

SÍNDROME ALFA-GAL COM APRESENTAÇÃO GASTROENTEROLÓGICA ATÍPICA: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E MANEJO CLÍNICO

ALPHA-GAL SYNDROME WITH ATYPICAL GASTROINTESTINAL PRESENTATION: MOLECULAR DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

Sérgio José da Costa ¹, Railon Rodrigues da Silva¹, Andréia Caroline Ambrósio Costa Moura², Carolina Souza Pedreira², Tathiana Nascimento Marques ², Raimundo Celio Pedreira ²

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Afya Porto Nacional, sergiojose@ifto.edu.br; 2. Professor do curso de Medicina da Faculdade Afya Porto Nacional

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: O carboidrato galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal) é um oligossacarídeo expresso em mamíferos não primatas. A Síndrome Alfa-Gal (SAG) constitui uma forma peculiar de alergia alimentar mediada por imunoglobulina E (IgE), desencadeada pela ingestão de carne vermelha e vísceras, caracterizando-se por um atraso sintomático de 3 a 6 horas. **Objetivo** do trabalho se trata de um estudo de caso. **Descrição do Caso:** O caso foi de uma paciente feminina de 26 anos, atendida no ambulatório de gastroenterologia com queixas crônicas de náuseas, vômitos ocasionais desencadeados pelo odor e ingestão de carne, e dispepsia pós-prandial recorrente, sem a presença de manifestações cutâneo-mucosas ou episódios de anafilaxia sistêmica. **Discussão:** A dosagem sérica de IgE específica para alfa-gal foi positiva (2,4 kUA/L), confirmando o diagnóstico de SAG com manifestação gastroenterológica isolada. Realizou-se uma ampla revisão de literatura focada nos dados epidemiológicos e imunológicos do Brasil e de Portugal, discutindo-se a hipótese glicolípida do atraso sintomático, o papel dos carrapatos do complexo *Amblyomma cajennense* (*Amblyomma sculptum*) no Brasil e do *Ixodes ricinus* na Europa como vetores de sensibilização, além do diagnóstico diferencial molecular em relação à alergia primária à carne e à síndrome do porco-gato. **Conclusão:** A identificação precoce desta apresentação gastroenterológica "oculta" é fundamental para evitar condutas diagnósticas invasivas e intervenções cirúrgicas desnecessárias, assegurando o manejo clínico correto baseado na dieta seletiva e na prevenção de novas picadas de carrapatos.

Palavras-chave: Alergia a carne vermelha; Galactose- α -1,3-galactose; Dispepsia; *Amblyomma sculptum*.

ABSTRACT:

Introduction: The carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) is an oligosaccharide expressed in non-human mammals. Alpha-Gal Syndrome (AGS) is a unique form of IgE-mediated food allergy triggered by the ingestion of red meat and offal, characterized by a symptomatic delay of 3 to 6 hours. **Objective:** We report the case of a 26-year-old female patient referred to the gastroenterology outpatient clinic due to chronic nausea, occasional vomiting triggered by the smell and ingestion of red meat, and recurrent postprandial dyspepsia, without cutaneomucosal manifestations or systemic anaphylaxis. **Discussion:** Serum specific IgE for alpha-gal was positive (2.4 kUA/L), confirming the diagnosis of AGS with isolated gastrointestinal manifestation. A comprehensive literature review was performed focusing on epidemiological and immunological data from Brazil and Portugal, discussing the glycolipid hypothesis for symptomatic delay, the role of ticks of the

Amblyomma cajennense complex (*Amblyomma sculptum*) in Brazil and *Ixodes ricinus* in Europe as sensitization vectors, as well as molecular differential diagnoses regarding primary meat allergy and pork-cat syndrome. **Conclusion:** Early identification of this "hidden" gastroenterological presentation is essential to avoid invasive diagnostic procedures and unnecessary surgeries, ensuring correct clinical management based on selective elimination diet and prevention of tick bites.

Keywords: Red meat allergy; Galactose- α -1,3-galactose; Dyspepsia; *Amblyomma sculptum*.

