

# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

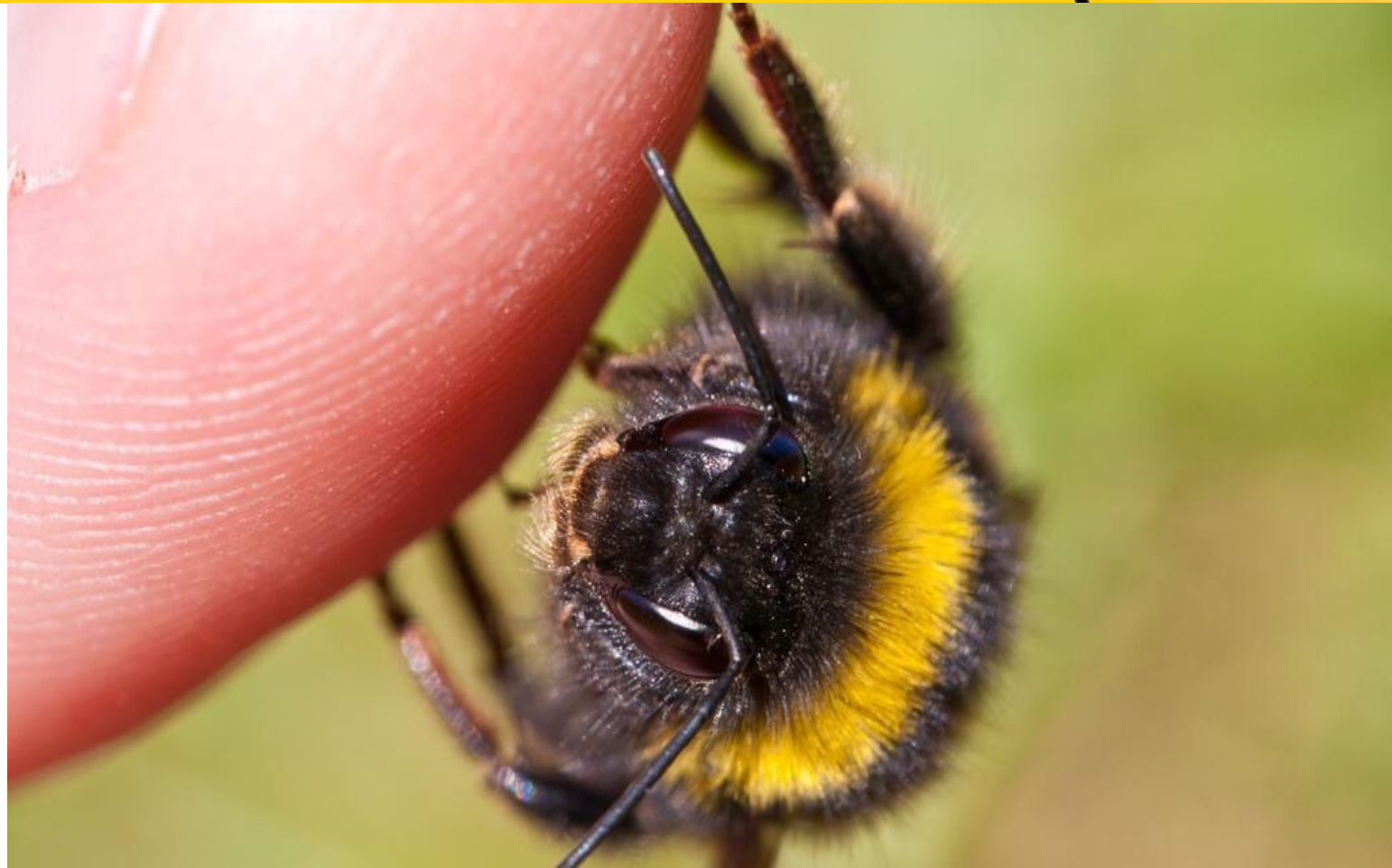
20 y 21 de abril de 2023

Hospital Universitario  
Reina Sofía, Córdoba



## Uso integrado de la IgE para el diagnóstico de la sensibilización al veneno de los himenópteros

Dr. López Salgueiro  
Córdoba 20-04-2023



# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



La presencia de pruebas cutáneas intradérmicas positivas a más de un himenóptero aparecen en cerca del 50% de los casos cuando utilizamos para el diagnóstico extractos completos purificados de apis, vespula y polistes.

HEMMER W, FOCKE M, KOLARICH D, WILSON IB, ALTMANN F, WÖHRL S, GÖTZ M, JARISCH R.

Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honey bee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy.

J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):1045-52.

MÜLLER UR, JOHANSEN N, PETERSEN AB, FROMBERG-NIELSEN J, HAEBERLI G.

*Hymenoptera* venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5.

Allergy 2009;64:543-8.

Pruebas cutáneas			
Apis	+	Apis	+
Vespula	-	Vespula	+
Polistes	-	Polistes	-
Apis	-	Apis	+
Vespula	+	Vespula	-
Polistes	-	Polistes	+
Apis	-	Apis	-
Vespula	-	Vespula	+
Polistes	+	Polistes	+
Apis	-		
Vespula	-		
Polistes	-		

Si hay indicación clínica, ¿pautaríamos ya inmunoterapia?  
 En caso negativo, ¿pediría alguna prueba complementaria más?  
 ¿Qué pruebas o determinaciones solicitaría?

# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023

Hospital Universitario  
Reina Sofía, Córdoba

Hospital  
Universitario  
Reina Sofía  
**HURS**

UNIVERSIDAD  
D.  
CÓRDOBA



**Honeybee**  
*Apis mellifera* | *Apis cerana* |  
*Apis* spp.  
Subfamily: Apinae



**Yellow Jacket**  
*Vespula vulgaris* | *Vespula*  
*germanica* | *Vespula* spp.  
Subfamily: Vespinae



**Paper wasp**  
*Polistes dominula* | *Polistes*  
*gallicus* | *Polistes* spp.  
Subfamily: Polistinae

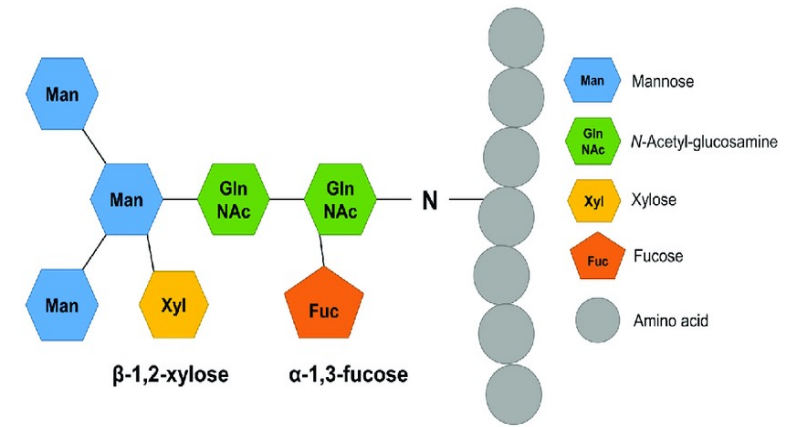
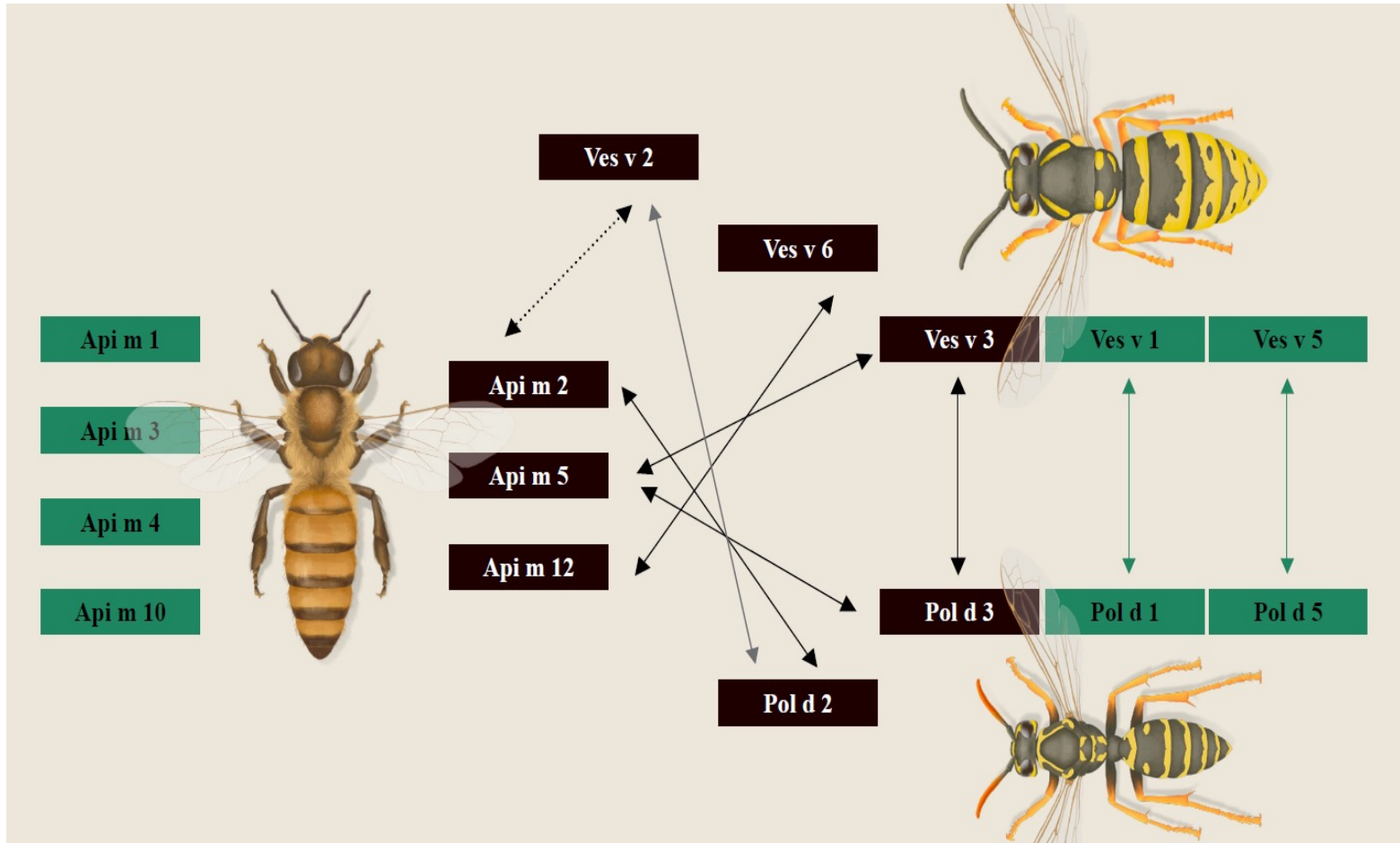


