

Alfa-gal-vastased IgE-tüüpi antikehad ja lihaallergia

Maire Link¹, Raivo Uibo²

Alfa-gal-sündroom on uus ning vähetuntud allergiahaigus, millel on seni teadaolevate IgE vahendatud reaktsioonidega mitmeid olulisi erinevusi. Tegemist on oligosahhariidivastase IgE vahendatud allergiaga, mis annab raskeid allergilisi reaktsioone, sageli ka anafülaksiat. Teine omapära on toidu (imetajate liha, siseelundid, želatiiniga valmistatud toidud) suukaudse manustamise ning anafülaktilise reaktsiooni tekkimise vaheline ajaline viivitus – keskmiselt 3–6 tundi. Samas puudub ajaline viivitus allergeeni parenteraalse ja paikse manustamise korral. Lisaks eelnevale on alfa-gal-vastane sensibiliseerumine seotud puugihammustusega – mehhanism, mida seni ühegi teise allergeeni puhul kirjeldatud ei ole.

On üldtuntud fakt, et allergia sageneb. Seoses sellega pööratakse järjest rohkem tähelepanu ka allergeenidele, millel on senini olnud suhteliselt teisejärguline tähendus. Nii on kuni viimase kümnendini imetajate liha vastaste allergiajuhtude diagnostikat ja ravi käsitletud harva. Praeguseks on aga kirjeldatud kolme erinevat lihaallergia sündroomi. Lapsepõlves kujuneva immunoglobuliin E (IgE) vahendatud kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooniga liha vastu kaasneb sageli eelnev lehmapiimavastane sensibiliseerumine. Kassi-sealiha sündroomi korral tingib sisse hingatud või naha kaudu organismi sattunud kassi-albumiinivastane sensibiliseerumine kiiret tüüpi allergilise reaktsiooni tekke sealiha söömise järel. Kolmas imetajate liha vastane allergia vorm (alfa-gal-sündroom) on seotud galaktoos-alfa-1,3-galaktoosi (nn alfa-gal) vastaste IgE-tüüpi antikehadega, millel on allpool peatunud ka põhjalikumalt (1).

Polüsahhariididevastast sensibiliseerumist on traditsiooniliselt seostatud ristreaageerivate süsivesikdeterminantidega (CCD, ingl *cross-reactive carbohydrate determinant*), mida leidub putukamürgis, toidus, parasitides ning mille vastast IgE-d on tavapäraselt peetud pigem vähese afiinsusega, rohkelt ristreaktsioone andvaks ning üldjuhul minimaalsel määral või üldse mitte kliinilisi sümptomeid põhjustavaks antikehaks. Ka alfa-gal on oligosahhariid (disahhariid, vt joonis 1), kuid erinevalt ristreaageerivatest süsivesinikdeterminantidest põhjustab ta raskekujulisi allergilisi reaktsioone (2, 3).

Alfa-gal-i epitoop (alfa-1,3-galaktoos) kuulub imetajate glükoproteiinide ning glükolipiidide koostisse. Alfa-gal-i sünteesiva ensüümi alfa-1,3-galaktoosültransferaasi muteerumise tõttu ei esine alfa-gal-i epitoopi inimestel, inimahvidel ega pärdikutel (4). Lisaks imetajate rakkudele leidub alfa-gal-i epitoopi ka enterobakterite (nt *E. coli*, *Klebsiella sp.*) rakuseinas. On oletatud, et inimese seerumis suurel hulgal leiduvad alfa-gal-i IgG-tüüpi loomulikud antikehad on tekkinud vastusena seedetraktis leiduvatele enterobakteritele (5). Siinjuures on huvitav märkida, et loomulikke alfa-gal-i IgG antikehi, mis esinevad inimestel ja kitsaninalistel ahvidel, peetakse ksenotransplantatsiooni (loomadelt pärit elundite siirdamine inimesele) üheks suuremaks takistuseks, kuna need põhjustavad üliägeda äratõukereaktsiooni (4).

ALFA-GAL-SÜNDROOMI AVASTAMINE JA SEOS PUUKIDEGA

Alfa-gal-vastast IgE vahendatud allergiat kirjeldati esimest korda seoses onkoloogias kasutatava monokloonse epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) vastase antikeha tsetuksimabi kliinilistes katsetustes esinenud ülitundlikkusreaktsioonidega. Täheledatai, et ülitundlikkusreaktsioone esineb oluliselt sagedamini kindlates piirkondades (USA kaguosariikides) (6, 7). Ülitundlikkusreaktsioonid ravimile tekkisid juba esimese infusiooni ajal. Nende patsientide seerumeid uurides leiti, et

