

Alfa-gal sindromas: nuo erkės įkandimo iki klinikinių alergijos požymių

ALPHA-GAL SYNDROME: FROM TICK BITE TO CLINICAL MANIFESTATIONS OF ALLERGY

JUSTINA NORVALAITIENĖ, JUSTINA ŠEMATONYTĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Alfa-gal sindromas – tai reta imunoglobulino E (IgE) nulemta alerginė reakcija, kai organizmas yra įsijautrinęs angliavandeniui galaktozei- α -1,3-galaktozei (alfa-gal), esančiai žinduolių mėsoje (pvz., jautienoje, kiaulienoje, avienoje). Dažniausiai šis sindromas išsivysto po erkės įkandimo, kuris sužadina imuninį atsaką ir skatina specifinių IgE antikūnų susidarymą. Skirtingai nuo daugelio kitų maisto alergijų, simptomai pasireiškia uždelstai, dažniausiai praėjus 3–6 val. po raudonos mėsos vartojimo. Klinikiniai požymiai gali būti įvairūs – nuo dilgėlinės, niežulio ir virškinimo trakto simptomų iki anafilaksijos. Diagnozė grindžiama klinicine anamneze ir specifinių IgE prieš alfa-gal nustatymu, o svarbiausias gydymo principas – provokuojančių produktų vengimas ir pasirengimas laiku atpažinti bei valdyti ūmines alergines reakcijas.

Reikšminai žodžiai: galaktozė- α -1,3-galaktozė, žinduolių mėsa, erkės įkandimas, alfa-gal sindromas.

Summary. Alpha-gal syndrome is a rare immunoglobulin E (IgE) mediated allergic condition in which the body becomes sensitized to the carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal), found in mammalian (e.g., beef, pork, lamb) meat. This syndrome most commonly develops after a tick bite, which triggers an immune response and the production of specific IgE antibodies. Unlike most food allergies, symptoms occur as delayed reactions—typically within 3–6 hours after consuming red meat—and may include urticaria, pruritus, gastrointestinal symptoms, or even anaphylaxis. Diagnosis is based on anamnesis and detection of specific IgE to alpha-gal, while the mainstay of management is strict avoidance of triggering foods and preparation to manage acute allergic reactions.

Keywords: galactose- α -1,3-galactose; mammalian meat; tick bite; alpha-gal syndrome.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1890>

IVADAS

Galaktozė- α -1,3-galaktozė (alfa-gal) yra disacharidas, kuris sudarytas iš dviejų galaktozės molekulių, sujungtų α -1,3-glikozidiniu ryšiu. Dažniausiai šis junginys randamas ne primatų kilmės žinduolių ląstelių membranose [1]. Primatų, įskaitant žmogų, organizmuose šio angliavandens nėra, nes evoliucijos metu buvo prarastas GGTA1 genas, atsakingas už α -1,3-galaktoziltransferazės (α 1,3GT) sintezę [2]. Žmonės neturi GGTA1 geno, todėl jų imuninė sistema alfa-gal atpažįsta kaip svetimą antigeną. Dar 1986 m. Galili ir kt. nurodė, kad dėl mikrobiotos įtakos antialfa-gal antikūnai yra vieni gausiausių natūraliai žmogaus organizme susidarantių antikūnų ir sudaro apie 1 proc. visų kraujyje cirkuliuojančių imunoglobulinų [3]. Nors daugelyje vėlesnių tyrimų nustatyta, kad antialfa-gal, ypač imunoglobulino G (IgG) ir imunoglobulino M (IgM) poklasiai, sveikų žmonių kraujyje nuolat aptinkami dideliais kiekiais, išskirtiniais atvejais žmogaus organizme gali gamintis imunoglobulino E (IgE) poklasio antialfa-gal [4]. Būtent ši neįprasta IgE gamyba siejama su alfa-gal sindromui (AGS) būdinga vėlyva alergine reakcija į

žinduolių mėsą (dažniausiai jautieną, kiaulieną arba avieną) [5].

ALFA-GAL SINDROMO PATOGENEZĖ

AGS patogenezėje svarbiausias veiksnys – pasikartojantys erkių įkandimai [5, 6]. Nors ilgą laiką pagrindiniu AGS sukėlėju laikyta Šiaurės Amerikoje paplitusi *Amblyomma americanum* (angl. Lone Star), pastaruoju metu daugėja mokslinių įrodymų, siejančių šį sindromą ir su kitomis erkėmis, paplitusiomis kituose regionuose. Europoje vis dažniau pabrėžiama *Ixodes ricinus*, dažniausiai aptinkamos erkės, reikšmė, o Azijoje išryškėja *Haemaphysalis longicornis* svarba [6, 7].

