



Alpha-Gal-assoziierte verzögerte Anaphylaxie gegen rotes Fleisch als Berufskrankheit

Falldarstellung

Anamnese

Der 30-jährige Patient stellte sich erstmals im August 2015 in unserer Sprechstunde vor. Seit einem Jahr leide er ca. 5-mal im Monat unter rezidivierenden Angioödem der Lippe und Zunge mit Atemnot sowie später auch Diarrhö. Die Beschwerden treten jeweils nach dem Konsum oder Abschmecken roten Fleisches auf. Allein die geringste Menge (z. B. das Abschmecken eines Esslöffels Rindersuppe) führte zu einem verzögerten Angioödem. Das Angioödem trat an den Tagen des Konsums von rotem Fleisch in der Nacht oder frühmorgens (jeweils 6–8 h nach Konsum) auf. Es ließ sich eine Dosisabhängigkeit erfragen: Wurde Steak verzehrt, waren die Symptome ausgeprägter und betrafen mehrere Organsysteme, wurde ein Gericht lediglich abgeschmeckt, stellte sich das Angioödem nur in Form einer leichten bis moderaten Lippenschwellung ein. Anfänglich kam es nach 12 h zu einer Restitutio ad integrum. Im Verlauf wurden die Intervalle länger, und die Angioödeme hielten jeweils 2 Tage lang an. Die Angioödeme traten unabhängig von körperlicher Anstrengung auf. Der Patient reagierte dabei sowohl auf Muskelfleisch (Steak) als auch auf Innereien.

Der Patient leidet im Frühjahr an Rhinitissymptomen, und als Kind sei bei ihm eine Hausstaubmilbenallergie festgestellt worden.

Der Patient arbeitete seit 15 Jahren als Koch. Die Familienanamnese bezüglich eines Angioödems war unauffällig.

Vermehrte Zeckenstiche wurden nicht berichtet. Allerdings gab der Patient an, im Sommer 2014 von einer Zecke gestochen worden und aufgrund einer anhaltenden Umgebungsrötung in ärztlicher Behandlung gewesen zu sein.

Klinischer Befund

Angioödem der Ober- bzw. Unterlippe (eigene Aufnahme des Patienten; **Abb. 1a**) sowie der Normalbefund (**Abb. 1b**).

Allergologische Untersuchungen

Prick-to-Prick mit vom Patienten mitgebrachten Nahrungsmitteln

- NaCl: –
- Histamin: +++
- Schweinefleisch: –
- Rindfleisch: +
- Gelatine: +

Serologische Untersuchungen

- Pathologisch: Ges-IgE i.S.: 294 kU/l; IgE gegen rGly m 4 (PR-10): 28,6 kU/l (Beurteilung: keine klinische Relevanz, Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelsensibilisierung)
- Normalbefunde: Tryptase: 2,9 µg/l sowie spezifisches IgE gegen Allergenextrakte: Nahrungsmittelmischungen: Fx 5 (ThermoFisher Scientific/Phadia, Freiburg, Deutschland): (Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Kabeljau, Weizenmehl, Erdnuss, Sojabohne); einzelne Nahrungsmittelallergenextrakte: Weizenmehl, Rindfleisch, Schweinefleisch, Hammelfleisch, Gelatine, Hühnerfleisch: IgE-negativ; Inhalationsallergenextrakte: Katzenschuppen: IgE-negativ
- Spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelprofil I und II (Euroimmun, Lübeck, Deutschland): Klasse 0 (Hühnereiweiß, Eigelb, Milch, Kasein, Hefe, Weizenmehl, Roggen, Reis, Sojabohne, Sesam, Erdnuss, Haselnuss, Mandel, Kiwi, Pfirsich, Aprikose, Tomate, Karotte, Kartoffel, Sellerie, Dorsch, Krabbe, Apfel, Knoblauch, Schweinefleisch, Pfeffer, Sesam, Senfkörner, Sonnenblumenkerne, Wassermelone, Shrimps, Roggenmehl, Orange, Ba-