Eesti Arst 2018; 97(2):81–88

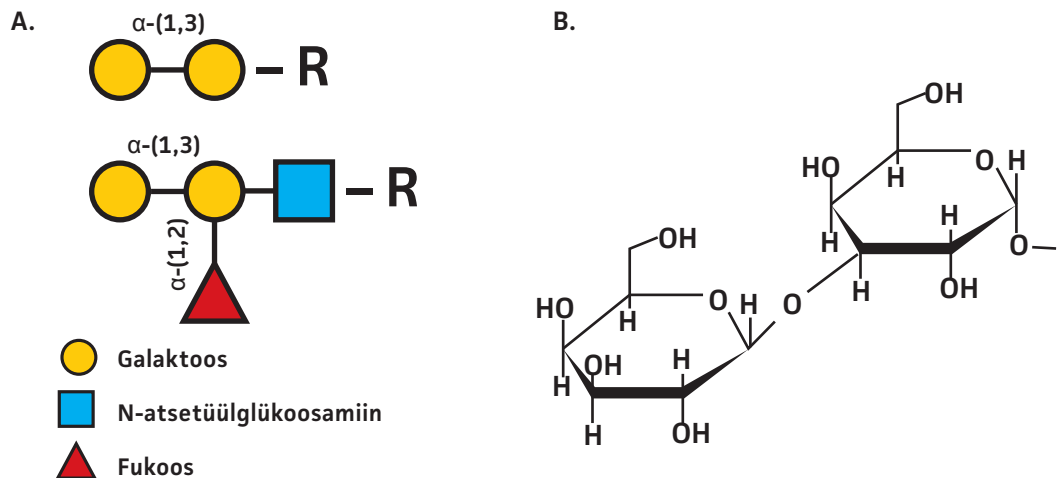
Saabunud toimetusse: 20.09.2017
Avaldamiseks vastu võetud: 01.12.2017
Avaldatud internetis: 28.02.2018

¹ Tartu Ülikooli allergoloogia-immunoloogia resident,

² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakond

Kirjavahetajaautor: Maire Link
maire.link@ut.ee

Võtmesõnad: lihaallergia, galaktoos-alfa-1,3-galaktoos, alfa-gal-sündroom, tsetuksimab, hiline anafülaksia



Joonis 1. A. Alfa-gal-i epitoobi skemaatiline kujutus (üleväl) ning inimese veregrupi B-antigeeni skemaatiline kujutus (all). B. Alfa-gal-i epitoop. Homanni jt joonis (modifitseeritud) (2).

neil esinesid tsetuksimabiga reageerivad IgE-tüüpi antikehad juba enne ravi (8, 9). Epitoobina, millega tsetuksimabivastased antikehad reageerisid, tuvastati alfa-gal-i epitoop (8). Tsetuksimab on kimäärne antikeha, mida toodetakse imetaja rakuliinis (10) ja selle Fab-fragment sisaldab alfa-gal-i epitoope (11). Juba esimestes tsetuksimabiga seotud töodes on viited alfa-gal-i IgE-ga patsientidele, kellel oli esinenud 1–3tunnise viivitusega allergilisi reaktsioone sea- või veiseliha söömise järel (8).

Seos alfa-gal-i antikehade ning imetajate liha vastase allergia vahel leidis kinnitust hilisemates uuringutes (12, 13).

Praeguseks on alfa-gal-sündroomiga patsiente kirjeldatud üle kogu maailma, samuti on teada tõenäoline sensibiliseerumise viis (14).

Esimene vihje alfa-gal-sündroomi ja puugihammustuste seose kohta tuli sündroomi esinemispiirkondade ning puukide levikuareaali geograafilisest kattuvusest. Ameerikas on leitud seos *Amblyomma americanum*'i (6), Euroopas *Ixodes ricinus*'e (15), Austraalias *Ixodes holocyclus*'e (5, 14) ning Jaapanis *Haemophysalis longicornis*'ega (16). Mitmetes uuringutes on näidatud alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade esinemise anamnestilist seost eelneva puugihammustusega (5, 6, 17, 18).

Hiljutises uuringus Lõuna-Saksamaa metsatöölised hulgas näidati, et looduses töötavatel inimestel (jahimehed, raietöölised, metsavahid) on võrreldes üldrahvastikuga oluliselt suurem risk alfa-gal-vastase

sensibiliseerumise tekkeks. Uuringus leiti alfa-gal-vastaseid IgE-tüüpi antikehi üle 0,1 kU_A/l 35%-l ja üle 0,35 kU_A/l 19,3%-l metsatöölised. Antikehade esinemine oli seotud puugihammustusega viimase 12 kuu jooksul (kuid mitte puugihammustuste arvuga), kuid lemmikloomade omamise või atoopiahaigusega seost ei olnud. Üldrahvastikus leiti samas uuringus alfa-gal-i antikehi 15%-l. Alfa-gal-vastaste antikehadega uuritavatest viiel (8,6%-l nendest, kellel oli antikehade tase üle 0,35 kU_A/l) leiti allergia imetajate liha või siseelundite vastu, lisaks oli ühel osalejal anamneesis anafülaktiline reaktsioon želatiini sisaldavale kolloidlahusele. Märkimisväärne on, et ainult ühel viiest alfa-gal-sündroomiga patsiendist oli see varem diagnoositud (19). Sarnase tulemuseni jõuti Põhja-Itaalias tehtud uuringus, kus maapiirkonnas oli alfa-gal-i IgE (üle 0,1 kU_A/l) levimus 24,7%, samal ajal kui lähedal asuvas linnapiirkonnas leiti alfa-gal-i IgE-d ainult 1,2%-l (17). Euroopas on alfa-gal-i IgE levimus (üle 0,1 kU_A/l) üldrahvastikus teada lisaks eespool nimetatutele ka Hispaanias (8,1%, uuritavad pärinesid nii maa- kui ka linnapiirkonnast) ning Taanis (5,5%, linnapiirkond) (18).

