiczną i produkcję immunoglobuliny E (IgE) przeciwko cząsteczce węglowodanów, a nie białka. Objawy AGS mogą wahać się od łagodnych reakcji skórnych przez opóźnione reakcje alergiczne, aż do anafilaksji, często występującej kilka godzin po spożyciu czerwonego mięsa lub innych produktów zawierających alfa-gal. Warto podkreślić, że ten oligosacharyd znajduje się także w produktach medycznych wytwarzanych z użyciem surowców pochodzących od bydła, kóz, baranów czy świń. Żelatyna, będąca składnikiem kapsułek i środków hemostatycznych, biologiczne zastawki serca, a także cetuksymab - chimerowe przeciwciało monoklonalne wykorzystywane w leczeniu nowotworów - mogą stanowić czynniki odpowiedzialne za wywoływanie reakcji anafilaktycznych u osób z alergią na alfa-gal. W niniejszej pracy dokonujemy przeglądu literatury naukowej pod kątem niepożądanych reakcji na produkty medyczne u pacjentów z AGS.

Słowa kluczowe: zespół alfa-gal; anafilaksja; żelatyna; cetuksymab; heparyna; wymiana zastawki serca; enzymy trzustkowe świń.

Summary

Allergies and tick-borne diseases appear to be well-researched areas of medicine, yet awareness regarding allergies induced by these parasites remains limited. Alpha-gal syndrome (AGS), resulting from tick bites, triggers allergic reactions after consuming red meat and other animal-derived products containing the oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal). AGS is unique in that it involves an allergic reaction and the production of immunoglobulin E (IgE) antibodies against carbohydrate molecules, rather than proteins. Symptoms of AGS can range from mild skin reactions or delayed allergic reactions to severe anaphylaxis, often occurring several hours after consuming red meat or other products containing alpha-gal. It is worth noting that this oligosaccharide is also found in medical products manufactured using raw materials from cattle, goats, sheep, or pigs. Gelatin, found in capsules and hemostatic agents, biological heart valves, as well as cetuximab - a chimeric monoclonal antibody used in cancer treatment - may be responsible for triggering anaphylactic reactions in individuals with alpha-gal allergy. In this paper, we conduct a review of scientific literature on adverse reactions to medical products in patients with AGS.

Key words: alpha-gal syndrome; anaphylaxis; gelatin; cetuximab; heparin; heart valve replacement; porcine pancreatic enzymes

© Alergia Astma Immunologia 2024, 29(1) 32-38

www.alergia-astma-immunologia.pl

OPEN ACCESS

CC BY NC

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Julia Szymonik
e-mail: julia_szymonik@op.pl

lek. Sebastian Szopa
e-mail: spartrakus.szopa@interia.pl

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego, Wrocław

Wstęp

Choroby zakaźne stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego, zarówno na poziomie lokalnym, jak i globalnym [1]. Mogą być przenoszone przez różne czynniki, w tym przez roztocza, takie jak kleszcze [2]. Zdaniem Lucy Gilbert aktualnie kleszcze przenoszą więcej patogenów zoonotycznych, niż jakikolwiek inny rodzaj wektora [3]. Ich obecność w środowiskach naturalnych, w tym w lasach, na łąkach i obszarach wiejskich, stanowi ryzyko zakażenia dla osób narażonych na ugryzienia kleszczy [4, 5]. Ponadto, ze względu na zmiany klimatyczne i wzrastającą urbanizację, kleszcze coraz częściej pojawiają się w różnych regionach na całym świecie, co zwiększa ryzyko wystąpienia chorób z nimi związanych [6, 7]. W społeczeństwie istnieje znaczna świadomość dotycząca chorób odkleszczowych, takich jak borelioza czy kleszczowe zapalenie mózgu. Natomiast wiedza na temat zespołu alfa-gal (AGS), nawet wśród pracowników sektora medycznego, jest stosunkowo mało rozpowszechniona [8].

Artykuły stanowiące podstawę naszej pracy poglądowej zostały wyodrębnione poprzez przegląd literatury naukowej przy użyciu haseł: "alpha-gal syndrome", "α-Gal syndrome", "allergy to red meat", “alpha-gal”, “AGS” w połączeniu ze słowami “gelatin”, “cetuximab”, “heparin” oraz wyrażeniami “heart valve replacement” i “porcine pancreatic enzymes” w bazach piśmiennictwa na platformach PubMed oraz Google Scholar. Przy wyborze bibliografii kierowaliśmy się oryginalnością, wartością merytoryczną, etyką badań przeprowadzonych z udziałem ludzi oraz datą publikacji manuskryptów.

Specyficzna alergia – zespół alfa-gal

Zespół alfa-gal jest schorzeniem charakteryzującym się występowaniem reakcji alergicznych po spożyciu czerwonego mięsa i innych produktów pochodzących od ssaków. Wywoływany jest przez ugryzienia kleszczy Lone Star (*Amblyomma americanum*), *Ixodes ricinus, Ixodes holocyclus, Amblyomma sculptum* i *Haemaphilis longicornis* [9, 10]. Jeśli specyficzny gatunkowo kleszcz żeruje na ssaku, wówczas cząsteczki oligosacharydu galaktozo-alfa-1,3-galaktozy (alfa-gal) pozostają w przewodzie pokarmowym i ślinie pasożyta, który jest zdolny do wstrzyknięcia alfa-galu człowiekowi, wywołując odpowiedź immunologiczną z udziałem przeciwciał IgE [11]. Jako pierwsi zespół alfa-gal opisali Commins i wsp. w 2009 roku. Przedstawili oni grupę 24 pacjentów, u których po spożyciu wołowiny, wieprzowiny lub jagnięciny wystąpiła anafilaksja bądź pokrzywka. U wszystkich badanych osób stwierdzono obecność charakterystycznych immunoglobulin klasy IgE skierowanych przeciwko alfa-gal [12].