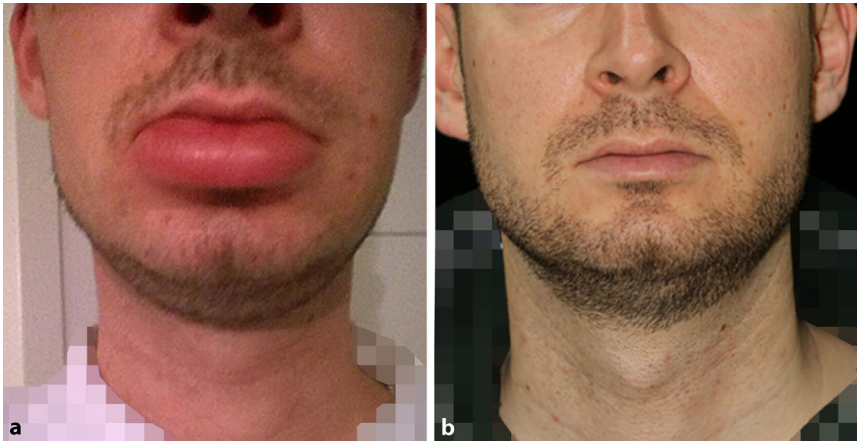


Abb. 1 ▲ a Angioödem der Unterlippe. b Normalzustand

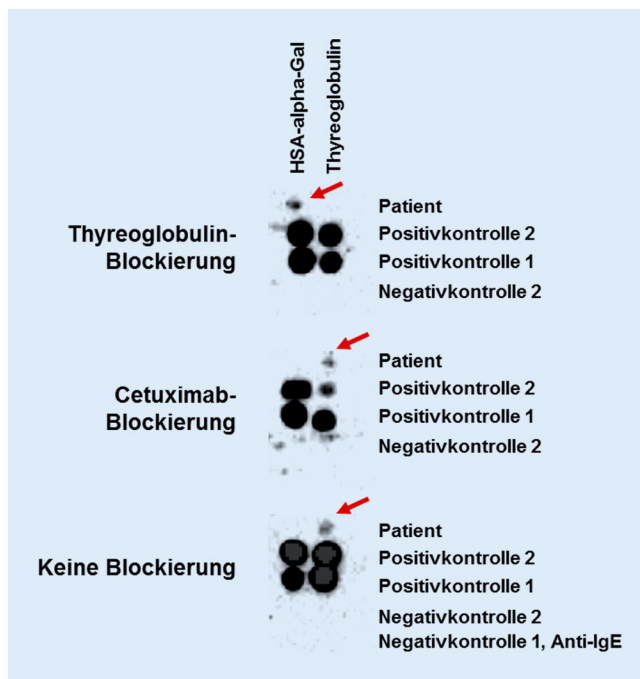


Abb. 2 ◀ Bindung von IgE aus dem Patientenserum an die alpha-Gal tragenden diagnostischen Moleküle HSA-alpha-Gal und Thyreoglobulin. Obwohl das Signal des Patientenserums sehr schwach ist, werden Unterschiede in der IgE-Bindung an die alpha-Gal-Analyten deutlich

nane, „crossreactive carbohydrate determinants“ [CCD]-Marker)

- Spezifisches IgE gegen relevante Allergenkomponenten (ThermoFisher Scientific/Phadia): Omega 5-Gliadin des Weizens (Tri a 19), Lipidtransferprotein des Weizens (Tri a 14); nBos d 6 (Serumalbumin), nBos d 8 (Kasein), Galactose-alpha-(1,3)-Galactose (Rinder-Thyreoglobulin), MUXF kreuzreaktive Kohlenhydrat-determinante CCD: sämtlich IgE-negativ
- C1-Esterase-Inhibitor funktionell und quantitativ: normwertig; Borrelienserologie: negativ

Experimenteller Immunoblot mit alpha-Gal tragenden Analyten

1. Reduzierender Immunoblot
 - Zielantigen Cetuximab: IgE-reaktiv
 - Zielantigen humanes Serumalbumin (HSA)-Galactose-alpha-(1,3)-Galactose (alpha-Gal): IgE-reaktiv
2. Nativer Blot (Abb. 2)