Väljaspool eelnimetatud puugiliikide levikuareaali on alfa-gal-vastaste antikehade esinemissagedus üldrahvastikus märgatavalt väiksem kui nende levikualal: tervetel kontrollidel Bostonis 0,6%-l ja onkoloogilistel haigetel Californias 6,1%-l, kuid Tennesseees 20,8%-l (8). Commins jt leidsid oma uuringus alfa-gal-vastaseid IgE-tüüpi antikehi Põhja-Californias (kus esineb küll

puuke, aga mitte *A. americanum*'it) 2%-l ning Põhja-Rootsis alla 1%-l uuritavatest. Alfa-gal-vastste IgE-tüüpi antikehade puudumine piirkondades, kus puugihammustusi ei esine, toetab ka oletust, et liha või piima tarvitamine alfa-gal-sündroomi ei põhjusta (6).

Euroopas on alfa-gal-sündroomiga patsientidel leitud *Ixodes ricinus*'e vastaseid antikehi, ka on näidatud alfa-gal-i leidumist *I. ricinus*'e seedetraktis (15). Samuti on näidatud *I. ricinus*'e ning *A. americanum*'i vastaste antikehade head korrelatsiooni alfa-gal-i antikehadega (6, 20).

Pole aga teada, miks osal inimestest tekib puugihammustuse järel sensibiliseerumine alfa-gal-i suhtes. Araujo jt on tõenäolise põhjusena pakkunud välja puukide sülge, näidates alfa-gal-i olemasolu *Amblyomma sculptum*'i süljes ning alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade teket puugi süljega immuniseerimisel loomudelisel (alfa-galak-tosüültransferaas *knockout*-hiirtel) (21).

Alfa-gal-i suhtes sensibiliseerumise teket on seostatud ka lemmikloomadega, kuid uuringutulemused on vastukäivad (17, 19, 22). Kuna alfa-gal-i epitoop on struktuurilt sarnane ABO veregrupisüsteemi B-antigeeniga (vt joonis 1), on üksikutes uuringutes otsitud seost veregrupi ning alfa-gal-sündroomi vahel ning on leitud, et B-positiivseid veregrupe (B või AB) esineb alfa-gal-sündroomiga patsientide hulgas sagedamini kui üldrahvastikus (16, 20) Teatavat tolerantsust alfa-gal-i suhtes näitab ka alfa-gal-vastaste IgG-tüüpi antikehade väiksem tiiter B-antigeeniga (B- või AB-veregrupiga) isikutel. Nimetatud tööd on küll vastuolus esimeste uuringutega, kus ei õnnestunud leida seost B-antigeeni ja alfa-gal-vastase immuunreaktsiooni vahel (23–25).

ALFA-GAL-I SISALDAVAD ALLERGEENID

Alfa-gal-sündroomiga patsientide verest on määratavad erinevad imetajate (veise, sea, lamba, kassi, koera jt) vastased alfa-gal-iga seonduvad IgE-tüüpi antikehad, kuid veise, sea või kassi albumiiniga reageerivaid antikehi leidub ainult väikses tiitris, sest albumiin ei sisalda alfa-gal-i epitoopi (12, 20, 26).

Imetajate lihas on teada erinevaid alfa-gal-i epitoope kandvaid valke, näiteks laminiin γ -1 ja kollageen α -1, veise gamma-globuliin, trioosfosfaatisomeraas, süsihappeanhüdraas 3, laktaatdehüdgenaas A, α - ja β -enolaas, M-tüüpi kreatiinkinaas, aspar-

taadi aminotransferaas. Viimase nelja puhul on näidatud ka nende termostabiilsust, mis selgitab reaktsioonide teket termiliselt töödeldud liha tarvitamise järel (27–29).

Sea neerudes on peamiste alfa-gal-i IgE-ga reageerivate antigeenidena tuvastatud angiotensiin I konverteeriv ensüüm ning aminopeptidaas N, mõlemad on kuumutamise suhtes resistentsed (30).

Alfa-gal-sündroomiga patsientidel on näidatud ka IgE-tüüpi antikehi lehmapiima vastu (12, 20, 31). Antikehad on blokeeritavad alfa-gal-iga. Samas on neil patsientidel IgE-testid negatiivsed piima komponentide alfa-laktalbumiini, beeta-laktoglobuliini ja kaseiini vastu, samuti keedetud piima vastu (32, 33). Vastuolus eelnevaga ei leidnud Mullins jt lehmapiimas (rasvavaba, 1% ja 2% piim) alfa-gal-i (34).

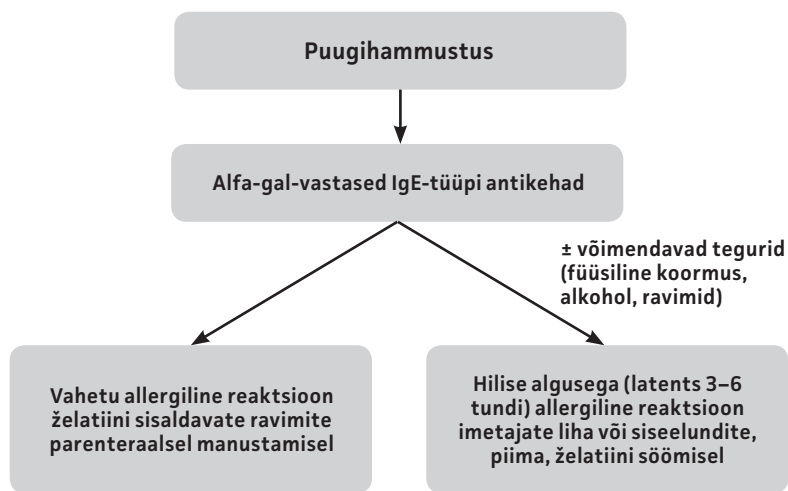
Alfa-gal esineb ka veise želatiini sisaldavates kolloidlahustes, kuid mitte kala želatiinis (34).