Vis dar diskutuojama, kodėl būtent erkių įkandimai gali lemti AGS pasireiškimą. Hamsten ir kt., aptikę alfa-gal molekules *Ixodes ricinus* virškinimo trakte, iškėlė klausimą, ar šios molekulės buvo susintetintos pačios erkės, ar pateko į jos organizmą maitinimosi metu [8]. Kiek vėliau Fischer ir kt. nustatė, kad alfa-gal aptinkama ne tik *I. ricinus* patelių hemolimfoje, bet ir seilių liaukose, nepriklausomai nuo maitinimosi, o tai leidžia manyti, kad alfa-gal gali būti sintetinamas pačių erkių [9]. Vėlesniuose tyrimuose Cabezas-Cruz ir kt., nagri-

nėję *Ixodes scapularis* rūšies erkių genetiką, nustatė net tris skirtingus genus, atsakingus už alfa-gal sintezę [10]. Crispell ir kt., tyrę *A. americanum* erkes, jų seilėse taip pat aptiko alfa-gal, nors šios erkės maitinasi tik žmogaus krauju, kuriame alfa-gal natūraliai nėra [11]. Vis dėlto vis daugiau tyrimų rodo, kad būtent erkių seilėse esančio alfa-gal kiekis yra pakankamas inicijuoti specifinių IgE gamybą prieš alfa-gal žmogaus organizme [12].

Daugelis mokslininkų vis dar nesutaria dėl tikslų AGS patogenezės mechanizmų, tačiau sutariama, kad erkių seilėse alfa-gal dažniausiai aptinkamas glikoproteinų ir glikolipidų junginiuose [13]. Nustatyta, kad imuninė sistema atpažįsta abu šiuos alfa-gal turinčius junginius, tačiau manoma, kad su glikoproteinais susijęs alfa-gal sukelia stipresnį imuninį atsaką [14]. Glikoproteinų sudėtyje esanti alfa-gal pirmiausia atpažįsta atminties B limfocitai, o glikolipidų – NK ląstelės, kurios inicijuoja interleukino-4 (IL-4) išsiskyrimą. B limfocitai, apdoroję glikoproteinus, pateikia jų peptidus naivosioms T ląstelėms. IL-4 veikiamos T ląstelės skatina B limfocitų klasės rekombinaciją, dėl kurios pradedami gaminti IgE antikūnai prieš alfa-gal; jie prisijungia prie bazofilų ir mastocitų ląstelių paviršiaus [13]. Eksperimentinis Hils ir Hoffard tyrimas, atliktas su GGTA1 geno neturinčiomis pelėmis, pirmą kartą parodė, kad IL-4 yra esminis sensibilizacijos veiksnys ne tik alfa-gal, bet ir kitiems angliavandenių kilmės alergenams [15].

Kaip rodo daugelio aprašytų ligos atvejų analizės, skirtingai nei įprastoms maisto alergijoms, AGS būdingas uždelstas imuninis atsakas, dažniausiai pasireiškiantis praėjus 3–6 val. po žinduolių kilmės mėsos vartojimo (1 pav.) [16]. Vis dar diskutuojama, kodėl ši alerginė reakcija yra uždelsto tipo, tačiau manoma, kad tai gali būti susiję su riebalų virškinimu [17]. Įsijautrinusiems asmenims suvalgius ne primatų kilmės mėsos arba kitų produktų, kurių sudėtyje yra su lipidais susijusio alfa-gal, šie glikolipidai įtraukiami į riebalų arba baltymų makrokompleksus (chilomikronus, lipoproteinus) ir pernešami į limfą [18]. Patekę į sisteminę kraujotaką ir organizmo audinius, alfa-gal sąveikauja su IgE antikūnais, kurie jungiasi prie mastocitų ir bazofilų ląstelių paviršiaus, ir sukelia šių ląstelių degranuliaciją [13]. Manoma, kad ši patofiziologija lemia alerginę reakciją, kuri gali pasireikšti įvairaus intensyvumo simptomais – nuo dilgėlinės arba virškinimo trakto sutrikimų iki gyvybei pavojingos anafilaksijos (1 pav.) [16].