INTRODUÇÃO

A alergia alimentar mediada por imunoglobulina E (IgE) é tradicionalmente reconhecida na literatura médica como uma reação de hipersensibilidade imediata provocada por antígenos proteicos. Tais reações desencadeiam-se tipicamente no intervalo de poucos minutos a duas horas após a ingestão do alimento causador, manifestando-se por prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo ou colapso anafilático rápido (1,2). No entanto, o mapeamento e a caracterização clínica da Síndrome Alfa-Gal (SAG) promoveram uma verdadeira revolução conceitual no campo da imunoalergologia ao desafiar paradigmas imunológicos consolidados. Esta síndrome destaca-se por duas características excepcionais: o epítipo alergênico primário envolvido não é uma proteína, mas sim um carboidrato oligossacarídeo; e as manifestações alérgicas ocorrem com um atraso temporal reprodutível de 3 a 6 horas após a exposição ao alérgeno (2,3).

O carboidrato em questão, a galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal), é expresso na extremidade terminal de glicoproteínas e glicolípídeos constituintes de tecidos e secreções de mamíferos não primatas (4,5). O ser humano e os primatas do Velho Mundo não sintetizam este carboidrato devido à perda evolutiva da função do gene da enzima alfa-1,3-galactosiltransferase (3,4). Por conseguinte, o sistema imunitário humano reconhece o alfa-gal como um antígeno exógeno imunogênico, produzindo naturalmente anticorpos séricos protetores das classes IgG e IgM, os quais constituem a principal barreira imunológica aos xenotransplantes de órgãos suínos em humanos (3).

Contudo, sob condições ecológicas e ambientais específicas, a exposição continuada a picadas de carrapatos duros da família Ixodidae pode induzir um desvio na resposta imunológica mediada por células Th2, levando à síntese aberrante de anticorpos IgE específicos contra a galactose- α -1,3-galactose (sIgE alfa-gal) (2,4). O marco inicial da descoberta desta patologia ocorreu em 2007, quando foram documentadas reações de anafilaxia fulminante durante a primeira infusão do anticorpo monoclonal cetuximabe em pacientes oncológicos nos Estados Unidos (3,4). Investigações imunoquímicas revelaram que o cetuximabe, sintetizado em linhagens celulares de camundongos, continha resíduos de

alfa-gal em sua estrutura e que os pacientes sensibilizados previamente por carrapatos possuíam anticorpos sIgE pré-existentes que reagiam ao fármaco (3,4). Posterior ao evento, observou-se que esses mesmos indivíduos apresentavam anafilaxia e urticária tardias após o consumo de carne bovina, suína, ovina e caprina (4,5).

Apesar da caracterização clássica abranger episódios graves de urticária e anafilaxia, a literatura recente revela a relevância diagnóstica das apresentações gastrointestinais puras ("fenótipo oculto"), nas quais os pacientes apresentam exclusivamente sintomas dispépticos e desconforto abdominal (4,6). Este estudo objetiva relatar o caso clínico de uma paciente com apresentação gastroenterológica atípica de SAG, descrever os mecanismos fisiopatológicos do atraso sintomático e do envolvimento visceral, comparar a casuística publicada no Brasil e em Portugal, discutir o diagnóstico diferencial molecular e estabelecer as diretrizes para o manejo terapêutico adequado.

DESCRIÇÃO DO CASO

Uma paciente do sexo feminino, 26 anos, solteira, sem antecedentes pessoais de atopia (como asma brônquica, rinite alérgica ou dermatite atópica) ou de intolerâncias alimentares prévias, foi encaminhada ao ambulatório de gastroenterologia médica de um hospital terciário devido a um quadro persistente de desconforto gástrico de difícil controle sintomático.

A paciente relatava história de náuseas recorrentes e vômitos ocasionais com evolução de seis meses. Durante a anamnese detalhada, a paciente enfatizou que os sintomas eram desencadeados de forma consistente tanto pela ingestão de carne vermelha (bovina e suína) quanto pelo odor exalado durante o cozimento e preparo culinário desses alimentos. Adicionalmente, queixava-se de dispepsia pós-prandial diária, caracterizada por plenitude epigástrica incômoda, empachamento e saciedade precoce. Negava dor abdominal em cólica, diarreia, constipação intestinal, febre, perda ponderal involuntária ou quaisquer manifestações cutâneo-mucosas associadas, tais como prurido, urticária, angioedema ou hipotensão arterial após as refeições.