Die alpha-Gal tragenden diagnostischen Moleküle HSA-alpha-Gal und Rinder-Thyreoglobulin wurden per Dot Blot analysiert. Dazu wurden die Glykoproteine 1 µg/dot auf einen Streifen Nitrozellulosemembran auf-

getragen. Diese Streifen wurden mit Tris-gepufferter Salzlösung (pH 7,4; 50 mM), die 0,5 % Tween20 enthielt, gewaschen. Die Streifen wurden danach mit verschiedenen Seren über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Für die Identifikation der alpha-Gal-Spezifität von Serum-IgE wurden die Seren 2 h bei Raumtemperatur mit Thyreoglobulin (50× konzentriert gegenüber spezifischem Serum-IgE der Positivkontrolle, 0,83 nmol) und Cetuximab (1000× konzentriert, 17 nmol) inkubiert und danach auf die Streifen gegeben. Nach Waschen mit „TRIS-buffered saline tween“ (TBST) erfolgte die Detektion von gebundenem Serum-IgE mittels Peroxidase (HRP)-gekoppeltem Anti-IgE-Antikörper (2 h, Raumtemperatur [RT]). Die Auswertung erfolgte per Chemilumineszenz mit Materialien nach Herstellerempfehlung (Firma Bio-Rad, Hercules, CA, USA; [6]).

Diagnose

Verzögerte Anaphylaxie bei berufsrelevanter Sensibilisierung gegen alpha-Gal.

Therapie und Verlauf

Die anamnestischen Angaben mit rezidivierender verzögerter Quincke-Symptomatik nach Rindfleischkonsum konnten mittels Prick-to-Prick-Testung nachvollzogen werden. Allerdings fanden sich im spezifischen IgE bei Euroimmun und im spezifischen IgE bei ThermoFisher Scientific keine Sensibilisierungen gegenüber Schweinefleisch, Rindfleisch oder Hammelfleisch und keine Sensibilisierung gegenüber Galactose-alpha-(1,3)-Galactose (alpha-Gal). Erst die Untersuchung auf IgE gegen alpha-Gal mittels Immunoblot konnte die Diagnose einer verzögerten Typ-I-Allergie gegen alpha-Gal sichern.

Der Patient versuchte so gut wie möglich, den Kontakt zu und die Nahrungsaufnahme von Fleisch und Gelatine zu meiden. Jedoch musste er bei seiner Arbeit als Koch weiterhin Speisen (z. B. Rindfleischsuppe) abschmecken. Unter der prophylaktischen Gabe von Deslo-

ratadin war er zunächst beschwerdefrei. Als er einmalig die Einnahme von Desloratadin vergessen hatte, kam es erneut zu einem verzögerten (nach 7 h) Angioödem der Lippe mit Atemnot nach dem Abschmecken von Rindfleischsuppe. Seitdem wurde durchgehend Desloratadin 5 mg 2-mal/Tag eingenommen. Es kam zu keiner weiteren Lippen- und Zungenschwellung, jedoch zu verzögerten Magenkrämpfen und starken Durchfällen nach dem Abschmecken von fleischhaltigen Nahrungsmitteln (Crescendo der Symptomatik). Wir empfehlen die vollständige Meidung von alpha-Gal-haltigen Nahrungsmitteln und meldeten die Erkrankung der zuständigen Berufsgenossenschaft (BG) Nahrungsmittel und Gastgewerbe mittels Hautarztbericht. Daraufhin wurde dem Patienten fristlos gekündigt, was uns dazu veranlasste, eine ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit zu erstatten. Die BG beauftragte das Berufsdermatologische Zentrum in Osnabrück zur Erstellung eines Gutachtens. Die Gutachter bestätigten die Diagnose einer verzögerten Soforttypallergie gegen rotes Fleisch und Innereien bei Typ-I-Sensibilisierung gegenüber alpha-Gal. Die Symptome würden durch die berufliche Tätigkeit wesentlich mit verursacht, die Erkrankung sei schwer und auch wiederholt rückfällig und habe bei objektivem Zwang zur Unterlassung der verursachenden Tätigkeiten zur Aufgabe des Berufes geführt. Es wurde dargelegt, dass keine messbare Minderung der Erwerbsfähigkeit (0 %) vorliegt. Dies wurde unter anderem damit begründet, dass bei dem Versicherten bislang nur Symptome bei systemischer Aufnahme des Allergens aufgetreten waren und eine entsprechende Exposition gegenüber alpha-Gal auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt nur in geringem Umfang vorkommt.