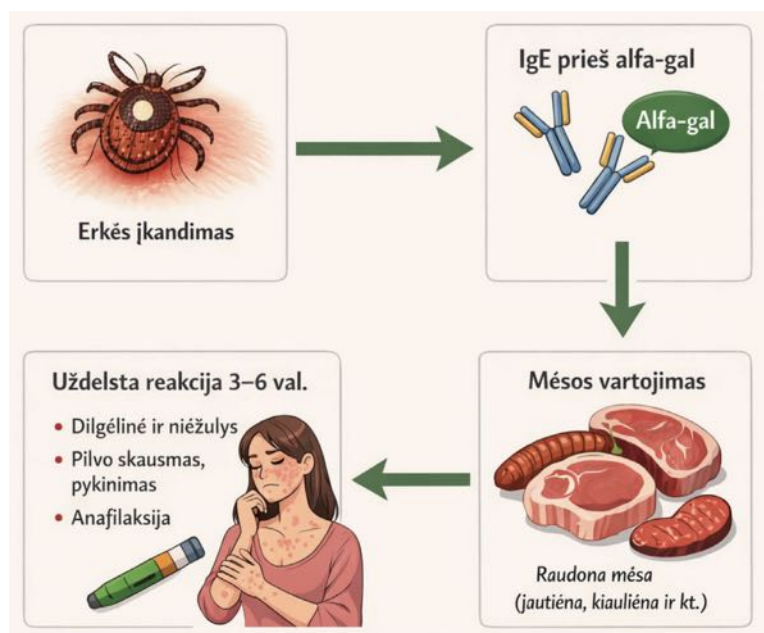
ALFA-GAL SINDROMO KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Dažniausi klinikiniai AGS požymiai, remiantis Commins ir kt. atlikta apžvalga,

kurioje analizuoti 2 500 pacientų klinikiniai atvejai:

- simptomai dažniausiai pasireiškia vyresniame amžiuje, nors iki tol alerginių reakcijų į gyvulinės kilmės produktus nebūdavo;
- alerginių reakcijų simptomai varijuoja nuo niežulio, angioedemos, pykinimo, vėmimo arba lokalsios dilgėlinės iki sunkių anafilaksinių reakcijų;
- skirtingai nei kitų maisto alergijų atveju, reakcija į alfa-gal yra uždelsta ir prasideda praėjus maždaug 3–6 val. po žinduolių mėsos arba jos produktų (pvz., pieno, želatinos) vartojimo;
- klinikinis pagerėjimas pastebimas taikant eliminuojamąją dietą ir vengiant raudonos mėsos produktų;
- anamnezėje dažnai nurodomos intensyvios vietinės reakcijos po erkių įkandimų [16, 19].

AGS diagnostika išlieka sudėtinga dėl neįprasto simptomų pobūdžio ir uždelstos reakcijos pradžios. Ankstyvieji klinikiniai tyrimai parodė, kad odos dūrio mėginiai (ODM) su standartiniais mėsos alergenų ekstraktais yra nepakankamai jautrūs ir dažnai pateikia klaidingai neigiamus rezultatus, t. y. susidaro mažesnės nei 2–4 mm papulės, todėl šis metodas nelaikomas patikimu vertinant galimą jautrumą alfa-gal [16, 19]. Tikslėnių rezultatų galima gauti atliekant įodinius mėginius (ID) su jautienos arba kiaulienos alergenais [16]. Vis dėlto, nustačius teigiamą reakciją tik į jautienos alergeną, reikėtų atmesti galimą alergiją karvės pienui, nes įsijautrinimas karvės pienui gali lemti reakciją į jautienos ekstraktą [20]. Nepaisant to, visi šie tyrimai kartu su maisto alergijų diagnostikoje auksiniu standartu laikomu provokaciniu mėginiu



1 pav. Alfa-gal sindromo ciklas (sudaryta straipsnio autorių, pasitelkiant dirbtinio intelekto priemones)

IgE – imunoglobulinas E.