Alfa-gal występuje w komórkach większości ssaków, włączając w to świnie, krowy, kozy i barany [13]. Z tego powodu AGS określany jest również jako alergia na mięso ssaków (MMA). Osoby dotknięte tym zespołem mogą doświadczać objawów alergicznych po spożyciu mięsa lub innych produktów pochodzących od tych zwierząt, m.in. mleka i jego przetworów. Symptomy często charakteryzują się opóźnionym początkiem występowania. Zazwyczaj pojawiają się ponad 2 godziny po spożyciu posiłku, w przeciwieństwie do natychmiastowej reakcji nadwrażliwości, charakterystycznej dla konwencjonalnych alergii pokarmowych [14].

Objawy związane z zespołem Alfa-gal mają różny stopień nasilenia: od łagodnych po ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu (anafilaksja). U pacjentów mogą wystąpić zaburzenia układu trawiennego (nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka), pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, opuchlizna warg, języka, gardła lub powiek [15-18]. Objawy związane z AGS, takie jak biegunka, nudności i wymioty, mogą łudząco przypominać zatrucie pokarmowe, co według Mabelane T i Ogunbanjo GA czasem prowadzi do diagnozowania tego zespołu z opóźnieniem [19].

Reakcje alergiczne na produkty medyczne u pacjentów z zespołem alfa-gal

Alfa-gal występuje także w preparatach leczniczych zawierających żelatynę, stearynian, glicerynę, kwas stearynowy czy kwas mlekowy. Ten oligosacharyd obecny jest również w produktach medycznych takich jak katgut, szwy, chirurgiczne proszki hemostatyczne, xenografty i biologiczne siatki, wytwarzanych z użyciem surowców pochodzących od bydła, kóz, baranów lub świń [20].

Zespół alfa-gal, a wyroby medyczne zawierające żelatynę

Żelatyna jest składnikiem stabilizującym niektórych szczepionek oraz większości wyrobów medycznych w postaci kapsułek, które stanowią drugą po tabletkach najpowszechniej stosowaną postać leku [21, 22]. Vidal C i wsp. opisali przypadek pacjentki z alergią na alfa-gal, która doświadczyła reakcji systemowej po zastosowaniu dopochwowej kapsułki z fentikonazolem. 65-letnia kobieta, w przeciągu poprzedzających 2 lat przebyła 6 epizodów anafilaksji po spożyciu wołowiny i wieprzowiny. Punktowe testy skórne potwierdziły alergię na wołowinę i wieprzowinę (Bial-Arístegui) oraz cetuksymab 5 mg/ml (Erbitux; Merck SL). Dieta eliminacyjna skutecznie zapobiegała występowaniu objawów u pacjentki, do momentu, w którym zostało zdiagnozowane u niej zapalenie pochwy. 15 minut po zastosowaniu kapsułki dopochwowej (Lomexin 600, Casen Recordati) kobieta doświadczyła silnej reakcji alergicznej, z uogólnionym rumieniem i intensywnym świądem, po których szybko pojawiła się pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy powiek i warg, ucisk w klatce piersiowej oraz duszność. Pacjentkę przetransportowano na szpitalny oddział ratunkowy, gdzie wdrożono odpowiednie leczenie. W charakterystyce produktu leczniczego Lomexin 600, którego użyła kobieta, zaznaczono, że kolagen wykorzystany w osłonce żelatynowej kapsułki pochodzi od świń, co sugeruje udział alfa-gal w wystąpieniu reakcji alergicznej. Zazwyczaj osoby z AGS doświadczają objawów po kilku godzinach od spożycia mięsa lub innych pokarmów zawierających ten oligosacharyd. Opóźnienie reakcji może być spowodowane czasem, jaki potrzebuje ta cząsteczka na dotarcie do krwiobiegu, co może tłumaczyć szybkość reakcji na cetuksymab po jego dożylnym podaniu. U wspomnianej pacjentki objawy wystąpiły jednak wkrótce po wprowadzeniu kapsułki do pochwy, która jest obszarem silnie unaczynionym, stąd natychmiastowość reakcji [23, 24]. Aby ustrzec pacjentów przed ewentualnym ryzykiem lekarze powinni mieć świadomość, że preparaty medyczne mogą w swoim składzie zawierać substancje pochodzenia zwierzęcego, będące potencjalnym źródłem alfa-gal.