KLIINILINE AVALDUMINE

Alfa-gal-sündroomil on kliiniliselt kaks avaldumisviisi (vt joonis 2):

- 1) hilise algusega allergiline reaktsioon imetajate liha või siseelundite söömise järel;
- 2) anafülaktiline reaktsioon želatiini sisaldavate ravimite parenteraalse või paikse manustamise järel.

Toidust tingitud alfa-gal-sündroom võib avalduda imetajate (sea, veise, lamba, jänese, hobuse, metssea) liha või siseelundite (maks, neerud, sooled, keel) (26, 28, 31), piima (31, 33), želatiini sisaldavate toitude (magustoidud, maiustused) (34, 35) tarbimisel.



Joonis 2. Alfa-gal-sündroomi kliiniline avaldumine.

Tabel 1. Alfa-gal sündroomi kliiniline avaldumine

Piirkond	Uuritavate arv (neist mehi)	Vanus aastates (miinimum- ja maksimumväärtus)	Vallandaja	Latentsiaeg	U (%)	AÖ (%)	GI (%)	AN (%)	Muu (%)	Viide
Prantsusmaa	14 (8)	55 (26–75)	Imetajate neerud	10 min – 5 tundi	14	7		86		Morriset jt 2012 (26)
Rootsi, Stockholm	39 (21)	53 (18–74)	Imetajate liha	15 min – 12 tundi	95	51	69	44		Hamsten jt 2013 (20)
Belgia	9 (4)	42 (19–79)	Sea, veise ja lamba liha, želatiini sisaldavad toidud, infusioonilahused (vahetu reaktsioon), juuksehooldustooted	1–6 tundi	100	56			Bronhospasm (11)	Ebo jt 2013 (31)
USA, Virginia	51 (35)	12 (4–17)	Imetajate liha	10 min – 24 tundi	91	31	64	44		Kennedy jt 2013 (32)
Jaapan, Shimane prefektuur	30 (19)	69 (37–88)	Imetajate liha	1–10,5 tundi	97	3	13	23	Düspnoe (3)	Chinuki jt 2016 (16)
Austria	20 (7)	53 (19–86)	Imetajate liha	3–7 tundi	75	25	25	40	Sügelus (20), düspnoe (20)	Kollmann jt 2017 (29)

U – urtikaaria, AÖ – angiödeem, GI – seedetrakti sümptomid, AN – anafülaktsia

Tekkivale reaktsioonile on iseloomulik ajaline viivitus keskmiselt 3–6 tundi allergeeni manustamisest sümptomite avaldumiseni (32–34) (vt ka tabel 1). Sarnase ajalise latentsiga esineb (osal patsientidest) trüptaasi kontsentratsiooni suurenemine seerumis ning basofiilide aktivatsioon (33). Sageli avalduvad sümptomid öisel ajal (12). On välja pakutud hüpotees, et pikem latentsiaeg enne reaktsiooni tekkimist alfa-gal-i suukaudsel manustamisel võrreldes parenteraalse manustamisega on tingitud selle viivitusega vereringesse jõudmisel. Arvatavasti on alfa-gal allergeensel kujul glükolipiidi koostises ning viivitus tekib, kuna osakeste imendumine ning töötlemine enne vereringesse jõudmist nõuab aega (33).

Kõige sagedasem kliiniline avaldus on urtikaaria, tekkida võib angiödeem, seedetrakti sümptomid (köhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus), küllaltki sageli esineb anafülaktilisi reaktsioone (vt tabel 1) (16, 20, 26, 28, 29, 31, 32). Alfa-gal-sündroomil on leitud sarnasusi toidust tingitud ja füüsilisest koormusest vallandatud anafülaktsiaga (FDEIA, ingl *food-dependent exercise-induced anaphylaxis*). Allergiline reaktsioon ei pruugi tekkida igal allergeeni manustamisel (33, 34, 36) ning sageli on reaktsiooni vallan-

dumine seotud soodustavate teguritega nagu keheline koormus, alkohol, ravimid (beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, aspiriin) (26, 35, 36). Reaktsiooni raskusaste ei ole ennustatav varasemate episoodide alusel (33).

Morriset jt näitasid oma 14 patsiendist koosnevas rühmas, et võrreldes lihaga on suuremat hulka alfa-gal-i epitoope sisaldavatest neerudest valmistatud toitude tarvitamisel kliiniline pilt raskem ja latentsiaeg lühem. 14 patsiendist, kellel tekkis allergiline reaktsioon neerudele (enamasti sea neerudele), esines ainult seitsmel allergilisi reaktsioone liha või muude siseelundite (sea, veise, lamba, hobuse, jänese liha; veise maks või keel, sea sooled) toiduks tarbimisel. Pooltel patsientidel tekkis küll reaktsioon neerudele, kuid nad talusid hästi sama looma liha (26).

