

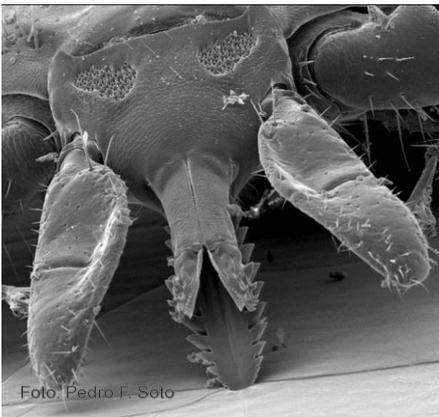
ALFA-GAL, ALERGIA Y MISTERIO.

CREACION DE UN GRUPO DE INVESTIGACION SOBRE ALERGENOS EMERGENTES

Dr. Samuel Azar

Hace más de un año, a raíz de señalar la presencia de ácaros e insectos, no himenópteros, que producen picaduras/mordeduras molestas y aún reacciones anafilácticas, efectué una búsqueda bibliográfica donde hallé un tema, que a juzgar por las numerosas publicaciones existentes, va adquiriendo creciente interés. Me llamó la atención no encontrar ninguna referencia que proviniera de investigadores argentinos.

Se trata de la mordedura de la garrapata, que al inocular su saliva a los seres humanos, los convierte en alérgicos a las carnes rojas.



observen los serruchos a los lados de cada quelíceros que desgarran la piel

Inyecta con su saliva un glúcido llamado **Galactosa-alfa-1,3-galactosa** (Alfa- Gal) que genera anticuerpos contra él, en algunos individuos y tras ulteriores ingresos al organismo, provoca urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas.

Los primates son los únicos mamífero que **no poseen** alfa-gal, entre ellos Los seres humanos, que no expresan el alfa-gal debido a que está **inactivado** el gen de la α 1,3 galactosiltransferasa, sintetizada en el aparato de Golgi, por lo tanto la glucosilación no ocurre en las membranas celulares humanas, salvo en situaciones especiales (ej: eritrocitos senescentes).

Cuando el alfa-Gal procedentes de las carnes rojas (vaca, cordero, cerdo) ingresa al organismo (ya sensibilizado por la saliva de la garrapata) en algunas personas, aparecen entre 3 y 8 horas después, síntomas alérgicos, en muchos casos de gran severidad. Se puede ser alérgico, de forma independiente, a la carne de vacuno, de cerdo, cordero, o de conejo, por estar sensibilizado a proteínas específicas de cada una de estas especies. Pero cuando un individuo es alérgico a todas las carnes rojas la molécula responsable, es con toda probabilidad el alfa-gal.

He aquí un primer enigma: ¿por qué motivo la mordedura de la garrapata puede sensibilizar con alfa-gal a una persona que ha tenido contacto previo reiterado o continuado con esa molécula, pues ha comido carne roja toda su vida sin ocasionarle ningún problema?

La explicación más razonable es que debe de existir en la saliva de la garrapata alguna sustancia (probablemente, una proteína) que, unida al alfa-gal, facilita que el sistema inmunológico genere anticuerpos contra ella. Aunque eso no está comprobado (ni de ser cierto, no conocemos cuál es esa

proteína). Esto explicaría también uno de los principales misterios de este cuadro: el glúcido alfa-gal es un carbohidrato y no es habitual que los azúcares puedan desencadenar una respuesta inmunitaria de este tipo si no se unen previamente a proteínas, ya sean del propio organismo del sujeto o procedentes de la saliva de la garrapata. Habiendo, una proteína implicada, la estructura conjunta resultante tiene la posibilidad para que el sistema inmunológico de un individuo no la reconozca como propia y reaccione frente a ulteriores ingresos al organismo, con sustancias que contengan alfa gal.

Y quizás también explique esta situación, el hecho de que la garrapata inyecte esta molécula directamente al torrente sanguíneo, sin haber pasado previamente por el tubo digestivo.

Probablemente sean ambos mecanismos los que contribuyan a que ocurra este fenómeno. (Lo dicho es una explicación un poco simplista, pero por ahora nos quedamos con ella, hasta que profundicemos más en el estudio de esta patología.)

Lo expresado no implica que todas las personas que hayan sufrido la mordedura de la garrapata vayan a sensibilizarse, ni tampoco que la única forma de sensibilización al glúcido, sea por la mordedura de una garrapata.

Este glúcido (Alfa-gal) también se halla en el cetuximab, xenoinjertos valvulares, gelatina (contenida en algunos medicamentos inyectables), pelo de gato y otros derivados de carnes rojas.

Con respecto a la picadura de garrapata y su eventual participación en la producción de reacciones anafilácticas por la ingesta de carne, encontré las primeras referencias en los trabajos comunicados primero por Sheryl van Nunnen en Australia y luego Thomas A.E. Platts-Mills en Estados Unidos, que presentaron numerosos casos muy bien documentados. Sin embargo anteriormente otros científicos señalaron situaciones en las cuales estaba implicado este glúcido.

La identificación de anticuerpos IgE dirigidos contra este carbohidrato (Alfa-Gal) y su relación con reacciones de hipersensibilidad ha sido la descrito primero por Chung y col. en el 2008. Destacó la presencia de IgE contra alfa-gal, en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas a cetuximab, (anticuerpo monoclonal quimérico para el tratamiento del cáncer colorrectal y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello). Estos investigadores encuentran la presencia de IgE contra alfa gal previa a la administración del fármaco en el 68% de los pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad al mismo, frente a 2% de pacientes que no las presentaron. Dicha IgE se dirigía contra la fracción Fab del anticuerpo monoclonal, concretamente contra el oligosacárido alfa-gal. No obstante estos porcentajes variaban en distintos áreas de USA.