Pulmonologija ir alergologija

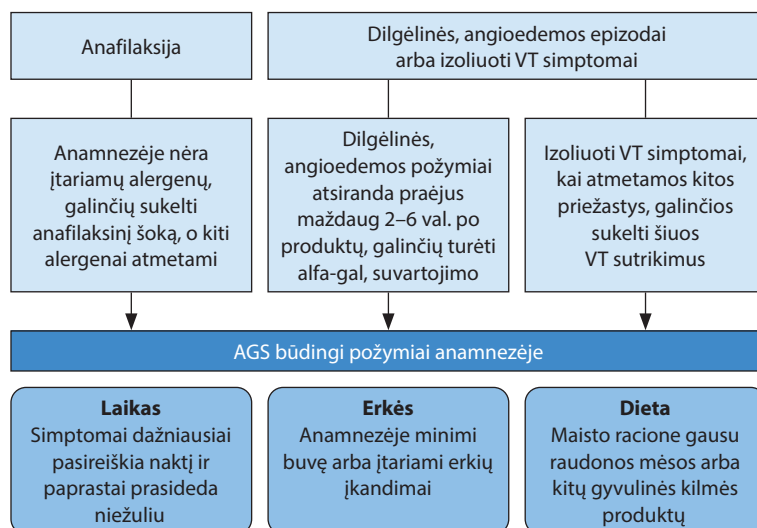
AGS diagnostikoje dažnai netaikomi, nes netgi mažiausi alergenų kiekiai gali sukelti anafilaksiją [21, 22].

Daugelis tyrėjų sutinka, kad vienas vertingiausių tyrimų AGS diagnostikoje – specifinių IgE antikūnų kiekio prieš alfa-gal nustatymas [23]. Nors šiuo metu nenustatytos tikslios IgE titro ribos AGS diagnozuoti, daugelio ekspertų nuomone, reikšmingu laikomas didesnis nei 0,1 IU/ml alfa-gal specifinių IgE kiekio padidėjimas [24, 25]. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad daugeliui pacientų alfa-gal specifiniai IgE sudaro bent 1 proc. viso IgE kiekio, tačiau šio rodiklio dydis ne visada rodo alergijos sunkumą [26]. Nors šis metodas, derinamas kartu su klinikine anamneze, pasižymi aukštu jautrumu ir specifiškumu, dalis rezultatų vis dėlto gali būti klaidingai teigiami [16]. Pavyzdžiui, Fischer ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 300 medžiotojų, daugiau nei pusei tiriamųjų nustatytas padidėjęs alfa-gal IgE (daugiau nei 0,1 IU/ml), tačiau AGS simptomai pasireiškė tik penkiems asmenims [27]. Pagal naujausius duomenis, AGS diagnostikoje gali būti svarstomas bazofilų aktyvacijos testo naudojimas, kuris gali padėti atskirti išsijautrinimą alfa-gal nuo tikrojo AGS [28, 29]. Vis dėlto šie *in vitro* metodai, paremti CD63 žymens raiška bazofilų arba mastocitų degranuliacijos metu, ne visada prieinami ir reikalauja specializuotos laboratorinės įrangos [16, 29]. Klinikinėje AGS diagnostikoje svarstomi ir kiti naujos kartos metodai, tokie kaip histamino kiekio nustatymas, omikos technologijos, netgi dirbtinio intelekto taikymas. Visgi šie tyrimai nėra rutininiai, be to, iki šiol stinga vieningos nuomonės dėl jų reikšmės diagnozuojant AGS [30–32].

Apibendrinant galima teigti, kad AGS diagnostikos sunkumų kelia ne tik neįprastai uždelsta reakcija į alfa-gal, bet ir standartizuotų tyrimų galimybės ir jų prieinamumas klinikinėje praktikoje. Dažniausiai pasitaikantys diagnostikos sunkumai – pacientų kraujyje nustatomi alfa-gal specifiniai IgE, tačiau nėra aiškios klinikinės AGS anamnezės, arba, priešingai, simptomai būdingi AGS, tačiau kraujyje alfa-gal specifinių IgE nėra [16, 27]. Mokslininkų nutarimu, tiksliau diagnozuoti AGS padeda kompleksinis požiūris, apimantis išsamią klinikinę anamnezę, specifinių IgE prieš alfa-gal tyrimą ir, prireikus, papildomus tyrimus (2 pav.) [16, 18, 19].