W celu zbadania częstości występowania reakcji nadwrażliwości na szczepionki zawierające żelatynę w latach 2000–2020 S Zafar z zespołem przeprowadzili

analizę danych zgromadzonych w bazie VAERS, z uwzględnieniem geograficznego rozmieszczenia przypadków. Badanie miało na celu ustalenie, czy istnieje związek między lokalizacją geograficzną, a częstością reakcji alergicznych na te szczepionki. Ponadto, badacze rozważali hipotezę, że w regionach endemicznych dla kleszcza Lone Star może występować większa liczba pacjentów uczulonych na alfa-gal, co mogłoby wpłynąć na wyniki analizy. Odnotowano 90 reakcji alergicznych na szczepionkę MMR, przy czym 49 pochodziło z rejonów endemicznych dla kleszcza Lone Star. Wystąpiły 44 reakcje na szczepionkę Varivax oraz 34 reakcje na szczepionkę Zostavax, z czego odpowiednio 36 i 17 odnotowano w stanach endemiicznych dla tego pasożyta. Jednakże żadna z reakcji poszczepiennych w stanach endemicznych nie była istotna statystycznie. W konsekwencji pomimo założenia, że w tych rejonach może być więcej osób uczulonych na alfa-gal, szczepionki zawierające żelatynę nie wykazały zwiększonego ryzyka reakcji alergicznych u takich pacjentów. Może to jednak wynikać ze śladowych ilości żelatyny zawartej w tych szczepionkach, co warunkuje konieczność dalszych badań [25]. W badaniu przeprowadzonym przez Schmidle P i wsp. oceniano reakcję bazofilów na szczepionki zawierające żelatynę. Substancjami badanymi były atenuowana szczepionka przeciwko ospie wietrznej (V), atenuowana szczepionka przeciwko półpaścowi (VZ) oraz żywa szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) zawierająca żelatynę. Testy aktywacji bazofilów przeprowadzono u pacjentów ze stwierdzonym AGS, z wysoce prawdopodobnym AGS oraz u grupy kontrolnej, składającej się ze zdrowych osób, z wywiadem nieobciążonym alergią. Wyniki wykazały silną aktywację bazofilów po podaniu szczepionek zawierających żelatynę zarówno u pacjentów z rozpoznanym zespołem alfa-gal, jak i u osób z wysokim prawdopodobieństwem alergii na ten oligosacharyd. Szczepionka MMR bez żelatyny nie wywołała aktywacji granulocytów zasadochłonnych u żadnej z osób należących do tych grup. Osoby z grupy kontrolnej nie wykazywały aktywacji bazofilów niezależnie od tego, czy otrzymywały szczepionki zawierające żelatynę, czy pozbawione jej. Szczepionki w których skład wchodzi żelatyna powinny być podawane z ostrożnością lub unikane u pacjentów z AGS, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, w których udział biorą bazofile. Ponadto test aktywacji bazofilów może okazać się użytecznym narzędziem diagnostycznym w monitorowaniu reakcji uczuleniowych na szczepionki [26].

Środki hemostatyczne, takie jak Gelfoam, FloSeal i SurgiFlo, rutynowo stosowane w chirurgii naczyniowej celem zmniejszenia ryzyka krwawienia okołooperacyjnego, są macierzami na bazie żelatyny świńskiej lub bydlęcej [27]. Lied GA i wsp. opisali przypadek 71-letniego mężczyzny, u którego wystąpiła śródoperacyjna anafilaksja z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w reakcji na żelatynę wieprzową zawartą w miejscowym środku hemostatycznym (SurgiFlo). W trakcie badania alergologicznego przeprowadzonego po epizodzie anafilaksji pacjent zgłaszał alergię na czerwone mięso oraz ukąszenia kleszczy w przeszłości. Ponadto u mężczyzny występował wysoki poziom swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alfa-gal [28].

Należy zachować szczególną ostrożność przed podaniem środków hemostatycznych zawierających żelatynę pochodzenia bydlęcego lub wieprzowego podczas zabiegu chirurgicznego pacjentom z zespołem alfa-gal lub alergią na żelatynę.

Zespół alfa-gal, a chemioterapia z wykorzystaniem cetuksymabu

Cetuksymab to chimerowe przeciwciało monoklonalne IgG1, skierowane swoiście przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Jest szeroko stosowane w leczeniu płaskonabłonkowego raka w obrębie głowy i szyi, a także nieresekcyjnego, postępującego raka jelita grubego wykazującego ekspresję EGFR [29]. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w 2004 roku dotyczących wykorzystania cetuksymabu (Erbitux) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, stwierdzono, że znaczna liczba pacjentów (15%) doświadczyła natychmiastowych i często śmiertelnych reakcji anafilaktycznych po podaniu pierwszej dawki preparatu [30]. Badania wykazały, że główną przyczyną anafilaksji wywołanej tym preparatem są przeciwciała antyoligosacharydowe IgE specyficzne dla alfa-gal, obecnego na pochodzącej od myszy części Fab łańcucha ciężkiego cetuksymabu [31]. Wen S i wsp. w czasopiśmie Legal medicine opisali przypadek 50-letniego mężczyzny, który w tracie planowej chemioterapii z powodu przerzutowego raka okrężnicy, otrzymał cetuksymab i zmarł krótko po pierwszej dawce leku. Przeprowadzona sądowa sekcja zwłok potwierdziła obecność raka odbytnicy, przerzutów do wątroby oraz raka nerki. Wyniki badań krwi wykazały obecność przeciwciał IgE skierowanych przeciwko wołowinie i cetuksymabowi, jeszcze przed podaniem leku. Ponadto po wdrożeniu leczenia we krwi pacjenta odnotowano wyjątkowo wysoki poziom tryptazy, co wskazuje na rozwój ciężkiej reakcji anafilaktycznej. W konsekwencji, ustalono, że przyczyną zgonu była anafilaksja wywołana cetuksymabem u pacjenta ze współistniejący z nowotworem zespołem alfa-gal [32, 33]. W lipcu 2015 roku, na etykiecie japońskiego produktu leczniczego zawierającego cetuksymab, dodano ostrzeżenie na temat potencjalnych mechanizmów anafilaksji związanej z tym lekiem. Zgłoszono, że jednym z nich może być obecność przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alfa-gal, które są wykrywane u pacjentów z alergią na czerwone mięso oraz u osób, które w przeszłości zostały ukąszone przez kleszcze. Na podstawie doniesień, że w grupie pacjentów z alergią na wołowinę cetuksymab mógł wywołać anafilaksję, wyciągnięto wniosek, że historia alergii na ten produkt może być czynnikiem predykcyjnym ciężkiej reakcji na podanie cetuksymabu [29].