**Allergen  
source**



# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



CCD's



## Componentes Moleculares del Veneno de Himenópteros (Venoma)

### 1.- Componentes responsables de reactividad cruzada

#### 1.a- Determinantes carbohidratados de reactividad cruzada (CCD's)

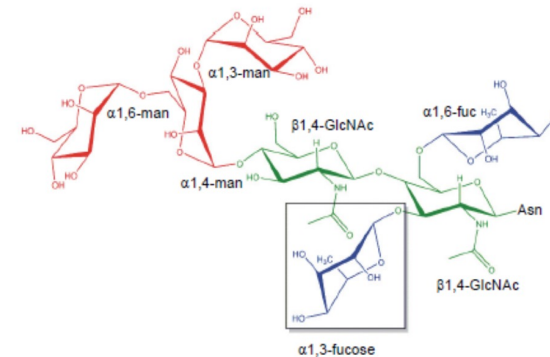
La mayoría de los componentes alergénicos del veneno de himenópteros son glucoproteínas con uno o más residuos carbohidratados.

En especial, el residuo **alfa-1,3-fucosa** es altamente inmunogénico (ya que no se haya en el ser humano) pudiendo inducir la síntesis de IgE.

Normalmente, esta IgE no es clínicamente relevante pero es responsable de inducir múltiples positivos en pruebas cutáneas y en determinaciones de IgE específica a extractos completos o a componentes de origen natural.

Allergenic molecule	Biochemical name	IUIS code	MW (kDa)	Native allergen contains CCDs
<i>Apis cerana</i> (eastern honeybee)				
Api c 1	Phospholipase A2	58	16	Yes
<i>Apis mellifera</i> (European, western or common honeybee)				
Api m 1	Phospholipase A2	65	16	Yes
Api m 2	Hyaluronidase	67	45	Yes
Api m 3	Acid phosphatase	68	49	Yes
Api m 4	Melittin	69	3	No
Api m 5	Allergen C/DPP IV	70	100	Yes
Api m 10	CRP / Icarapin	66	55	Yes
Api m 12	Vitellogenin	735	200	Yes
<i>Bombus pennsylvanicus</i> (American bumblebee)				
Bom p 1	Phospholipase A2	156	16	Yes
Bom p 4	Protease	157	27	No
<i>Bombus terrestris</i> (Large earth bumblebee)				
Bom t 1	Phospholipase A2	158	16	Yes
Bom t 4	Protease	159	27	Yes

Allergen	Name/Function	MW (kDa)	Potential N-glycosylation
<i>European paper wasps (Polistes dominula, P. gallicus)</i>			
Pol d 1, Pol g 1	Phospholipase A1	34	1
Pol d 4	Protease	33	6
Pol d 5, Pol g 5	Antigen 5	23	0
<i>Yellow jackets (Vespa vulgaris, V. flavopilosa, V. germanica, V. maculifrons, V. pensylvanica, V. squamosa, V. vidua)</i>			
Ves v 1*, Ves m 1, Ves s 1	Phospholipase A1	35	0, 0, 2
Ves v 2.0101, Ves m 2	Hyaluronidase	45	4
Ves v 2.0201	Hyaluronidase (inactive)	45	2
Ves v 3	DPP IV	100	6
Ves v 5*, Ves f 5, Ves g 5, Ves m 5, Ves p 5, Ves s 5, Ves vi 5	Antigen 5	25	0
Ves v 6	Vitellogenin	200	4



# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



## Componentes Moleculares del Veneno de Himenópteros (Venoma)

### 1.- Componentes responsables de reactividad cruzada

#### 1.b- Alergenos Homólogos

- Hialuronidasas: Api m 2/Ves v 2
- Dipeptidilpeptidasas: Api m 5/Ves v 3
- Vitelogeninas: Api m 12/Ves v 6

Allergen	Name/Function	MW (kDa)	Potential N-glycosylation
Yellow jackets ( <i>Vespa vulgaris</i> , <i>V. flavopilosa</i> , <i>V. germanica</i> , <i>V. maculifrons</i> , <i>V. pensylvanica</i> , <i>V. squamosa</i> , <i>V. vidua</i> )			
Ves v 1*, Ves m 1, Ves s 1	Phospholipase A1	35	0, 0, 2
Ves v 2.0101, Ves m 2	Hyaluronidase	45	4
Ves v 2.0201	Hyaluronidase (inactive)	45	2
Ves v 3	DPP IV	100	6
Ves v 5*, Ves f 5, Ves g 5, Ves m 5, Ves p 5, Ves s 5, Ves vi 5	Antigen 5	25	0
Ves v 6	Vitellogenin	200	4

Allergenic molecule	Biochemical name	IUIS code	MW (kDa)	Native allergen contains CCDs	Prevalence among patients
<i>Apis cerana</i> (eastern honeybee)					
Api c 1	Phospholipase A2	58	16	Yes	?
<i>Apis mellifera</i> (European, western or common honeybee)					
Api m 1	Phospholipase A2	65	16	Yes	57-97% <sup>1-7</sup>
Api m 2	Hyaluronidase	67	45	Yes	46.3-52.2% <sup>2,6-7</sup>
Api m 3	Acid phosphatase	68	49	Yes	50% <sup>7</sup>
Api m 4	Melittin	69	3	No	22.9-42.5% <sup>2,6-7</sup>
Api m 5	Allergen C/DPP IV	70	100	Yes	58.3-60% <sup>7-8</sup>
Api m 10	CRP / Icarapin	66	55	Yes	51.5-61.8% <sup>7,9</sup>
Api m 12	Vitellogenin	735	200	Yes	50% <sup>10</sup>