Durch die BG wurde eine Berufskrankheit (BK 5101) anerkannt. Der Patient wird zurzeit zur sozialpädagogischen Fachkraft in einer Behinderteneinrichtung ausgebildet. Finanziell erleidet er durch die Umschulung zwar deutliche Einbußen, die aber nach Ansicht des Patienten durch günstige Arbeitszeiten ohne Schichtdienst kompensiert werden. Der

Hautarzt <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4224-4>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

W. Anemüller · M. Mohr · R. Brans · A. Homann · U. Jappe

Alpha-Gal-assoziierte verzögerte Anaphylaxie gegen rotes Fleisch als Berufskrankheit

Zusammenfassung

Bei einem 30-jährigen Koch mit rezidivierenden verzögerten Angioödem konnte anamnestisch und laborexperimentell als Ursache die Sensibilisierung gegen das Kohlenhydratepitop Galactose-alpha-(1,3)-Galactose (alpha-Gal) aufgedeckt werden. Mit der Diagnose einer verzögerten Anaphylaxie bei Sensibilisierung gegen alpha-Gal erfolgte aufgrund des beruflichen Bezuges die Meldung an die Berufsgenossenschaft mittels Hautarztbericht BK 5101. Hierauf wurde dem

Patienten fristlos gekündigt. Als Konsequenz zeigten wir eine Berufskrankheit an. Diese Kasuistik stellt die Bedeutung der unterdiagnostizierten, potenziell lebensbedrohlichen Allergie gegen das Disaccharid alpha-Gal des roten Fleisches als Berufskrankheit dar.

Schlüsselwörter

Angioödem · Sensibilisierung · Allergie · Unfallversicherungsträger · Verzögerte Typ-I-Allergie

Alpha-Gal-associated delayed red meat anaphylaxis as an occupational disease

Abstract

In a 30-year-old chef with recurrent delayed angioedema history as well as the experimental detection of IgE antibodies against galactose-alpha-(1,3)-galactose (alpha-Gal) pointed to alpha-Gal as the causative agent. The diagnosis, therefore, was delayed anaphylaxis due to alpha-Gal. Because of the potential relationship to his profession, we submitted a dermatologist's report BK 5101 to the liability and insurance association, whereupon his contract of employment was

terminated without notice. As a consequence, we reported an occupational disease. This case demonstrates an underdiagnosed, potentially life-threatening allergy to the disaccharide alpha-Gal in red meat as an occupational disease.

Keywords

Angioedema · Hypersensitivity · Allergy · Accident insurance · Delayed hypersensitivity, type 1

Patient meidet weiterhin den Konsum von rotem Fleisch und Gelatine, führt ein Notfallset mit sich (Epinephrin-Pen, Glukokortikosteroide und Dimetinden) und ist aktuell bis auf eine Ausnahme beschwerdefrei: Es war zu einem verzögerten Angioödem der Lippe nach der Einnahme von gelatinehaltigen Erkältungskapseln (Gelomyrtol® Kapseln) im Rahmen eines grippalen Infektes gekommen.