Stosowanie heparyny u pacjentów z zespołem alfa-gal

Heparyna, stosowana w leczeniu przeciwzakrzepowym, jest glikozaminoglikanem podawanym pozajelitowo. Zapobiega przejściu protrombiny w trombinę oraz dodatkowo działa hamująco na fibrynogen poprzez aktywację antytrombiny. W medycynie używa się heparyny pozyskiwanej z błony śluzowej jelit wieprzowych [34]. W badaniu przeprowadzonym przez Hawkins RB i wsp. przeanalizowano grupę 8 819 pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w latach 2007–2019 w centrum medycznym Uniwersytetu Wirginii. Analiza wykazała, że choć zespół alfa-gal jest rzadki w badanej populacji, ponieważ dotyczył jedynie 17 osób (0,19%), to istnieje znaczące ryzyko reakcji alergicznej na heparynę u tych pacjentów, szczególnie podczas pomostowania krążeniowo-

oddechowego, które wymaga dużych dawek niefrakcjonowanej heparyny. Wyższe przedoperacyjne miana IgE specyficznych dla AGS zwiększały ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej. Wyniki te sugerują, że konieczne jest wstępne badanie przesiewowe poziomu IgE na alfa-gal oraz rozważenie premedykacji z wykorzystaniem glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych, przed zastosowaniem wysokich dawek heparyny u pacjentów z podejrzeniem tego zespołu. Te ustalenia mają istotne znaczenie kliniczne dla bezpieczeństwa pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, szczególnie z uwzględnieniem ryzyka reakcji alergicznych na stosowaną farmakoterapię okołooperacyjną [35].

Wykorzystanie zastawek biologicznych u pacjentów z AGS

Mozzicato SM i wsp. opisali przypadki wszczepienia biologicznych zastawek serca u pacjentów z przeciwciałami IgE skierowanymi przeciwko alfa-gal, które rzucają nowe światło na bezpieczeństwo tego zabiegu w tej grupie pacjentów. W przypadku pierwszego pacjenta, 53-letniego mężczyzny z ostrym bakteryjnym zapaleniem wsierdzia, który miał historię trzyletnich reakcji skórnych po spożyciu wołowiny lub wieprzowiny, zaobserwowano wystąpienie rozległej pokrzywki na klatce piersiowej i kończynach dolnych w ciągu pierwszego dnia po operacji wymiany zastawki mitralnej na zastawkę świńską. Drugi pacjent to 73-letni mężczyzna z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i historią pięcioletnich reakcji opóźnionych (5-6 godzin) po spożyciu mięsa ssaków, który przeszedł wymianę zastawki aortalnej na bydlęcą. Pod koniec operacji u pacjenta zaobserwowano wystąpienie wysypki skórnej, hipoksemii i świstu oskrzelowego. Mężczyzna dobrze odpowiedział na podanie adrenaliny, deksametazonu, famotydyny i płynów, a jego stan ustabilizował się. Objawy alergiczne podczas rocznej obserwacji po operacji wystąpiły wyłącznie po spożyciu mięsa ssaków. Obaj pacjenci w wywiadzie uwzględniali obszerną historię ukąszeń przez kleszcze. W przypadku trzeciego pacjenta, 75-letniego mężczyzny z wywiadem obciążonym niedomykalnością zastawki aortalnej i tętniakiem wstępującym aorty, który doznał anafilaksji podczas wprowadzenia do znieczulenia przed operacją wymiany zastawki aortalnej, nie doszło do wystąpienia reakcji alergicznej po zabiegu wymiany zastawki na bydlęcą, mimo dodatkowej koincydencji z wcześniejszymi epizodami pokrzywki po zabiegach kardiologicznych [36].

Te przypadki podkreślają potrzebę świadomości i monitorowania pacjentów z IgE skierowanymi przeciwko alfa-gal w kontekście zabiegów chirurgicznych wymagających zastosowania produktów zwierzęcych, takich jak zastawki. Badacze, w tym Bloch O. i wsp., zauważyli istotną reakcję przeciwciał przeciwko alfa-gal w odpowiedzi na zastawki pochodzenia świńskiego i bydlęcego, które były poddane działaniu aldehydu glutarowego. Jednakże, nie stwierdzono podobnej reakcji w przypadku zastawek pozbawionych komórek, co sugeruje, że stosowanie aldehydu glutarowego nie wystarcza do całkowitego wyeliminowania immunologicznej odpowiedzi na epitop alfa-gal [37].

Wymagane są dalsze badania nad identyfikacją czynników ryzyka i strategiami postępowania w tej grupie pacjentów, aby zapewnić im bezpieczeństwo i skuteczność leczenia kardiochirurgicznego.