La alergia a la carne de mamíferos es una alergia emergente, cada vez más prevalente en áreas endémicas de garrapatas. Se ha demostrado que la sensibilización a galactosa- α -1,3-galactosa (α -Gal) por la picadura de garrapatas es el mecanismo más frecuente..

Se ha señalado en diversos estudios la implicancia de cofactores que agravan la reacción, tales como la toma concomitante de AINEs, alcohol, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o ejercicio.

El reconocimiento de la asociación entre la alergia a la carne de mamíferos y las picaduras de garrapatas establece una nueva relación causa-efecto **entre una exposición ambiental y el desarrollo posterior de**

una alergia alimentaria. Esto nos debe hacer pensar en las exposiciones ambientales, como factores productores de otras alergias alimentarias.

La garrapata productora de los casos que destaca Van Nunnen es la *Ixodes holocyclus*, conocida comúnmente como la **garrapata australiana de la parálisis**, es una entre alrededor de 75 especies de garrapatas de la fauna de Australia y es considerada como la de mayor importancia médica. Puede además producir parálisis al inyectar una neurotoxina en el hospedador. En Los casos presentados por Plats Milles , identificaron a la “estrella solitaria”. (*Amblyoma americanum*) ampliamente difundida a través de los Estados Unidos. Se encuentra comúnmente desde el norte de Texas hasta Missouri y hacia al este hasta la costa del Atlántico. Son mayormente encontradas en el sur de Pennsylvania cerca de las áreas urbanas.

También se hicieron observaciones de estos cuadros, en Francia, España, Alemania, Suiza, Suecia, Corea, Japon, Costa Rica, Brasil, pero provocadas por otros tipos de garrapatas.

No tengo referencias que en nuestro país se hayan realizado investigaciones, sobre el tema. La carne es un alimento de consumo frecuente entre nuestra a población y existen numerosas especies de garrapatas. Por otra parte si bien el *Amblyoma americanum* (estrella solitaria) ni el *Ixodes holocyclus* no están presente en Argentina, si existen otras garrapatas relacionadas filogenéticamente a estas especies y que son muy agresivas hacia los seres humanos. Estas garrapatas son *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma tonelliae* (*Amblyomma cajennense*), *Amblyomma neumanni*, *Amblyomma triste* y *Amblyomma coelebs*. Los registros de picaduras de estas garrapatas a los humanos son usuales. Seguramente muchas de estas especies poseen alfa-gal en su saliva.

Esto haría suponer que muchos paciente que tuvieron reacciones urticarianas, angioedema o reacciones anafilácticas graves aún recurrentes, sin una etiología definida, podrían haber sido producidas por alergia al alfa-gal, en especial si el individuo trabaja, vive o se recrea en un área endémica de garrapatas y particularmente luego de haber ingerido carne roja o haber tenido contacto con los otros factores antes mencionados.

¿Porque muchas reacciones anafilácticas u otras alergias que no tienen una clara etiología no nos hace sospechar que el individuo puede tener alergia a la carne de vaca o a otro mamífero? ¿Es debido a que es una situación poco común y esta posibilidad no siempre pasa por nuestra mente sobre todo porque el paciente comió carne toda su vida y nunca le ocurrió nada? Otra cosa que entorpece el diagnóstico es que además los individuos sensibilizados a éstas, pueden tener un "riesgo en cualquier momento que se ingiera carne roja pero no un riesgo cada vez" Los especialistas de alergia, debemos tener siempre presente esta posibilidad.

Propongo iniciar un grupo de estudio e investigación para la búsqueda de casos en Argentina, entre pacientes que han presentado cuadros de anafilaxia o reacciones urticarianas severas o angioedema, sin etiología definida, que hayan incorporado a su organismo sustancias que contienen alfa-gal (carne, cetuximab...etc) Investigar en ellos la existencia de IgE específica a carnes de vaca, cordero o cerdo, realizar el prick test con extractos comerciales o lo que sería más eficaz prick to prick con carne fresca y luego acceder a métodos para la búsqueda de IgE específica al alfa-gal, en los casos positivos. Lo dicho es un panorama general del problema, solo una introducción y algunos de los procedimientos a seguir, pero se requiere profundizar más, y entre todos realizar un protocolo adecuado de investigación, que incluyan

metodologías diagnósticas más precisas. Se requiere conocer la base molecular subyacente para que estas reacciones, dejen de ser un problema de **alergia y misterio**

Sería un trabajo colaborativo multicéntrico sobre este tema poco o nada estudiado en nuestro país.

Cuento con el asesoramiento del Dr. Santiago Nava del Laboratorio de Parasitología e Inmunología del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, especialista en garrapatas y puedo proporcionar muchos datos bibliográficos, para que entre todos avancemos en esta temática, sin excluir la posibilidad de contactarnos con especialistas del exterior que investigan esta patología, a quienes ya les he formulado algunas consultas. **En AAIBA** encontraremos profesionales entusiastas interesados en participar, **incluso entre los pediatras**, ya que lo expuesto no se da solo en adultos.

Reitero y perdonen mi insistencia: es muy poco probable que con el importante consumo de carne de mamíferos y con la abundancia de diversas garrapatas no existan casos en nuestro país.