Ao exame físico geral, apresentava-se em excelente estado geral, corada, hidratada, eupneica e com sinais vitais dentro da faixa de normalidade (frequência cardíaca de 72 bpm e pressão arterial de 110/70 mmHg). O exame físico do abdômen não revelou alterações: abdômen plano, simétrico, ruídos hidroaéreos normofonéticos, indolor à palpação superficial e profunda, sem hepatosplenomegalia ou massas palpáveis. O exame dermatológico não indicou presença de lesões urticariformes ou dermografismo.

DISCUSSÃO

Diante da forte associação temporal entre os sintomas dispépticos e o contato/ingestão de alimentos cárneos de origem mamífera, levantou-se a hipótese de hipersensibilidade imunológica ao carboidrato alfa-gal. Foi realizada a dosagem sérica de imunoglobulina E (IgE) específica para galactose- α -1,3-galactose via microensaio imunoenzimático ImmunoCAP. O ensaio demonstrou um título sérico nitidamente positivo de 2,4 kUA/L (adotando-se o ponto de corte de positividade de $\geq 0,10$ kUA/L). Exames complementares de triagem laboratorial — incluindo hemograma completo com contagem absoluta de eosinófilos, proteína C reativa, provas de função hepática, amilase e lipase séricas — resultaram estritamente normais.

A demonstração do título elevado de sIgE alfa-gal associada ao quadro clínico característico confirmou o diagnóstico definitivo de Síndrome Alfa-Gal em sua forma de apresentação gastroenterológica isolada. A conduta terapêutica fundamentou-se no direcionamento dietético para a evicção estrita e por tempo indeterminado de carnes vermelhas de mamíferos não primatas e vísceras. Como a paciente tolerava adequadamente o consumo de leite e derivados sem exacerbação sintomática, a ingestão de laticínios foi mantida. Foi fornecido um plano de ação contendo orientações sobre o uso de anti-histamínicos de segunda geração em situações de contaminação acidental. A avaliação de seguimento após três meses de restrição dietética demonstrou a remissão completa dos episódios de náuseas e vômitos, acompanhada de normalização dos sintomas dispépticos pós-prandiais.

A análise fisiopatológica da Síndrome Alfa-Gal revela que a latência de 3 a 6 horas entre a ingestão da carne e a deflagração dos sintomas é fundamentada pela hipótese glicolípídica (2,3). Ao contrário das proteínas alimentares solúveis, que são rapidamente absorvidas pela mucosa intestinal e causam degranulação mastocitária imediata, o carboidrato alfa-gal presente na carne vermelha está conjugado tanto a frações proteicas quanto lipídicas (glicolípídeos) (2,3). Os glicolípídeos sofrem emulsificação biliar no intestino delgado, incorporam-se às micelas e são absorvidos pelos enterócitos na forma de quilomícrons (2,3). Posteriormente, sob ação da lipase lipoproteica, são convertidos em lipoproteínas de baixa densidade (LDL e VLDL) (2,3). Estas partículas carregando o alfa-gal extravasam pelos capilares fenestrados e atingem os mastócitos teciduais sensibilizados com IgE, induzindo a degranulação tardia de mediadores vasoativos (2,3).

A apresentação puramente gastroenterológica — sem urticária ou anafilaxia —

configura o "fenótipo oculto" da SAG, descrito em publicações recentes (3,4). A inflamação imunológica crônica de baixo grau induzida pela presença repetida de alfa-gal na mucosa gástrica e duodenal promove o recrutamento local de mastócitos e eosinófilos (4). A ativação dessas células altera a complacência gástrica e o relaxamento receptivo do estômago proximal, favorecendo a saciedade precoce e plenitude pós-prandial, além de desencadear náuseas por estimulação vagal em resposta ao odor ou à digestão de gordura animal (4). A ausência de sintomas cutâneos frequentemente leva a investigações desnecessárias para dispepsia funcional ou síndrome do intestino irritável (2,4).