ALFA-GAL SINDROMO GYDYMO PRINCIPAI

Kaip ir bet kurios kitos maisto alergijos atveju, pagrindinis AGS gydymo principas yra alergenų vengimas. Pirmiausia svarbi paciento edukacija ir griežtas



2 pav. Rekomenduojamas alfa-gal sindromo diagnostikos algoritmas (parengta pagal Commins ir kt.) [16]

AGS – alfa-gal sindromas; VT – virškinimo traktas.

raudonos mėsos ir jos produktų eliminavimas iš mitybos raciono [18]. Skirtingai nei daugelio kitų maisto alergijų atveju, AGS simptomai dažnai pasireiškia ne iš karto, o tik praėjus kelioms valandoms po raudonos mėsos arba jos produktų suvartojimo [2, 13]. Manoma, kad AGS patogenezėje uždelstos reakcijos pasireiškimui didelę įtaką daro lipidai; netgi gyvulinės kilmės riebalai (pvz., taukai, riebus pieno produktai arba tam tikros perdirbtos mėsos formos) gali sukelti sunkią alerginės reakcijos formą [13, 39]. AGS atveju pacientai turi vengti net ir termiškai apdorotų raudonos mėsos produktų, nes alfa-gal nėra baltyminės kilmės, todėl denatūracija šiuo atveju neturi reikšmės [33]. Svarbu, kad ne tik pacientai, bet ir gydytojai žinotų, jog alfa-gal gali būti aptinkama ne tik žinduolių mėsoje ar jos produktuose, bet ir vaistiniuose preparatuose ar gyvulinės kilmės protezuose (1 lentelė) [16, 39]. Pavyzdžiui, keliuose aprašytuose AGS klinikiniuose atvejuose nurodytos sunkios alerginės reakcijos į hepariną, natūraliai išgaunamą iš kiaulių žarnyno, arba kardiochirurgijoje naudojamus biologinius vožtuvų implantus [34, 35, 39]. Ilgainiui alfa-gal IgE kiekis gali kisti, todėl daugelis mokslininkų sutinka, kad pakartotinių erkų įkandimų vengimas reikšmingai mažina pacientų išsijautrinimą alfa-gal ir yra svarbus AGS kontrolės veiksnys [36, 37].

Standartizuoto medikamentinio AGS gydymo nėra. Kai kurie moksliniai šaltiniai nurodo, kad, pasireiškus AGS simptomams, gali būti skiriami antihistamininiai vaistai arba gliukokortikoidai, o sunkios alerginės reakcijos, t. y. anafilaksijos, atveju būtinas adrenalino automatinis švirkštiklis [16, 37]. Patvirtinus AGS diagnozę, pacientui rekomenduojama nuolat su savimi turėti adrenalino automatinį švirkštiklį, ypač jei anksčiau buvo pasireiškusi anafilaksija [36]. Duomenų apie

alergenų specifinės imunoterapijos (ASIT) taikymą AGS simptomų kontrolėje kol kas nepakanka. Nors Ūnal ir kt. tyrime pacientams taikyta ASIT, o rezultatai parodė, kad visiems tirtiems pacientams alfa-gal IgE kiekis reikšmingai sumažėjo, vis dar stinga tyrimų, kurie pagrįstų šio metodo veiksmingumą klinikinėje praktikoje [38].

Taigi, AGS gydymas grindžiamas pacientų edukacija, alergenų atpažinimu, eliminuojamąja dieta ir pakartotinių erkių įkandimų prevencija. Šiuo metu vis dar nėra standartizuoto, gairėmis abiprėžto medikamentinio gydymo protokolo.

IŠVADOS

Neseniai aprašytas alfa-gal sindromas yra unikali ir iššūkius kelianti būklė ne tik pacientams, bet ir gydytojams. Šio sindromo patogenezės veiksnys – pakartotiniai erkių įkandimai, dėl kurių pasireiškia alerginė reakcija į žinduolių kilmės raudonos mėsos produktus. Šio sindromo diagnostika dažniausiai grindžiama IgE antikūnų prieš alfa-gal nustatymu ir klinikinių simptomų vertinimu, tačiau diagnostiniai tyrimai ne visada prieinami. Dėl to uždelstas (praėjus 3–6 val.) alerginės reakcijos pasireiškimas, suvalgius raudonos mėsos produktų, laikomas vienu būdingiausių šios ligos požymių. Pagrindiniai AGS gydymo principai – eliminuojamoji dieta, alergenų vengimas ir erkių įkandimų prevencija, kuri, kaip nurodoma, ilgainiui gali reikšmingai sumažinti IgE antikūnų prieš alfa-gal kiekį pacientų kraujyje. Alergenų specifinė imunoterapija minima kaip galimas gydymo metodas ateityje, tačiau šiuo metu vis dar stinga tyrimų, patvirtinančių šio metodo saugumą ir veiksmingumą kasdieninėje klinikinėje praktikoje.