Diskussion

Die verzögerte Typ-I-Allergie gegen rotes Fleisch tritt in Deutschland häufiger auf als bisher angenommen und ist wahrscheinlich unterdiagnostiziert [1]. Im Gegensatz zur Proteinkontaktdermatitis, bei der die Soforttypallergie gegen Proteine gerichtet ist, handelt es sich

bei der Anti-alpha-Gal-IgE-assoziierten Allergie um eine Typ-I-Sensibilisierung gegen das Oligosaccharid Galactose-alpha-(1,3)-Galactose (alpha-Gal). Dieses Zuckermolekül kommt beim Menschen nicht vor, jedoch bei Säugetieren außer Primaten [2]. Sensibilisierte Patienten reagieren verzögert ca. 3–6 h nach Konsum von rotem Fleisch, Innereien, Gelatine und alpha-Gal-haltigen Medikamenten, wie z. B. Cetuximab und Gelatinehaltigen Volumenersatzmitteln, mit allergischen Reaktionen. Geflügel wird hingegen vertragen [3–5]. Bei allen Patienten werden spezifische IgE-Antikörper gegen das Oligosaccharid nachgewiesen [3–5]. Interessanterweise zeigte sich bei unserem Patienten der Immuno-blot [6] positiv für IgE gegen alpha-Gal, während sich im automatisierten ELISA-System CAP-FEIA (Immuno-

CAP, ThermoFisher Scientific, Freiburg, Deutschland) kein spezifisches IgE gegen das alpha-Gal-tragende Rinder-Thyroglobulin nachweisen ließ. Bezüglich der allergenspezifischen IgE-Bestimmung sind immer wieder zwischen verschiedenen Methoden diskrepante IgE-Ergebnisse zu beobachten. Das kann auf der sterischen Präsentation der Allergene im Testverfahren beruhen, aber auch auf chemische Veränderungen der Allergenstruktur während des Verfahrens zurückzuführen sein. Im Immunoblot wird unter reduzierenden und denaturierenden Bedingungen gearbeitet, im ImmunoCAP nicht. In einigen Fällen konnte mittels experimenteller Immunoblots bei ImmunoCAP-Negativität IgE gegen alpha-Gal nachgewiesen werden [6].

Voraussetzung für die allergische Reaktion des Patienten ist eine Sensibilisierung wahrscheinlich perkutan (Zeckenstich, [subkutane] Applikation alpha-Gal-haltiger Medikamente), per infusionem, per ingestionem, möglicherweise auch per inhalationem [7, 8]. Die nachfolgende Aufnahme großer Mengen von alpha-Gal in entsprechenden Nahrungsmitteln – wobei der Fettanteil und die Menge des Fleisches einen Einfluss haben –, aber auch zusätzliche körperliche Anstrengung scheinen eine Rolle als Augmentationsfaktoren zu spielen [5]. Die verdauungsbedingte Zeitverzögerung könnte die verspätete Anaphylaxie erklären [1].

Erstmals wurde im Jahr 2008 über anaphylaktische Reaktionen nach Applikation des monoklonalen Antikörpers Cetuximab, das ein alpha-Gal-Epitop in der Fab-Region enthält, berichtet [3]. Serologisch bestätigte sich, dass die betroffenen Patienten spezifische IgE-Antikörper gegen alpha-Gal aufwiesen. Da es schon bei der Erstgabe von Cetuximab zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kam, vermutete man eine zuvor stattgefundene Sensibilisierung. Verglichen mit anderen Gebieten der USA fand man im Südosten der USA eine deutlich erhöhte Sensibilisierungsrate gegenüber alpha-Gal. In dieser Region fanden sich sowohl schwere allergische Reaktionen gegen Cetuximab als auch eine erhöhte Inzidenz des durch Zecken übertrage-

nen Rocky-Mountain-Fleckfiebers. Dies lenkte den Verdacht auf den Stich von Zecken als Sensibilisierungsweg [9]. Neben dem Südosten der USA zeigte sich auch in Australien ein Zusammenhang mit Zeckenstichen [10]. In Europa ist der Zusammenhang zu Zeckenstichen nicht so eindrücklich belegt. Es gibt Hinweise, dass auch hier die heimische Zecke *Ixodes ricinus* einen möglichen Übertragungsweg darstellt [11, 12]. Unser Patient gibt an, im Sommer 2014 von einer Zecke gestochen worden und aufgrund einer anhaltenden Umgebungsrötung in ärztlicher Behandlung gewesen zu sein. Die Borrelienserologie fand sich damals und aktuell negativ. Dass der Patient klinisch auch auf Gelatine reagiert, basiert auf einer Kreuzreaktion, die nicht in jedem Fall bei einer anti-alpha-Gal-IgE-bedingten Säugetierfleischallergie vorkommt [13], die aber sowohl beruflich als auch privat (Medikamente: Vakzine, Kolloide, Medikamentenpräparationen mit Gelatine als Füllstoff [8]) für den Patienten erhebliche Konsequenzen hat. Alpha-Gal wurde in rindergelatinebasierten Produkten (einschließlich Kolloiden) nachgewiesen.