Zespół alfa-gal, a wieprzowe enzymy trzustkowe

W ramach badania naukowego przeprowadzonego przez Stone CA Jr. i wsp. dokonano oceny bezpieczeństwa stosowania enzymów trzustkowych pochodzenia wieprzowego u pacjentów z zespołem alfa-gal. Przeanalizowano przypadki dwóch pacjentek z potwierdzoną historią AGS, które miały wskazania do leczenia tymi enzymami. Pierwsza pacjentka, 41-letnia kobieta, po epizodzie pogryzień przez kleszcza w 2011 roku doświadczała nawracającego uczucia kołatania serca i nocnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Dodatkowo u kobiety w 2014 roku zostało zdiagnozowane przewlekłe zapalenie trzustki z podwyższonym poziomem lipazy w surowicy, nudnościami, wymiotami i przewlekłą biegunką. W konsekwencji pacjentka wymagała rozpoczęcia leczenia substytucyjnego pankrelipazą (Creon™), która jest kombinacją lipaz, proteaz i amylaz pochodzenia świńskiego. Od początku leczenia występowały u niej nudności, wymioty i sporadyczna pokrzywka, co poskutkowało przerwaniem terapii po 4 miesiącach. W 2016 roku kobieta została zbadana przez alergologa, ze względu na występowanie u niej opóźnionych objawów alergicznych po spożyciu mięsa ssaków. Konsultacja specjalistyczna doprowadziła do ustalenia rozpoznania AGS na podstawie badań serologicznych i obecności przeciwciał IgE przeciwko alfa-gal w surowicy (6,18 kU/l). Odstawienie mięsa ssaków spowodowało ustąpienie pokrzywki i złagodzenie objawów żołądkowo-jelitowych, jednak nadal utrzymywała się przewlekła biegunka, związana z zapaleniem trzustki. W związku z koniecznością ponownego wprowadzenia terapii enzymami trzustkowymi pochodzenia wieprzowego, pacjentka unikała mięsa ssaków, a poziom IgE swoistych wobec alfa-gal obniżył się do 1,24 kU/l. U kobiety przeprowadzono testy skórne, które wykazały reaktywność na trzy różne preparaty świńskich enzymów trzustkowych zawierających alfa-gal, w tym na preparaty Viokase™, Zenpep™ oraz Pertyze™, co sugerowało potencjalne ryzyko reakcji alergicznych. Natomiast test skórny z pankrelipazą (Creon™) 24K był negatywny. Pacjentce włączono 5 mg lewocetyryzyny dwa razy na dobę, co sprawiło, że kobieta dobrze tolerowała doustną prowokację kapsułkami żelowymi Creon™ 6K z lipazą wewnątrz kapsułki. Wówczas pojawiał się u niej jedynie świąd, bez towarzyszącej wysypki. W konsekwencji zdecydowano się na włączenie żelowych kapsułek Creon™ 36K z lipazą trzy razy dziennie podczas posiłków. Przez 6 miesięcy obserwacji pacjentka nie doświadczyła objawów alergicznych, ani zaostrzenia istniejących symptomów przewlekłego zapalenia trzustki.

Drugi przypadek dotyczy 58-letniej kobiety ze stwierdzonym w 2014 roku AGS i diagnozą raka trzustki postawioną w 2018 roku. Ze względu na zaburzenia oddechowe, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe pojawiające się 2-3 godziny po spożyciu wołowiny lub wieprzowiny, kobieta unikała wszelkiego rodzaju mięsa ssaków, nabiału i żelatyny. Podczas pierwszej konsultacji w 2018 r. ocena serologiczna wykazała poziom alfa-gal IgE w surowicy >100 kU/l. Dodatkowo pacjentka była konsultowana przez lekarzy przed planowaną pankreatektomią i splenektomią w kwietniu 2019 roku. Zabieg usunięcia trzustki warunkuje bowiem konieczność pooperacyjnej substytucji enzymów trzustkowych przy użyciu zamienników wieprzowych. Testy skórne dały pozytywny wynik w przypadku

zawartości kapsułki z pankrelipazą Creon™ 3K oraz Zenpep™, przy czym skórny test punktowy z żelatyną był negatywny. Te same testy skórne dały wynik negatywny w grupie kontrolnej zdrowych osób z alergią inną niż AGS. Następnie przeprowadzono u pacjentki doustną prowokację zawartością usuniętą z kapsułki żelowej pankrelipazy Creon™ 3K zmieszanej z wodą. Poziom alfa-gal IgE w surowicy w momencie prowokacji wynosił 93,9 kU/l. Dwa miesiące później, po skutecznej pankreatektomii połączonej ze splenektomią, po wznowieniu żywienia dojelitowego wraz z posiłkami rozpoczęto podawanie pacjentce zawartości jednej kapsułki pankrelipazy Creon™ 24K, pozbawionej osłonki żelowej. Podczas pobytu w szpitalu sukcesywnie zwiększano dawki podawanego enzymu. W momencie wypisu pacjentka dobrze tolerowała trzy kapsułki pankrelipazy Creon™ 24K, z zachowaną osłonką żelową, przyjmowane trzy razy dziennie z posiłkami i jedną kapsułkę wraz z przekąskami. Stan ten utrzymywał się podczas 8 miesięcznej obserwacji po operacji. Warto zaznaczyć, że podczas operacji unikano wszelkich środków hemostatycznych pochodzenia wieprzowego (Gelfoam, Surgifoam), ale jednocześnie w okresie przedoperacyjnym pacjentka tolerowała pozajelitowe podanie heparyny świńskiej przez wszczepiony centralny port żylny. Stosowany przez pacjentkę Creon™ i niezamierzone narażenie na leczenie heparyną świńską były jej jedynymi znanymi kontaktami z produktami pochodzącymi od ssaków w okresie przed i pooperacyjnym, przy czym oba leki były dobrze tolerowane [38].