LITERATŪRA

1. Santra G, Pantazis DA. Conformational profile of galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) and structural basis of its immunological response. *Chem Eur J*. 2025;31:e202500050.
2. Hilger C, Fischer J, Wölbing F, Biedermann T. Role and mechanism of galactose- α -1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(1):3.
3. Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti- α -galactosyl specificity. *J Exp Med*. 1984;160(5):1519–31.
4. Lee EJ, Lee H, Park EM, Kang HJ, Kim SJ, Park CG. Immunoglobulin M and immunoglobulin G subclass distribution of anti-galactose- α -1,3-galactose and anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies in healthy Korean adults. *Transplant Proc*. 2021;53(5):1762–70.
5. Kersh GJ, Salzer J, Jones ES, Binder AM, Armstrong PA, Choudhary SK, et al. Tick bite as a risk factor for α -gal-specific immunoglobulin E antibodies and development

1 lentelė. Maisto produktų, vaistinių preparatų ir medicinos priemonių, galinčių sukelti reakcijas sergant alfa-gal sindromu, klasifikacija pagal santykinę riziką [37]

Kategorija	Tipas	Šaltinis
Pirminė rizika (didelė rizika)	Maistas	Raudona mėsa (jautiena, kiauliena, aviena, elniena)
		Vidaus organai (kiaulių inkstai, kepenys, širdis, žarnos)
		Kiaulienos žarnų apvalkalai (pvz., dešros)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Cetuximabas
Antrinė rizika (galima tolerancija, tačiau būtinas atsargumas)	Maistas	Pieno produktai (pienas, sūris, jogurtas, sviestas)
		Želatina (zefyrai, želė saldainiai ir kt.)
		Kolagenas (pvz., jautienos kolageno apvalkalai)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Kiaulės taukai
		Želatinos turinčios vakcinos (pvz.: MMR*, geltonojo drugio)
		Galvijų ir kiaulių širdies vožtuvai
		Kasos fermentų pakaitinė terapija
		Polivalentinis imuninės Fab preparatas
	Nepakankami duomenys (neaiški rizika)	Konservuotas tunas (galima kontaminacija žinduolių audiniais)
		Vištiena arba žuvis, kepta ant grilio, ant kurio prieš tai kepta raudona mėsa
		Želatina (kapsulės, hemostatinės medžiagos ir kt.)
		Heparinas
		Stearino rūgštis arba magnio stearatas (daugelio tablečių sudėtis)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Glicerolis (suspensijos, pvz., paracetamolio sirupas)
		Laktozė ir jos dariniai (pvz., aspirinas, kai kurie injekciniai vaistiniai preparatai)

* MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina. Pirminė rizika → rekomenduojama vengti; antrinė → kai kurie pacientai toleruoja; nepakankami duomenys → vertinti individualiai kiekvienam pacientui.

of α -gal syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(4):472–8.

6. Young I, Prematunge C, Pussegoda K, Corrin T, Waddell L. Tick exposures and α -gal syndrome: a systematic review of the evidence. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021;12(3):101674.
7. Apostolovic D, Mihailovic J, Commings SP, Wijnveld M, Kazimirova M, Starkhammar M, et al. Allergenomics of the tick *Ixodes ricinus* reveals important α -Gal-carrying IgE-binding proteins in red meat allergy. *Allergy*. 2020;75(1):217–20.
8. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, 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(4):549–52.
9. Fischer J, Riel S, Fehrenbacher B, Frank A, Schaller M, Biedermann T, et al. Spatial distribution of α -gal in *Ixodes ricinus*: a histological study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(5):101506.
10. Cabezas-Cruz A, Espinosa PJ, Alberdi P, Šimo L, Valdés JJ, Mateos-Hernández L, et al. Tick galactosyltransferases are involved in α -Gal synthesis and play a role during *Anaplasma phagocytophilum* infection and *Ixodes scapularis* tick vector development. *Sci Rep*. 2018;8(1):14664.
11. Crispell G, Commings SP, Archer-Hartman SA, Choudhary S, Dharmarajan G, Azadi P, et al. Discovery of α -gal-containing antigens in North American tick species believed to induce red meat allergy. *Front Immunol*. 2019;10:1056.

12. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, Santos LCB, McKay CS, Sanhueza CA, 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(3):213–20.
13. Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodžić A, de la Fuente J, Swoboda I. The α -gal syndrome and potential mechanisms. *Front Allergy.* 2021;2:783279.
14. Chakrapani N, Fischer J, Swiontek K, Codreanu-Morel F, Hannachi F, Morisset M, et al. α -Gal present on both glycolipids and glycoproteins contributes to immune response in meat-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(2):396–405.e11.
15. Hils M, Hoffard N, Iuliano C, Kreft L, Chakrapani N, Swiontek K, et al. IgE and anaphylaxis specific to the carbohydrate α -gal depend on IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(4):1050–1062.e6.
16. Commins SP. Diagnosis and management of α -gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):667–676.
17. Wilson JM, Platts-Mills TAE. The oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose and the α -Gal syndrome: insights from an epitope that is causal in immunoglobulin E-mediated immediate and delayed anaphylaxis. *EMJ Allergy Immunol.* 2018;3(1):89–98.
18. Vaz-Rodrigues R, Mazuecos L, de la Fuente J. Current and future strategies for the diagnosis and treatment of the α -gal syndrome (AGS). *J Asthma Allergy.* 2022;15:957–69.
19. Platts-Mills TAE, Li R, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):15–23.e1.
20. Zaky Ghobrial EM, El-Deeb MT, Awad YMM, Radwan NM. The frequency of beef allergy in children with cow milk allergy. *QJM.* 2024;117(2):hcae175.767.
21. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(3):155–64.
22. de la Fuente J, Cabezas-Cruz A, Pacheco I. α -gal syndrome: challenges to understanding sensitization and clinical reactions to α -gal. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(9):905–11.
23. Jappe U, Minge S, Kreft B, Ludwig A, Przybilla B, Walker A, et al. Meat allergy associated with galactosyl- α -(1,3)-galactose (α -Gal): closing diagnostic gaps by anti- α -Gal IgE immune profiling. *Allergy.* 2018;73(1):93–105.
24. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J, et al. Investigation into the α -gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2348–58.e4.
25. Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, Commins SP, Iweala OI, Platts-Mills TAE, et al. Galactose α -1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):598–602.
26. Apostolovic D, Grundström J, Perusko M, Kiewiet MBG, Hamsten C, Starkhammar M, et al. Course of IgE to α -Gal in a Swedish population of α -Gal syndrome patients. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(10):e12087.
27. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS, et al. Prevalence of type I sensitization to α -gal in forest service employees and hunters. *Allergy.* 2017;72(10):1540–7.
28. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, et al. The basophil activation test differentiates between patients with α -gal syndrome and asymptomatic α -gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):182–9.
29. Passanisi S, Lombardo F, Crisafulli G, Salzano G, Aversa T, Pajno GB. Novel diagnostic techniques and therapeutic strategies for IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(2):124–30.
30. Richens JG, Lee CM, Johri S. Improving the accuracy of medical diagnosis with causal machine learning. *Nat Commun.* 2020;11(1):3923.
31. Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, Mateos-Hernández L, Duscher GG, Sinha DK, et al. Environmental and molecular drivers of the α -Gal syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1210.
32. Larsen LF, Juel-Berg N, Hansen KS, Clare Mills EN, van Ree R, Poulsen LK, et al. A comparative study on basophil activation test, histamine release assay, and passive sensitization histamine release assay in the diagnosis of peanut allergy. *Allergy.* 2018;73(1):137–44.
33. 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(10):1308–15.
34. 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- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):637–8.
35. Zvara J, Smith AL, Mazzeffi MA, Kleiman AM, Tanaka K, Smith AR, et al. α -gal syndrome and cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(11):2805–11.
36. Patel C, Iweala OI. “Doc, will I ever eat steak again?”: diagnosis and management of α -gal syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(6):816–24.
37. Platts-Mills TAE, Li R, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2020;8(1):15–23.
38. Ünal D, Eyice-Karabacak D, Kutlu A, Demir S, Tüzer C, Arslan AF, et al. Oral immunotherapy in α -gal red meat allergy: could specific IgE be a potential biomarker in monitoring management? *Allergy.* 2023;78(12):3241–51.