Bei dem hier vorgestellten rezidivierenden Angioödem eines Koches handelt es sich um eine schwere und wiederholt rückfällige Hauterkrankung, die zur Unterlassung der Tätigkeit gezwungen hat, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich war. Somit sollte bei Köchen mit klinisch relevanter Sensibilisierung gegen alpha-Gal mit verzögerter Anaphylaxie gegen rotes Fleisch die Anerkennung einer Berufskrankheit geprüft werden.

Wir zeigen anhand dieser Kasuistik eine bisher noch unterdiagnostizierte verzögerte Soforttypallergie gegen rotes Fleisch, die nicht auf Rinderserumalbumin, also einem Protein, beruht, sondern auf einem Disaccharid und die auch keine klassische Proteinkontaktdermatitis auf Serumalbumine darstellt, sondern auf ein neues Allergen des Säugetierfleisches, und deren Bedeutung als Berufskrankheit.

Fazit für die Praxis

- Bei verzögerten Angioödemem ist an die Sensibilisierung gegen alpha-Gal zu denken.
- Es kann CAP-negative alpha-Gal-Anaphylaxien geben, an die unbedingt gedacht werden sollte.
- Neben rotem Fleisch ist alpha-Gal in Innereien, Gelatine und alpha-Gal-haltigen Medikamenten, wie z. B. Cetuximab und Gelatine-haltigen Volumenersatzmitteln, einigen Impfstoffen, einigen Ovula etc., enthalten.
- Bei Verdacht auf alpha-Gal-Allergie und beruflichem Bezug sollten sofort eine Meldung an den zuständigen Unfallversicherungsträger und die Konsultation eines allergologischen Kompetenzzentrums erfolgen.
- Eine gezielte Anamnese bezüglich Zeckenstich ist sinnvoll, da dies den Sensibilisierungsweg darstellen kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Jappe, MSc

Forschungsgruppe Klinische und Molekulare Allergologie des Forschungszentrums Borstel, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)

Parkallee 35, 23845 Borstel, Deutschland
ujappe@fz-borstel.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Anemüller, M. Mohr, R. Brans, A. Homann und U. Jappe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Fischer J, Biedermann T (2016) Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:38–43
2. Jappe U (2012) Allergie auf Säugetierfleisch – α -Gal: Neues Epitop, neue Entität? *Hautarzt* 63:299–306

-
3. Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al (2008) Cetuximab- Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *N Engl J Med* 358:1109–1117
 4. Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al (2009) 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* 123:426–433
 5. Commins SP, Platts-Mills TA (2009) Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 124:652–657
 6. Jappe U, Minge S, Kreft B et al (2018) Meat allergy associated with α -Gal—Closing diagnostic gaps by anti- α -Gal IgE immune profiling. *Allergy* 73(1):93–105. <https://doi.org/10.1111/all.13238>
 7. Jappe U (2014) Verzögerte Anaphylaxie durch versteckte Nahrungsmittelallergene. *Allergologie* 37:265–274
 8. Wedi B (2017) alphaGAL in Therapeutika: Relevant-ter als gedacht? *Hautarzt* 68:246–247
 9. Commins SP, James HR, Kelly LA et al (2011) The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 127:1286–1293
 10. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR et al (2009) An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 190:510–511
 11. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA et al (2013) Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 68:549–552
 12. Commins SP, Jerath MR, Cox K (2016) Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol J Int J* 65:16–20
 13. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA et al (2012) Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 129:1334–1342