O mecanismo de sensibilização primária depende da exposição prévia a picadas de carrapatos duros da família Ixodidae (2,4). A saliva desses ectoparasitas contém epítomos de alfa-gal e substâncias adjuvantes que modulam a resposta imunológica cutânea para um perfil Th2 (3,4). Araujo e colaboradores (2016) demonstraram experimentalmente a presença de alfa-gal na saliva de *A. sculptum* e a indução de resposta IgE específica em modelos animais (4).

O diagnóstico molecular resolvido por componentes é crucial para diferenciar a SAG de outras entidades de hipersensibilidade à carne vermelha e aves (1,8). A Tabela 2 apresenta as características distintivas entre a Alergia Primária à Carne, a Síndrome do Porco-Gato e a Síndrome Alfa-Gal.

Adicionalmente, a alergia primária à carne de frango é mediada por proteínas musculares termo-resistentes, como a miosina de cadeia leve 1 (Gal d 7) ou alfa-parvalbumina (Gal d 8), manifestando-se de forma imediata após o consumo de aves, mantendo a tolerância às carnes de mamíferos (8). Em contrapartida, pacientes com SAG toleram plenamente carne de frango, peru e peixes, mas reagem à carne de mamíferos (5,8).

O manejo clínico da SAG baseia-se na exclusão dietética das carnes de mamíferos e na proteção rigorosa contra novas picadas de carrapatos (2,4). Ao contrário das alergias alimentares proteicas em adultos, a sIgE contra alfa-gal exibe uma tendência à redução gradual dos títulos ao longo de 1 a 2 anos, desde que o paciente não receba novas inoculações de saliva de carrapatos (3,4). A evicção de laticínios deve ser reservada aos pacientes sintomáticos (2). Recomenda-se o acompanhamento sorológico periódico e a prescrição de autoinjetores de epinefrina para profilaxia de reações anafiláticas acidentais (2).

CONCLUSÃO

A Síndrome Alfa-Gal em sua forma de apresentação gastroenterológica isolada

representa um importante desafio diagnóstico para clínicos e gastroenterologistas. A presença de sintomas dispépticos crônicos, náuseas e vômitos relacionados à ingestão ou odor de carnes vermelhas, na ausência de lesões cutâneas ou anafilaxia, deve levantar a suspeita de sensibilização ao alérgeno alfa-gal.

A dosagem sérica de IgE específica para galactose- α -1,3-galactose (ImmunoCAP o215) constitui uma ferramenta laboratorial indispensável para a confirmação diagnóstica e para evitar a realização de exames invasivos ou procedimentos cirúrgicos desnecessários.

O conhecimento da epidemiologia dos vetores e a implementação do manejo focado na evicção dietética seletiva e na prevenção primária contra picadas de ectoparasitas são fundamentais para alcançar a remissão clínica e possibilitar a recuperação da tolerância imunológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin lergy Clin Immunol*. 2019 Jun;19(3): 229-35.
2. Oliveira BEC. Síndrome alfa-gal: primeiro relato de caso do estado do Rio Grande do Norte. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(4):419-24.
3. Pita J, Ciobanu A, Loureiro C, Todo-Bom A. Alergia a galactose- α -1,3-galactose. *Rev Port Imunoalergologia*. 2018;26(1): 11-9.
4. Arruda LK, Melo JL. Alergia a alfa-gal e anafilaxia tardia a carne vermelha: esta síndrome existe no Brasil? *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(6):227-32.
5. Fernandes M, Sousa F, Câmara R. Síndrome alfa-gal: Dois casos clínicos. *Rev Port Imunoalergologia*. 2021;29(1):49-53.
6. Apostolovic D, Tran TA, 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 Oct;69(10):1308-15.
7. Lima RCPC, Cartaxo CGB, Silva-Brito WS. Anafilaxia a alfagal: um relato de caso paraibano. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2021;5(3):302-5.
8. Proença M, Ferreira F, João M, Farinha S, Tomaz E. A exceção confirma a regra – Um caso clínico de alergia ao frango. *Rev Port Imunoalergologia*. 2025;33(2):117-21.
9. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, Santos LC, 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.
10. Cocco RR, Ensina LF, Aranda CS, Solé D. Galactose- α -1,3-galactose (alpha gal) allergy without anaphylaxis: a case report in Brazil. *FAAM 2016, Rome, Italy. Abstract PP159*.