W przedstawionych przypadkach obie kobiety dobrze tolerowały substytucję enzymami trzustkowymi świń, pomimo pozytywnych testów skórnych z użyciem pankrelipaz wieprzowych. Sugeruje to, że w przypadkach pacjentów z zespołem alfa-gal powinno się wykonać prowokację doustną w celu ustalenia tolerancji na te enzymy.

Ograniczenia wpływające na ostateczną interpretację badań

Liczebność grup badanych pacjentów

Opisywane w przytoczonych artykułach naukowych grupy pacjentów były stosunkowo niewielkie, co warunkuje konieczność przeprowadzenia dalszych, starannie zaprojektowanych, wieloobszarowych, randomizowanych badań klinicznych z długim okresem obserwacji i kontrolą placebo, aby jednoznacznie potwierdzić możliwość występowania reakcji alergicznych na wymienione produkty medyczne u pacjentów z AGS.

Podwyższone stężenie IgE dla alfa-gal, a brak objawów klinicznych

Podwyższone stężenie alfa-gal IgE nie jest równoznaczne z każdorazowym występowaniem objawów alergicznych po spożyciu produktów zawierających ten oligosacharyd. W analizie przeprowadzonej przez McGill SK i wsp., wśród 404 osób poddanych przesiewowej kolonoskopii, stwierdzono wysoką, osiągającą 31,4%, częstość występowania swoistych przeciwciał IgE dla alfa-gal. Jednakże, zaskakującym wnioskiem był brak istotnego związku między obecnością tych przeciwciał, a klinicznymi objawami alergii pokarmowej związanymi z AGS, takimi jak ból brzucha czy biegunka. Ponadto, analiza dietetyczna nie wykazała istotnych różnic w ilości spożywanego mięsa ssaków pomiędzy osobami z podwyższonym stężeniem alfa-gal IgE, a tymi, w których surowicy alfa-gal IgE <0,1 kU/l. Te wyniki sugerują, że sama alergia na alfa-gal, wyrażająca się poprzez obecność swoistych przeciwciał IgE, może być niewystarczającym predyktorem wystąpienia objawów związanych z AGS w populacji ogólnej. Konieczne są dalsze badania, aby zidentyfikować inne czynniki, które mogą mieć istotny wpływ na ekspresję fenotypową tej alergiii pokarmowej [39].

Inne potencjalne przyczyny anafilaksji

Warto zwrócić uwagę na fakt, że opisywane produkty medyczne nie wywołują reakcji alergicznych u wszystkich pacjentów z podwyższonym stężeniem IgE dla alfa-gal. Ponadto mogą one być przyczyną anafilaksji także u pacjentów, u których nie rozpoznano AGS, co czasem wiąże się z koniecznością wdrożenia działań prewencyjnych. Aby zapobiec wystąpieniu anafilaksji u pacjentki z mastocytozą układową, Wanamaker KM i wsp. zastosowali specjalną procedurę poprzedzającą operację wymiany zastawki aortalnej na bydlęcą Mitroflow. Przed zabiegiem kobieta otrzymywała 100 mg metyloprednizolonu dożylnie co osiem godzin oraz 50 mg difenhydraminy, 20 mg famotydyny i 125 mg metyloprednizolonu godzinę przed indukcją znieczulenia. W trakcie operacji zastosowano indukcję znieczulenia przy użyciu etomidatu i izofluranu, a znieczulenie ogólne podtrzymywano izofluranem inhalacyjnym i fentanylem. Decyzja o wyborze wziewnych anestetyków wynikała z ich właściwości minimalizujących ryzyko uwolnienia histaminy, co było istotne w prewencji anafilaksji. Operacja przebiegła pomyślnie, a pacjentka utrzymywała stabilność hemodynamiczną. [40]. Mając na uwadze powyższe informacje, jesteśmy przekonani o konieczności indywidualnej analizy każdego przypadku klinicznego oraz formułowania wniosków dotyczących potencjalnych przyczyn anafilaksji i szczegółowego mechanizmu jej wywołania z najwyższą ostrożnością. Nawet w sytuacjach, gdzie wydaje się, że przyczyny są oczywiste, należy podejść do problemu z rozwagą i uwzględnić wszystkie możliwe czynniki.

Podsumowanie

Klasyczne zalecenia dla pacjentów z zespołem alfa-gal obejmują unikanie konsumpcji czerwonego mięsa i produktów spożywczych pochodzących od ssaków. W kontekście przedstawionych przypadków medycznych uważamy, że warto rozszerzyć je również o przykładanie należytej wagi do identyfikowania potencjalnych źródeł alfa-gal poza żywnością. Zarówno lekarze, jak i pacjenci, u których stwierdzono lub podejrzewa się AGS powinni być świadomi, że surowce pochodzące od ssaków, służące do wytwarzania produktów medycznych mogą być potencjalnym czynnikiem wyzwalającym reakcję anafilaktyczną. Jednakże, aby w sposób niebudzący wątpliwości potwierdzić reakcje alergiczne na wybrane produkty medyczne u pacjentów z AGS, niezbędne są dalsze randomizowane badania kliniczne, kontrolowane placebo.