RAVIMID JA ALFA-GAL-SÜNDROOM

Kõige rohkem on uuritud tsetuksimabi ning alfa-gal-sündroomi seost. Kliiniliste uuringute andmetel põhinevas retrospektiivses uuringus näidati, et esmakordse tsetuksimabi infusiooni ajal tekib raske infusioonireaktsioon ca 4%-l patsientidest. Patsientidel, kellel esinesid IgE-tüüpi

antikehad tsetuksimabi vastu, oli 62 korda suurem risk ägeda reaktsiooni tekkimiseks võrreldes nendega, kellel vastavaid antikehi ei esinenud. Samas tekkis raske reaktsioon ainult ligikaudu pooltel antikehadega patsientidel (9). Siin on aga oluline märkida, et nüüdseks on välja töötatud desensibiliseerimisprotokollid, mida on onkoloogilistel patsientidel juba ka edukalt kasutatud (37, 38).

Suur osa alfa-gal-sündroomiga patsientidest on nahatestide alusel sensibiliseerunud ka želatiini suhtes (34). Želatiini sisaldavate lahuste manustamisel alfa-gal-i IgE-ga patsientidele on esinenud anafülaktilisi reaktsioone, mis sarnaselt tsetuksimabi pareneteraalse manustamisega tekivad vahetult seoses infusiooniga, ilma ajalise latentsita (31, 34, 39).

On mitmeid vaktsiine, mis sisaldavad želatiini (40), mistõttu võib oletada, et ka nende kasutamisel võivad alfa-gal-i IgE-tüüpi antikehadega patsientidel tekkida allergilised reaktsioonid. Siiski on praeguseks avaldatud ainult üks võimalik alfa-gal-vastastest IgE-tüüpi antikehadest tingitud allergiline reaktsioon tuulerõugeviirusevastasele vaktsiinile. Samas esines sellel patsiendil ka väikses tiitris želatiini IgE, mille seost reaktsiooniga ei saa välistada (alfa-gal-sündroomiga kaasneva želatiiniallergia korral ei ole želatiini IgE positiivne, vt allpool). Haigusjuhu avaldanud autorid uurisid retrospektiivselt sama vaktsiiniga seoses esinenud anafülaktilisi reaktsioone USA vaktsiinide kõrvaltoimete registrist (VAERS, *Vaccine Adverse Event Reporting System*) ning leidsid viis teatist anafülaktiliste juhtude kohta, mille puhul patsiendil esines veise- või sealiha, želatiini või alfa-gal-i vastane IgE (41). Varem on kirjeldatud üht probleemideta vaktsineerimist tuulerõugeviirusevastase elusvaktsiiniga (mis oli sel ajal teadaolevalt kõige suurema želatiinisaldusega vaktsiin) patsiendil, kellel oli leitud alfa-gal-allergia, kuid kelle nahatestid vastava vaktsiini ning želatiiniga olid negatiivsed (40).

Lisaks eespool nimetatule on avaldatud haigusjuhu kirjeldus, kus teadaoleva alfa-gal-sündroomiga patsiendil tekkis 15 minutit pärast sea päritolu želatiini sisaldava fentikasooli vaginaalkapsli paigaldamist urtikaaria, angiödem, generaliseerunud erüteem koos intensiivse sügelusega ning hingeldus (42). On kirjeldatud ka kaht allergilist reaktsiooni teadaoleva alfa-

gal-sündroomiga patsientidel, kellel tehti südameklappide proteesimine bioproteesidega. Kolmas patsient, kellel esinesid küll alfa-gal-i IgE-tüüpi antikehad, kuid ei olnud allergiaanamneesi, talus proteseerimist probleemideta (43).

In vitro analüüside ning nahatorketestide tulemuste alusel võib oletada, et alfa-gal-vastane IgE on ka antitoksiinivastaste allergiliste reaktsioonide üks võimalikest põhjustest (44). Hiljuti on avaldatud haigusjuhu kirjeldus lõgismadulaste antitoksiinivastasest allergilisest reaktsioonist alfa-gal-i antikehadega patsiendil (45).

DIAGNOSTILISED TESTID

Alfa-gal-sündroomi diagnostikas (vt tabel 3) saab kasutada nahatorketestide erinevate lihaekstraktide, imetajate värske liha või neerudega, želatiini sisaldava infusioonilahuse või tsetuksimabiga. Uuringud on näidanud, et nahatorketestid kommertsiaalsete lihaekstraktidega või värske lihaga (*prick-to-prick-test*) ei ole nii tundlikud kui tsetuksimabiga tehtud nahatorketestid (12, 26, 34). Võrreldes kommertsiaalsete lihaekstraktidega võib parema tulemuse saada värskest lihast *ex tempore* valmistatud ekstraktiga (12) või intradermaalsete testidega (12, 34), kuigi ka viimasega on reaktsioon nõrgem, kui oleks ootuspärane valgulise allergeeni puhul sama IgE taseme juures (12).

Nahatorketestidest parema tundlikkusega on *in vitro* IgE määramine (12, 34). Brestoff jt on kokku võtnud kirjanduses avaldatud andmed, mille alusel on alfa-gal-sündroomi diagnostikas kõige suurema tundlikkuse ja spetsiifilisusega veise türoglobuliiniga seotud alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade määramine (vt tabel 2), veidi kehvemate näitajatega on veiselihavastane IgE-tüüpi antikeha, biotinüleeritud alfa-gal-vastane IgE-tüüpi antikeha ning sealihavastane IgE-tüüpi antikeha. Eelnevatest väiksema diagnostilise väärtusega on lambalihavastane IgE (46).