<sup>1</sup>Jakob T et al. *J Allergy Clin Immunol*; 130:276-278; <sup>2</sup>Hofmann SC et al. *J Allergy Clin Immunol*; 128:248; <sup>3</sup>Hofmann SC et al. *J Allergy Clin Immunol*; 127:265-267; <sup>4</sup>Korosec P et al. *J Allergy Clin Immunol*; 128:671-673; <sup>5</sup>Müller UR et al. *Allergy*; 64:543-548; <sup>6</sup>Sturm GJ et al. *J Allergy Clin Immunol*; 128:247-248; <sup>7</sup>Köhler J et al. *J Allergy Clin Immunol*; 133:1383-1389; <sup>8</sup>Blank S et al. *J Immunol*; 184:5403-5413; <sup>9</sup>Blank S et al. *Allergy*; 66:1322-1329; <sup>10</sup>Blank S et al. *PLoS One*; 8:e62009.



## Componentes Moleculares del Veneno de Himenópteros (Venoma)

### 2.- Componentes especie-específicos

El problema de la reactividad cruzada dependiente de CCD's se ha resuelto mediante la síntesis de componentes recombinantes.

A través de la recombinación genética, es posible sintetizar componentes alérgicos sin los residuos carbohidratados responsables de reactividad cruzada.



Allergenic molecule	Biochemical name	IUIS code	MW (kDa)	Native allergen contains CCDs	Prevalence among patients
<i>Apis cerana</i> (eastern honeybee)					
Api c 1	Phospholipase A2	58	16	Yes	?
<i>Apis mellifera</i> (European, western or common honeybee)					
Api m 1	Phospholipase A2	65	16	Yes	57-97% <sup>1-7</sup>
Api m 3	Acid phosphatase	68	49	Yes	50% <sup>7</sup>
Api m 4	Melittin	69	3	No	22.9-42.5% <sup>2,6-7</sup>
Api m 10	CRP / Icarapin	66	55	Yes	51.5-61.8% <sup>7,9</sup>



## Componentes Moleculares del Veneno de Himenópteros (Venoma)

### 2.- Componentes especie-específicos

#### 2.a- Marcadores especie-específicos de sensibilización a veneno de abeja

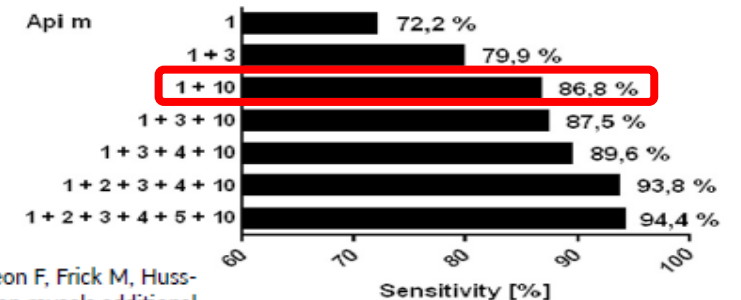
- **Api m 1:** obtenido mediante recombinación genética es un buen marcador de sensibilización al veneno de abeja. Alérgeno mayor. Abundante en los extractos tanto diagnósticos como terapéuticos.

- **Api m 3:** buen marcador de sensibilización a veneno de abeja. No alérgeno homólogo en veneno de vespídos. Alérgeno mayor. Poco representado en los extractos diagnósticos y terapéuticos. Disponible, en el momento actual, para diagnóstico

- **Api m 4:** excelente marcador de sensibilización al veneno de abeja. No alérgeno homólogo en veneno de vespídos. No portador de CCD's. No alérgeno mayor. Abundante en los extractos tanto diagnósticos como terapéuticos. No disponible en la actualidad para el diagnóstico de rutina.

Allergenic molecule	Biochemical name	IUIS code	MW (kDa)	Native allergen contains CCDs	Prevalence among patients
<i>Apis cerana</i> (eastern honeybee)					
Api c 1	Phospholipase A2	58	16	Yes	?
<i>Apis mellifera</i> (European, western or common honeybee)					
Api m 1	Phospholipase A2	65	16	Yes	57-97% <sup>1-7</sup>
Api m 3	Acid phosphatase	68	49	Yes	50% <sup>7</sup>
Api m 4	Melittin	69	3	No	22.9-42.5% <sup>2,6-7</sup>
Api m 10	CRP / Icarapin	66	55	Yes	51.5-61.8% <sup>7,9</sup>

- **Api m 10:** obtenido mediante recombinación genética es un buen marcador de sensibilización al veneno de abeja. Alérgeno mayor. Poco representado en algunos de los extractos terapéuticos.



Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1383-1389, 9 e1-6.





## Componentes Moleculares del Veneno de Himenópteros (Venoma)

### 2.- Componentes especie-específicos

#### 2.b- Marcadores especie-específicos de sensibilización a veneno de vespula y polistes

- **Ves v 1:** obtenido mediante recombinación genética es un buen marcador de sensibilización a veneno de vespula. No alérgeno homólogo en veneno de abeja. Alérgeno mayor (sensibilidad 54%). Determinación disponible.
- **Pol d 1:** obtenido mediante recombinación genética su determinación sólo está disponible en EuroLine®. Su prevalencia estudiada con rPol d 1 oscila entre 20-53%
- **Antígenos de grupo 5 (Ves v 5/Pol d 5):** obtenidos mediante recombinación genética son excelentes marcadores de sensibilización a veneno de vespulas (especialmente Ves v 5 que presenta una sensibilidad entre 84,5-100%). Alérgenos mayores. Determinaciones disponibles