Bibliografia:

1. Pollard C. The emerging infectious diseases. Physician Assist. 1995 Dec;19(12):73, 77-8, 80-1. PMID: 10154006.
2. McArthur DB. Emerging Infectious Diseases. Nurs Clin North Am. 2019 Jun;54(2):297-311. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.006. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31027668; PMCID: PMC7096727
3. Gilbert L. The Impacts of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Disease Risk. Annu Rev Entomol. 2021 Jan 7;66:373-388. doi: 10.1146/annurev-ento-052720-094533. PMID: 33417823.
4. Cull B, Pietzsch ME, Gillingham EL, McGinley L, Medlock JM, Hansford KM. Seasonality and anatomical location of human tick bites in the United Kingdom. Zoonoses Public Health. 2020 Mar;67(2):112-121. doi: 10.1111/zph.12659. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705595.
5. Schielein L, Tizek L, Biedermann T, Zink A. Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany. BMC Public Health. 2022 Feb 4;22(1):234. doi: 10.1186/s12889-021-12456-3. PMID: 35120477; PMCID: PMC8817479.
6. Semenza JC, Suk JE. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. FEMS Microbiol Lett. 2018 Feb 1;365(2):fnx244. doi: 10.1093/femsle/fnx244. PMID: 29149298; PMCID: PMC5812531.
7. Gray JS, Ogden NH. Ticks, Human Babesiosis and Climate Change. Pathogens. 2021 Nov 4;10(11):1430. doi: 10.3390/pathogens10111430. PMID: 34832586; PMCID: PMC8625897.
8. Carpenter A, Drexler NA, McCormick DW, Thompson JM, Kersh G, Commins SP, Salzer JS. Health Care Provider Knowledge Regarding Alpha-gal Syndrome - United States, March-May 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Jul 28;72(30):809-814. doi: 10.15585/mmwr.mm7230a1. PMID: 37498792; PMCID: PMC10390085.
9. Diaz JH. Red Meat Allergies after Lone Star Tick (Amblyomma americanum) Bites. South Med J. 2020 Jun;113(6):267-274. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001102. PMID: 32483635.
10. Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, Mateos-Hernández L, Duscher GG, Sinha DK, Hemmer W, Swoboda I, Estrada-Peña A, de la Fuente J. Environmental and Molecular Drivers of the α-Gal Syndrome. Front Immunol. 2019 May 31;10:1210. doi: 10.3389/fimmu.2019.01210. PMID: 31214181; PMCID: PMC6554561.
11. Hamsten C, Starkhammer M, Tran TA, et al. (2013) Identification of galactose-α-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricisnus: Possible relationship with red meat allergy. Allergy 68: 549-552.
12. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TA. 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 Feb;123(2):426-33. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.052. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19070355; PMCID: PMC3324851.
13. Mollah F, Zacharek MA, Benjamin MR. What Is Alpha-Gal Syndrome? JAMA. 2024 Jan 2;331(1):86. doi: 10.1001/jama.2023.23097. PMID: 38064235
14. Chakrapani N, Fischer J, Swiontek K, Codreanu-Morel F, Hannachi F, Morisset M, Mugemana C, Bulaev D, Blank S, Bindslev-Jensen C, Biedermann T, Ollert M, Hilger C. α-Gal present on both glycolipids and glycoproteins contributes to immune response in meat-allergic patients. J Allergy Clin Immunol. 2022 Aug;150(2):396-405.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.030. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35459547.
15. Edlow JA. Alpha-Gal Syndrome: A Novel and Increasingly Common Cause of Anaphylaxis. Ann Emerg Med. 2023 Oct 11:S0196-0644(23)01187-3. doi: 10.1016/j.annemergmed.2023.08.491. Epub ahead of print. PMID: 37831041.
16. Avila SA, Wojno T. Alpha-Gal Syndrome: A New Etiology for Periorbital Edema. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2022 Jul-Aug 01;38(4):e99-e100. doi: 10.1097/IOP.0000000000002135. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170570.
17. Lis K, Ukleja-Sokołowska N, Karwowska K, Wernik J, Pawłowska M, Bartuzi Z. Clinical Use of the ImmunoCAP Inhibition Test in the Diagnosis of Meat Allergy Caused by a Tick Bite in an Adult Male with No Previous Atopic History. Life (Basel). 2023 Mar 5;13(3):699. doi: 10.3390/life13030699. PMID: 36983854; PMCID: PMC10056941.
18. Boyce RM, Schulz A, Mansour O, Giandomenico D, Farel CE, Commins SP. Alpha-Gal Syndrome in the Infectious Diseases Clinic: A Series of 5 Cases in Central North Carolina. Open Forum Infect Dis. 2022 Dec 12;9(12):ofac663. doi: 10.1093/ofid/ofac663. PMID: 36582771; PMCID: PMC9795474.
19. Mabelane T, Ogunbanjo GA. Ingestion of mammalian meat and alpha-gal allergy: Clinical relevance in primary care. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2019 Apr 29;11(1):e1-e5. doi: 10.4102/phcfm.v11i1.1901. PMID: 31038347; PMCID: PMC6494999.
20. Raji K, Baucom M. Alpha-Gal (Mammalian Meat) Allergy: Implications for Dermatologic Surgeons. Dermatol Surg. 2022 Apr 1;48(4):466-468. doi: 10.1097/DSS.0000000000003311. PMID: 35143443.
21. Naharros-Molinero A, Caballo-González MÁ, de la Mata FJ, García-Gallego S. Shell Formulation in Soft Gelatin Capsules: Design and Characterization. Adv Healthc Mater. 2024 Jan;13(1):e2302250. doi: 10.1002/adhm.202302250. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37775861.
22. Jiang Y, Yuan lH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Oct;123(4):366-374. doi: 10.1016/j.anai.2019.07.017. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31351979.
23. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, González-Vidal T. Vaginal Capsules: An Unsuspected Probable Source of Exposure to α-Gal. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(6):388-389. doi: 10.18176/jiaci.0105. PMID: 27996951.
24. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:589-96.
25. S Zafar, Wolff A, Schutzer S, McGintee E, Torre A. Are gelatin-containing vaccines safe to give in alpha-gal sensitized patients? The Journal of Allergy and Clinical Immunology FEBRUARY 2022; VOLUME 149, ISSUE 2, SUPPLEMENT , AB99, DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.348
26. Schmidle P, Mehlich J, Brockow K, Darsow U, Biedermann T, Eberlein B. Gelatin-Containing Vaccines for Varicella, Zoster, Measles, Mumps, and Rubella Induce Basophil Activation in Patients with Alpha-Gal Syndrome. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(8):716-722. doi: 10.1159/000514263. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33735861.
27. Allotey JK, King AH, Kumins NH, Wong VL, Harth KC, Cho JS, Kashyap VS. Systematic review of hemostatic agents used in vascular surgery. J Vasc Surg. 2021 Jun;73(6):2189-2197. doi: 10.1016/j.jvs.2020.10.081. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253866.