On oluline märkida, et alfa-gal-sündroomiga kaasneva želatiiniallergia korral ei ole želatiinivastase IgE test positiivne, kuid diagnoosimiseks saab kasutada nahatorketestide želatiini sisaldava kolloidlahuga (31, 34).

Kirjeldatud on provokatsioonikatsude kasutamist, nii võimendavat tegurit (kehaline koormus, alkohol, atsetüülsalitsüülhape) kasutades kui ka ilma selleta, kus allergeenina on kasutatud imetajate liha

Tabel 2. Erinevate *in vitro* testide tundlikkus ja spetsiifilisus alfa-gal-sündroomi diagnoosimisel (46)

Test	Tundlikkus (95% uv)	Spetsiifilisus (95% uv)
Alfa-gal-vastane IgE-tüüpi antikeha (veise türoglobuliin)	100,0 (95,9–100,0)	92,3 (74,9–99,1)
Alfa-gal-vastane IgE-tüüpi antikeha (biotinüleeritud alfa-gal)	89,1 (76,4–96,4)	81,8 (48,2–97,7)
Veiseliha IgE	92,7 (87,0–96,4)	73,0 (55,9–86,2)
Sealiha IgE	89,0 (81,6–94,2)	64,7 (46,5–80,3)

uv – usaldusvahemik

või siseelundeid, želatiini sisaldavaid toiduaineid või infusioonilahuseid. Provokatsioonikatsude tegemist raskendab ajaline latents allergeni manustamise ning sümptomite tekke vahel, samuti reaktsiooni tekkimine ainult osal manustamiskordadest (26, 33–35, 47). Oluline on ka provokatsioonikatsu allergeni valik. Fisher jt on kirjeldanud oma ülevaateartiklis isiklikku kogemust, mille kohaselt tekib ka võimendavaid tegureid kasutades alfa-gal-sündroomiga patsientidel süsteemne reaktsioon vastusena imetaja lihale ainult 30%-l juhtudest, sea neerusid kasutades ka ilma lisateguriteta 78%-l juhtudest (47). Kaasuva želatiiniallergia diagnoosimiseks on tundlikum provokatsioonikats želatiini sisaldava infusioonilahusega, želatiini suukaudne manustamine on väiksema diagnostilise väärtusega (34).

Oluline on märkida, et *in vivo* teste (nii nahatorketeste, intradermaalseid teste kui ka provokatsioonikats) peaksid läbi viima ainult vastava kogemusega allergoloogid.

RAVI JA PROGNOOS

Kuna tegemist on üsna hiljuti avastatud sündroomiga, puuduvad kliinilised uuringud alfa-gal-sündroomi ravi kohta, vähene kirjanduses avaldatu põhineb valdavas osas autorite isiklikul piiratud kogemusel ning ühtsed seisukohad veel puuduvad.

Ainus praegu teadaolev alfa-gal-sündroomi ravimeetod on allergeni vältimine (1). Ei ole tingimata vaja vältida kõiki imetajatelt pärinevaid toiduaineid, näiteks taluvad paljud patsiendid siiski lehmapiima (12), selle dieedist väljajätmise otsuse võib teha, lähtudes kliinilisest taluvusest või provokatsioonitestist (31, 32, 48). Mõned patsiendid saavad allergilise reaktsiooni neerudest valmistatud toitade söömisel, kuid taluvad sama looma liha (26). Praktikas taluvad paljud patsiendid väikest kogust liha (mõni gramm) (33) ning enamik patsientidest suudab vältida anafülaksia-

Tabel 3. Alfa-gal-allergia diagnoosimise võimalused

<i>In vitro</i>
Alfa-gal-vastane IgE-tüüpi antikeha (veise türoglobuliiniga seotud alfa-gal)
Vähem tundlik ja spetsiifiline eri imetajate liha vastane IgE-tüüpi antikeha
Želatiinivastane IgE-tüüpi antikeha negatiivne
<i>In vivo</i>
Nahatorketestid (vähem tundlikud) või intradermaalsed testid lihaekstraktidega, tsetuksimabiga, želatiini sisaldavate kolloidlahustega
Provokatsioonikats koos võimendava teguriga või ilma – läbiviimist raskendab pikk ajaline latents ekspositsiooni ning sümptomite tekke vahel

episoodide kordumist, vähendades tarbitava liha kogust (47).

Commins jt on kirjeldanud sammsamumulist ravikäsitlust: esimene soovitus on loobuda imetajate liha tarvitamisest, ja kui sellest ei piisa sümptomite leevendamiseks, jätta dieedist välja piim ja piimatooted. Kui ka piimatoodetest loobumine ei ole piisav sümptomite kadumiseks, võib olla vaja loobuda kõigist imetajate päritoluga toodetest, sh želatiinist (49). Van Nunen on oma ülevaates märkinud, et anafülaksia korral on imetajate liha dieedist väljajätmise efektiivsus tõestatud, kuid patsiendid, kellel esineb stabiilselt vaid urtikaaria, võivad taluda teatud liha või kindlal viisil valmistatud liha tingimusel, et nad vähendavad koguseid ja jälgivad rangelt valmistusviise ning väldivad lisategureid. Et hinnata uute loomsete toiduainete ohutust dieeti lisamisel, võib kasutada torketeste vastavate värske toiduainetega (*prick-to-prick*) (14).