Allergen	Name/Function	Sensitization Rate	References
Ves v 1	Phospholipase A1B	33.3 - 54%	638, 639, 640, 641, 642
Ves v 5	Antigen 5	84.5 - 100%	636, 637, 638, 639, 640
European paper wasps ( <i>Polistes dominula</i> , <i>P. gallicus</i> )			
Pol d 1	Phospholipase A1	87% (nPol d 1)	650
Pol d 5	Antigen 5	69-72% (nPol d 5)	650

- **Inconveniente:** actualmente no existe ningún marcador que nos permita diferenciar entre verdadera sensibilización a vespula o polistes en caso de dobles positivos en prueba cutánea o en determinación de IgE específica a Ves v 5/Pol d 5 y/o Ves v 1/Pol d 1 (con valores similares)

# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

Hospital  
Universitario  
Reina Sofía  
HURS

UNIVERSIDAD  
D.  
CÓRDOBA



20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario  
Reina Sofía, Córdoba

Apis	+
Véspula	+
Polistes	+

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

IgE total: 240 kUA/l

### IgE específica:

Apis mellifera 1,00 kUA/L,

Polistes dominulus 13,00 kUA/L,

Avispa comun-véspula 17,10 kUA/L

Ag 5 polistes 8,48 kUA/L

Ag 5 véspula 8,96 kUA/L

Apis	-
Véspula	+
Polistes	+

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

IgE total: 87,80 kUA/l

### IgE específica:

Polistes dominulus 4,3 kUA/L,

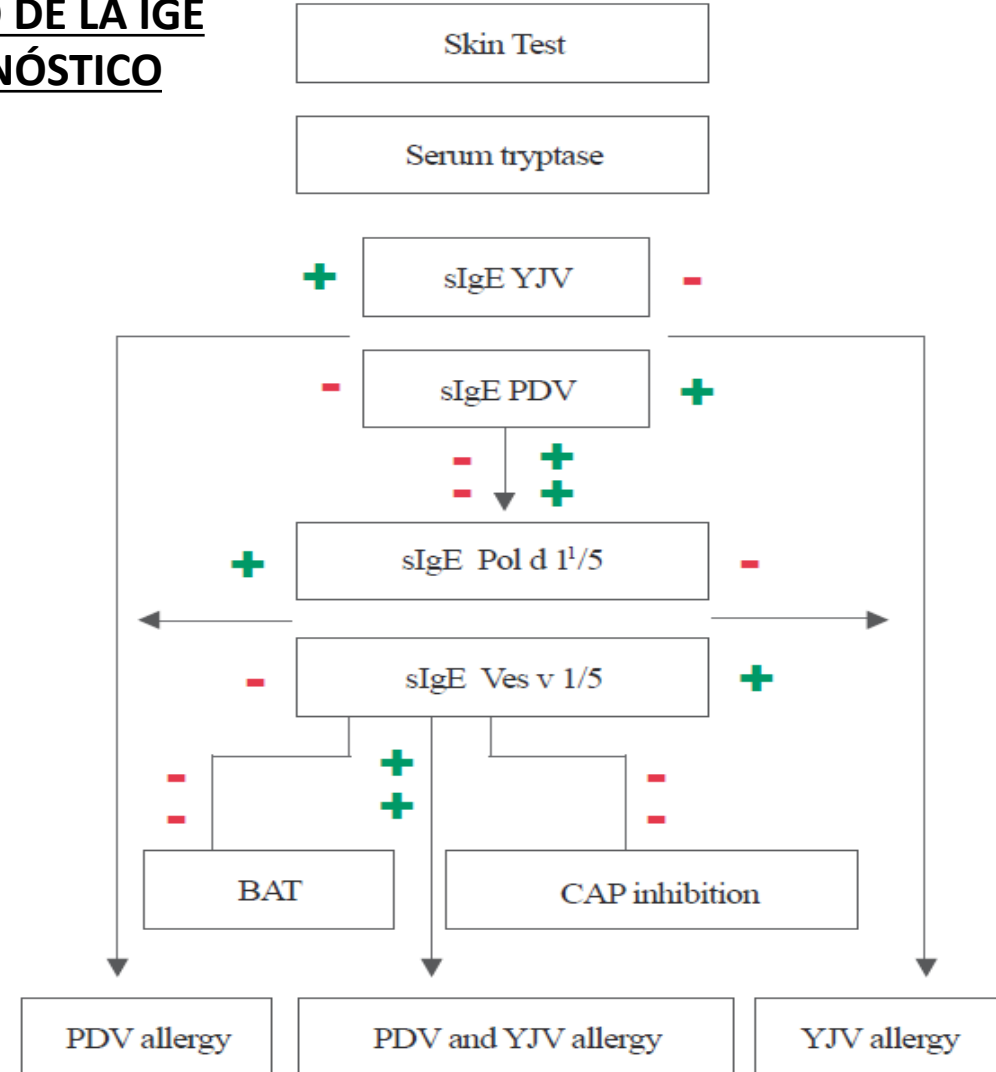
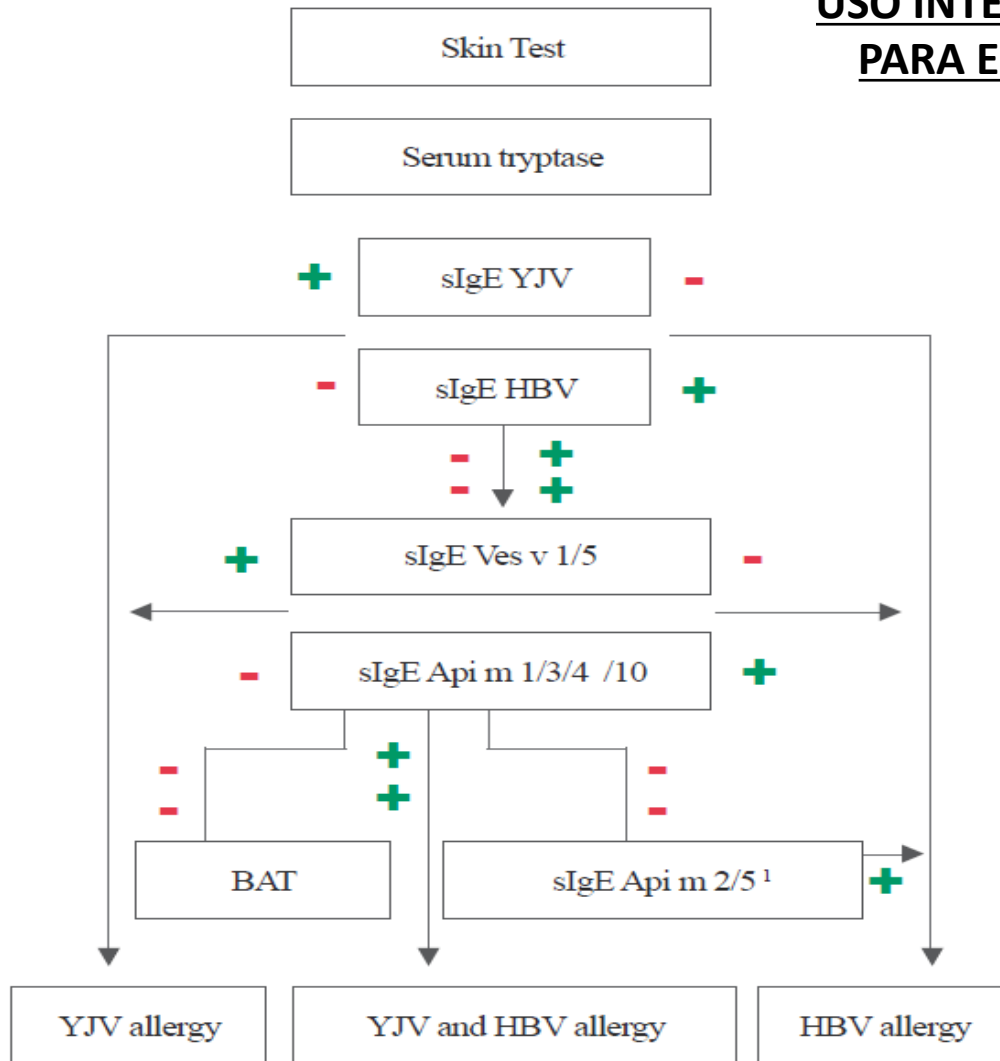
Avispa comun-véspula 3,73 kUA/L