28. Lied GA, Lund KB, Storaas T. Intraoperative anaphylaxis to gelatin-based hemostatic agents: a case report. J Asthma Allergy. 2019 Jun 18;12:163-167. doi: 10.2147/JAA.S202784. PMID: 31354307; PMCID: PMC6590631.
29. Chinuki Y, Morita E. Alpha-Gal-containing biologics and anaphylaxis. Allergol Int. 2019 Jul;68(3):296-300. doi: 10.1016/j.alit.2019.04.001. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31053502.
30. Nourian MM, Stone CA Jr, Siegrist KK, Riess ML. Perioperative implications of patients with alpha gal allergies. J Clin Anesth. 2023 Jun;86:111056. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111056. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36682226.
31. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, Commins SP. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. Immunol Allergy Clin North Am. 2015 May;35(2):247-60. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.009. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25841549; PMCID: PMC4617526.
32. Wen S, Unuma K, Chinuki Y, Hikino H, Uemura K. Fatal anaphylaxis due to alpha-gal syndrome after initial cetuximab administration: The first forensic case report. Leg Med (Tokyo). 2021 Jul;51:101878. doi: 10.1016/j.legalmed.2021.101878. Epub 2021 Apr 7. Erratum in: Leg Med (Tokyo). 2021 Sep;52:101936. PMID: 33892262.
33. Passia E, Jandus P. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis: a Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Jun;58(3):366-376. doi: 10.1007/s12016-020-08777-7. PMID: 32034676.
34. Karimi Abdolmaleki M, Ganta D, Shafiee A, Velazquez CA, Khambhati DP. Efficient Heparin Recovery from Porcine Intestinal Mucosa Using Zeolite Imidazolate Framework-8. Molecules. 2022 Mar 3;27(5):1670. doi: 10.3390/molecules27051670. PMID: 35268771; PMCID: PMC8911909.
35. Hawkins RB, Wilson JM, Mehaffey JH, Platts-Mills TAE, Ailawadi G. Safety of Intravenous Heparin for Cardiac Surgery in Patients With Alpha-Gal Syndrome. Ann Thorac Surg. 2021 Jun;111(6):1991-1997. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.050. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031779; PMCID: PMC8019687.
36. Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, Platts-Mills TAE, Commins SP. 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 Sep-Oct;2(5):637-638. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.016. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25213067; PMCID: PMC4163007.
37. Bloch O, Golde P, Dohmen PM, Posner S, Konertz W, Erdbrügger W. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. Tissue Eng Part A. 2011 Oct;17(19-20):2399-405. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0046. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21557643.
38. Stone CA Jr, Choudhary S, Patterson MF, Rukasin CRF, Coleman DT, Phillips EJ, Commins SP. Tolerance of porcine pancreatic enzymes despite positive skin testing in alpha-gal allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 May;8(5):1728-1732.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.004. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31846796; PMCID: PMC7217730.
39. McGill SK, Commins SP, Peery AF, Galanko J, Keku TO, Shaheen NJ, Anderson C, Sandler RS. Alpha-Gal Sensitization in a US Screening Population Is Not Associated With a Decreased Meat Intake or Gastrointestinal Symptoms. Am J Gastroenterol. 2023 Jul 1;118(7):1276-1281. doi: 10.14309/ajg.0000000000002219. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36799898; PMCID: PMC10313791
40. Wanamaker KM, Magovern GJ Jr, Moraca RJ. Aortic valve replacement in patients with systemic mastocytosis. J Card Surg. 2012 Mar;27(2):189-91. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01404.x. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22276946