Üksikute patsientidega saadud kogemuse alusel võib arvata, et liha täieliku vältimise tagajärjel võib hiljem tekkida anafülaktiline reaktsioon ka väga väikese koguse liha tarvitamisel, viidates võimalikule oraalse tolerantsi

kadumisele (47). Eksperimentaalselt ei ole oraalset tolerantsi muutust siiski tõestatud.

Kennedy jt on kirjeldanud alfa-gal-i IgE vähenemist ajas, kui patsient väldib edasisi puugihammustusi (32). Artikli autorite kogemuse põhjal võivad mõned täiskasvanud alfa-gal-sündroomiga patsiendid pärast puugihammustuste puudumist 1–2 aasta jooksul taas imetajate liha taluda. Alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade vähenemist puugihammustuse puudumisel toetab ka Euroopas tehtud uuring, milles näidati, et väljaspool puugihooaega väheneb alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade kontsentratsioon veres ning jätkab vähenemist, kui järgneval hooajal ei ole uut puugihammustust (19). Samas tundub desensibiliseerumise tõenäosus ja selleks kuluv aeg olevat piirkonniti varieeruv (14).

KOKKUVÕTE

Alfa-gal-sündroom on esimene teadaolev allergiahaigus, mille puhul tekib kliiniliselt oluline IgE vahendatud allergiline reaktsioon süsivesikulise allergeeni – galaktoos-alfa-1,3-galaktoosi (alfa-gal) – vastu. Alfa-gal-i leidub erinevate imetajate lihas ning siseelundites, kuid inimesel see puudub sünteesiva ensüümi puudumise tõttu.

Alfa-gal-sündroom avaldub kliiniliselt anafülaktilise reaktsiooni, urtikaaria või angioödemina pärast alfa-gal-i sisaldavate toitude (imetajate liha ja siseelundid, teatud juhtudel ka piim ja piimatooted, želatiiniga valmistatud maiustused) tarbimist. Erinevalt tavapärasest anafülaktilisest reaktsioonist on sellele sündroomile iseloomulik pikk ajaline latents allergeeni seedetrakti sattumise ja sümptomite avaldumise vahel, keskmiselt 3–6 tundi. Reaktsiooni teket võivad soodustada erinevad lisategurid nagu füüsiline koormus, alkohol, ravimid.

Lisaks toidust vallandatud reaktsioonile võib alfa-gal-sündroomi korral esineda ka želatiini sisaldavate infusioonilahuste või ravimite vastane allergiline reaktsioon. Kui allergeeni manustatakse parenteraalselt või lokaalselt, mitte seedetrakti kaudu, on anafülaksia vahetu, ilma pikema ajalise viivitusega.

Alfa-gal-sündroomi diagnostikas saab kasutada alfa-gal-vastaste IgE-tüüpi antikehade või imetajate liha vastaste IgE-tüüpi antikehade määramist *in vitro*. *In vitro* testidest väiksema tundlikkusega on nahatorketestid kommertsiaalsete lihaekstraktidega ning värske liha ja sellest valmistatud

ekstraktidega. Diagnostikas saab kasutada ka provokatsiooniteste, kuigi ajalise latentsi tõttu allergilise reaktsiooni tekkimisel ja reaktsiooni väljendusastme varieeruvuse tõttu on nende rakendamine raskendatud.

Ravis on kesksel kohal vallandava allergeeni vältimine, kuid enamasti ei ole vaja loobuda kõigist imetajate päritolu toiduainetest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad Meeme Utti ja Erkki Templit artikli valmistamisel osutatud abi eest.

SUMMARY

IgE antibodies against alfa-gal and meat allergy

Maire Link¹, Raivo Uibo²

The alpha-gal syndrome or red meat allergy is the first known IgE-mediated allergic disease caused by a carbohydrate epitope (galactose-alpha-1,3-galactose, alpha-gal). Alpha-gal is found in the meat and inner organs of different mammals, but is absent in humans as they lack the enzyme needed for formation of the epitope. The alpha-gal syndrome presents as an anaphylactic reaction, urticaria or angioedema after consumption of foods containing alpha-gal epitopes (mammal meat or inner organs, but possibly also milk and dairy products or sweets containing gelatine). The syndrome is characterized by a long interval (approximately 3–6 hours) between ingestion of the allergen and development of allergic reaction. Different cofactors, e.g. physical activity, alcohol, and drugs, may influence the development of allergic reaction. In addition to foods, the alpha-gal syndrome may also be caused by colloids or drugs containing gelatine. In the case of parenteral or topic administration of the allergen, the allergic reaction is not delayed. *In vitro* tests that detect IgE against alpha-gal or mammal meat may be used to diagnose the syndrome. Skin prick tests using commercial or freshly prepared meat extracts are less sensitive compared to *in vitro* tests. Food challenges can be used too; however, the long latency between ingestion of the allergen

¹ resident, Department of Immunology, University of Tartu, Estonia,

² Department of Immunology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Link
maire.link@ut.ee