Ag 5 polistes 3,51 kUA/L

Ag 5 véspula 2,34 kUA/L



## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO



# USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

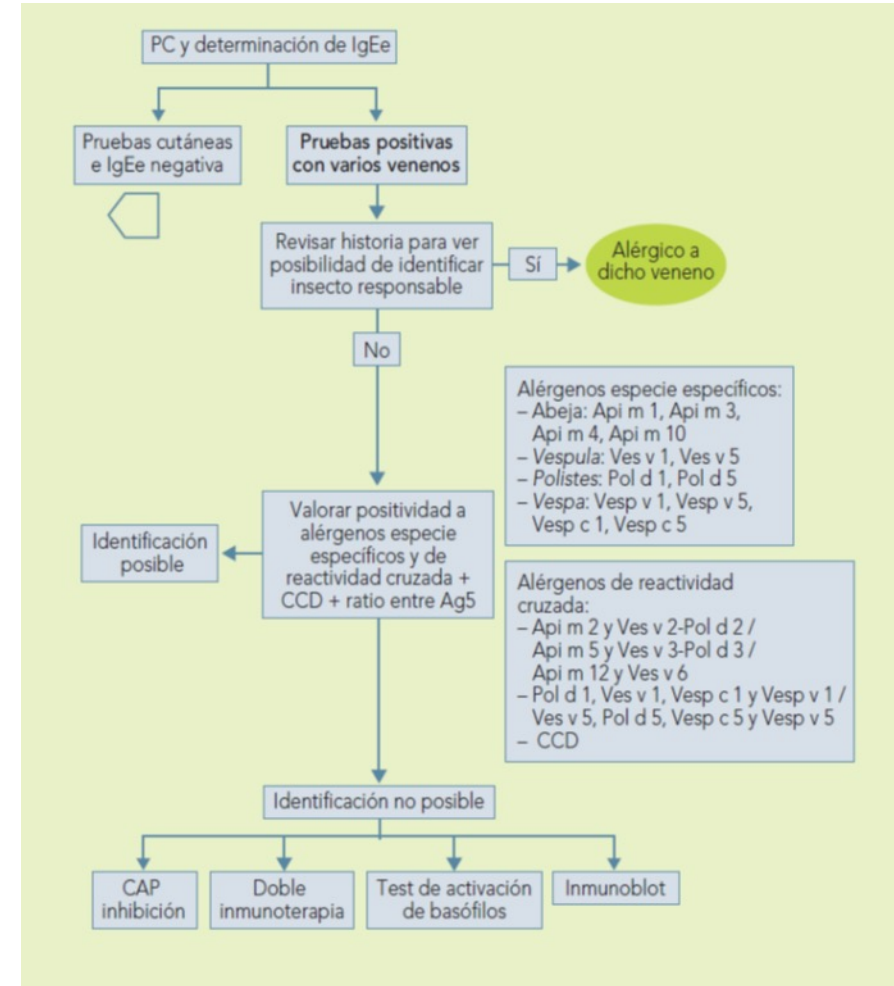
HURS Hospital Universitario Reina Sofía

UNIVERSIDAD DE CORDOBA



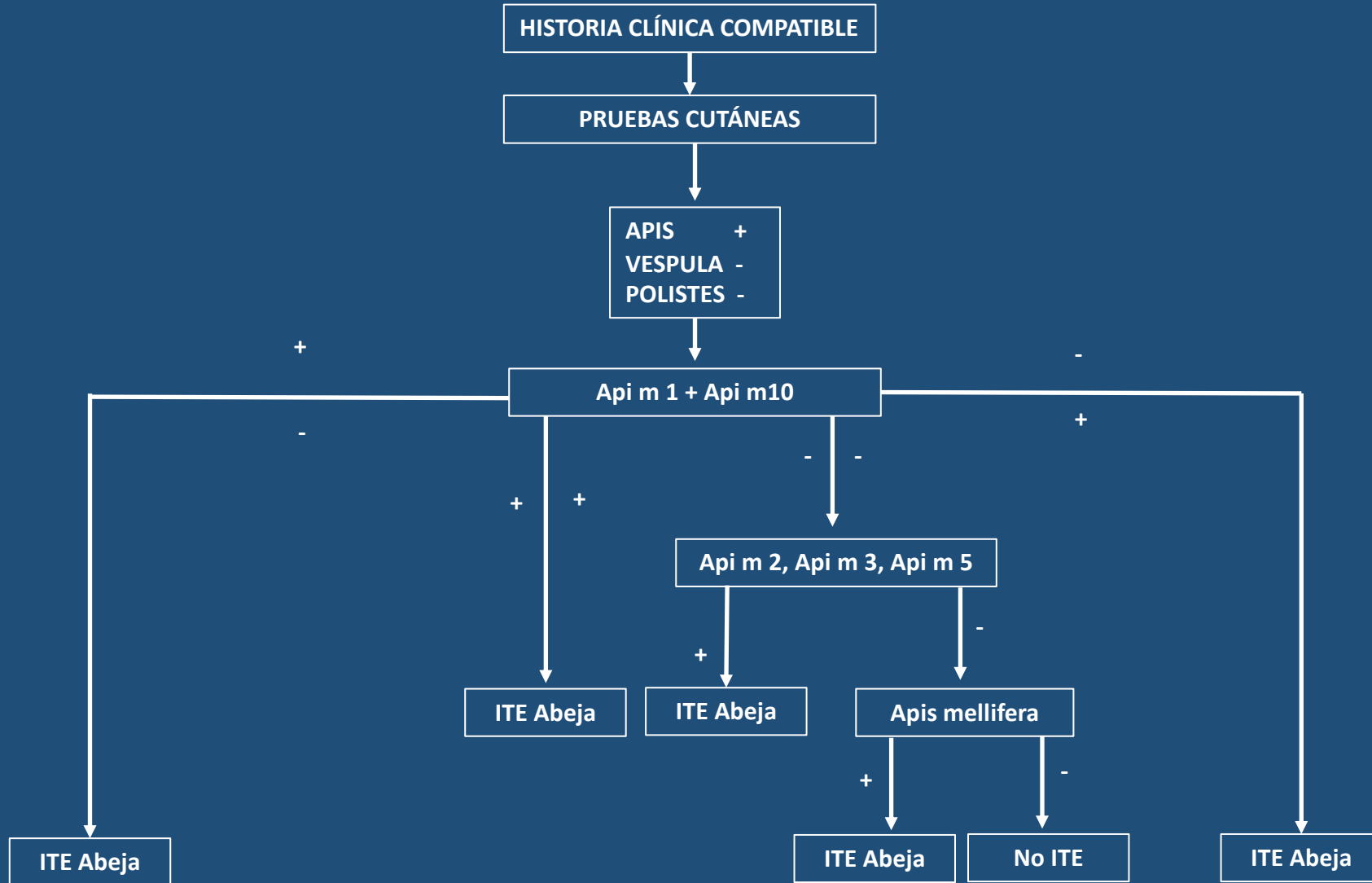