Keywords: meat allergy, galactose-alpha-1,3-galactose, alfa-gal syndrome, cetuximab, late anaphylaxis

and development of the reaction, as well as the variability of the reaction complicate the use of challenge tests. Although avoiding the allergen is the mainstay in the treatment of the syndrome, avoiding all mammal products is generally not necessary.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. MAUG_book.pdf [Internet]. [cited 2017 May 5]. Available from: http://www.eaaci.org/documents/MAUG_book.pdf.
2. Homann A, Schramm G, Jappe U. Glycans and glycan-specific IgE in clinical and molecular allergology: Sensitization, diagnostics, and clinical symptoms. *J Allergy Clin Immunol* [cited 2017 Jun 15]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.019>.
3. Julge K. Allergia põhuse kindlakstegemine molekulaarsete meetoditega. *Eesti Arst* 2016;95:89–96.
4. Huai G, Qi P, Yang H, Wang Y. Characteristics of α -Gal epitope, anti-Gal antibody, α 1,3 galactosyltransferase and its clinical exploitation (Review). *Int J Mol Med* 2016;37:11–20.
5. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510–1.
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- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1286–93.e6.
7. 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3644–8.
8. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.
9. Maier S, Chung CH, Morse M, et al. A retrospective analysis of cross-reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. *Cancer Med* 2015;4:36–42.
10. Erbitux, INN-cetuximab - WC500029119.pdf [cited 2017 May 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
11. Qian J, Liu T, Yang L, Daus A, Crowley R, Zhou Q. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. *Anal Biochem* 2007;364:8–18.
12. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426–33.
13. Apostolovic D, Tran TAT, Sánchez-Vidaurre S, et al. Red meat allergic patients have a selective IgE response to the α -Gal glycan. *Allergy* 2015;70:1497–500.
14. van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 2015;5:3–16.
15. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549–52.
16. Chinuki Y, Ishiwata K, Yamaji K, Takahashi H, Morita E. Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. *Allergy* 2016;71:421–5.
17. Villalta D, Pantarotto L, Da Re M, et al. High prevalence of sIgE to Galactose- α -1,3-galactose in the rural pre-Alps area: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2016;46:377–80.
18. Gonzalez-Quintela A, Dam Laursen AS, 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2014;44:1061–8.
19. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 2017;72:1540–7.
20. Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431–4.
21. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, et al. Amblyomma sculptum tick saliva: α -Gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil. *Int J Parasitol* 2016;46:213–20.
22. Gonzalez-Quintela A, Dam Laursen AS, 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2014;44:1061–8.
23. McMorrow IM, Comrack CA, Nazarey PP, Sachs DH, DerSimonian H. Relationship between ABO blood group and levels of Gal

- alpha,3Galactose-reactive human immunoglobulin G. *Transplantation* 1997;64:546–9.
24. Rispens T, Derksen NIL, Commins SP, Platts-Mills TA, Aalberse RC. IgE Production to α -Gal Is Accompanied by Elevated Levels of Specific IgG1 Antibodies and Low Amounts of IgE to Blood Group B. *PLoS ONE* 2013;8(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563531/>.
25. Bernth-Jensen JM, Møller BK, Jensenius JC, Thiel S. Biological variation of anti- α -Gal-antibodies studied by a novel Time-Resolved ImmunoFluorometric Assay. *J Immunol Methods* 2011;373:26–35.
26. Morisset M, Richard C, Astier C, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699–704.
27. Apostolovic D, Tran TAT, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy* 2014;69:1308–15.
28. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin γ -1 and collagen α -1(VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy* 2014;69:199–207.
29. Kollmann D, Nagl B, Ebner C, et al. The quantity and quality of α -gal-specific antibodies differ in individuals with and without delayed red meat allergy. *Allergy* 2017;72:266–73.
30. Hilger C, Fischer J, Swiontek K, et al. Two galactose- α -1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy* 2016;71:711–9.
31. Ebo DG, Faber M, Sabato V, et al. Sensitization to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal): experience in a Flemish case series. *Acta Clin Belg* 2013;68:206–9.
32. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, et al. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics*. 2013;131:e1545–52.
33. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:108–15.e11.
34. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S. The relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334–42.e1.
35. Caponetto P, Fischer J, Biedermann T. Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:302–3.
36. Bircher AJ, Hofmeier KS, Link S, Heijnen I. Food allergy to the carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal): four case reports and a review. *Eur J Dermatol EJD* 2017;27:3–9.
37. García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, Gómez-Ulla J, et al. Successful Desensitization to cetuximab in a patient with a positive skin test to cetuximab and specific IgE to Alpha-gal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:132–4.
38. Jerath MR, Kwan M, Kannarkat M, et al. A desensitization protocol for the mAb cetuximab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:260–2.
39. Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- α (1, 3)-galactose (α -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth* 2014;26:574–6.
40. Pinson ML, Waibel KH. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose- α -1,3-galactose allergy. *Vaccine* 2015;33:1231–2.
41. Stone CA, Hemler JA, Commins SP, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1710–13.e2.
42. 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;26:388–9.
43. Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, Platts-Mills TAE, Commins SP. Porcine or bovine valve replacement in three patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:637–8.
44. Fischer J, Eberlein B, Hilger C, et al. Alpha-gal is a possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom. *Allergy* 2017;72:764–71.
45. Rizer J, Brill K, Charlton N, King J. Acute hypersensitivity reaction to Crotalidae polyvalent immune Fab (CroFab) as initial presentation of galactose- α -1,3-galactose (α -gal) allergy. *Clin Toxicol* 2017;1–2.
46. Brestoff JR, Zaydman MA, Scott MG, Gronowski AM. Diagnosis of red meat allergy with antigen-specific IgE tests in serum. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:608–10.e5.
47. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int* 2016;25:55–62.
48. Wilson JM, Schuyler AJ, Schroeder N, Platts-Mills TAE. Galactose- α -1,3-Galactose: atypical food allergen or model IgE hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:8.
49. Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2016;65:16–20.