## ALERGIA A HIMENÓPTEROS

RECOMENDACIONES Y ALGORITMOS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
ACTUALIZACIÓN



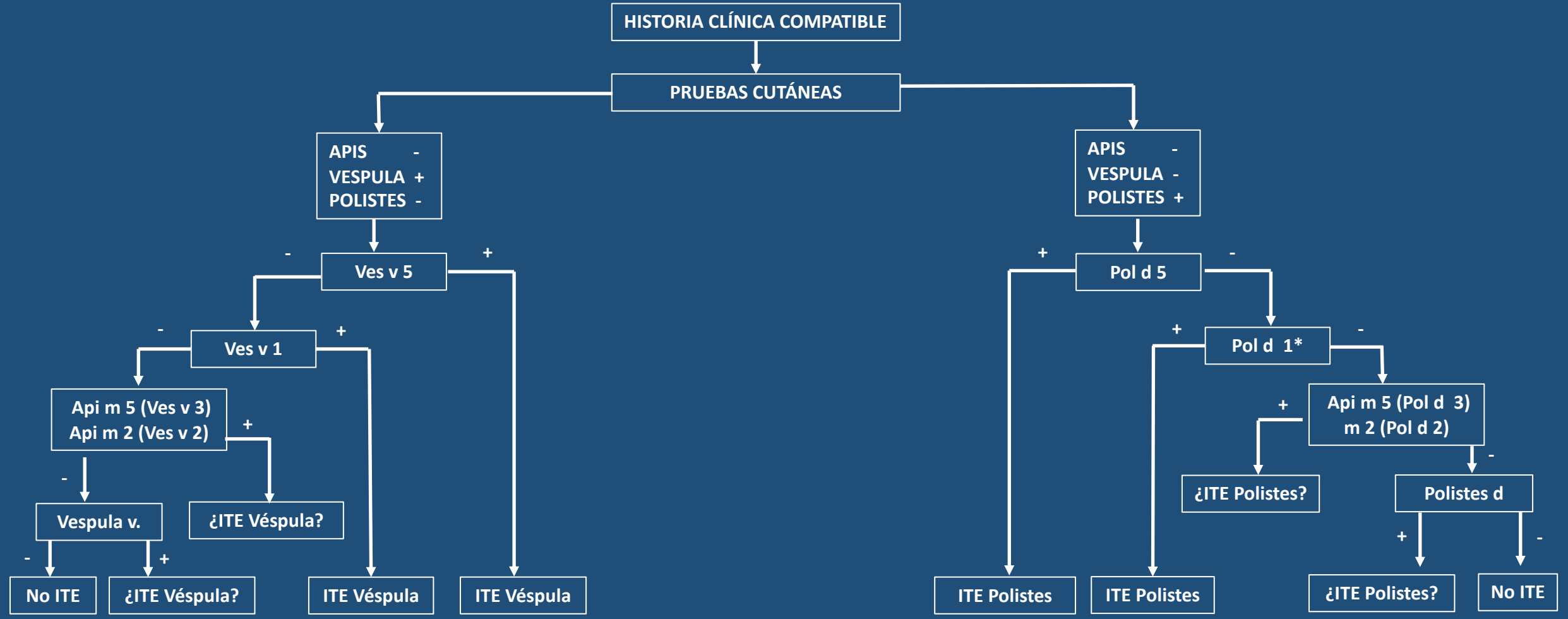


## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO





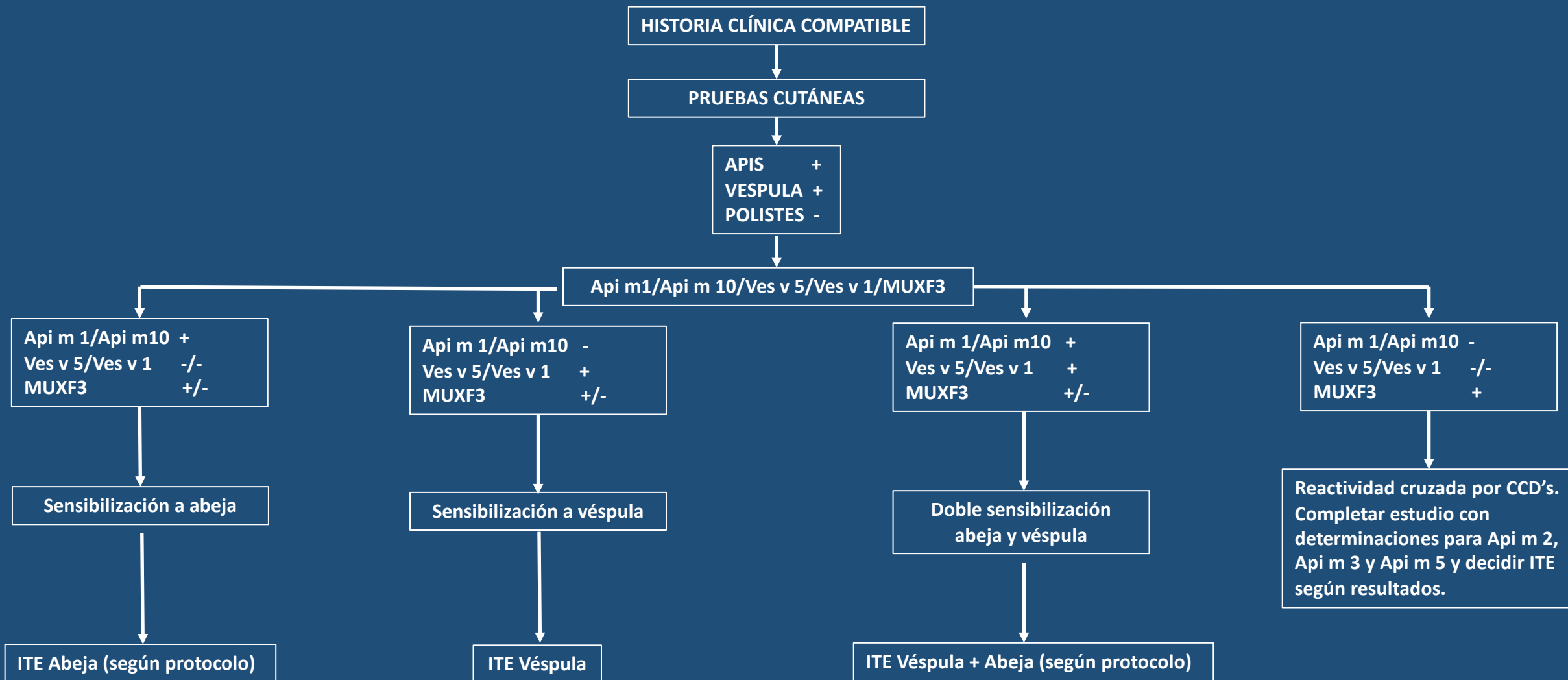
## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO



\* Sólo disponible en Euroline®

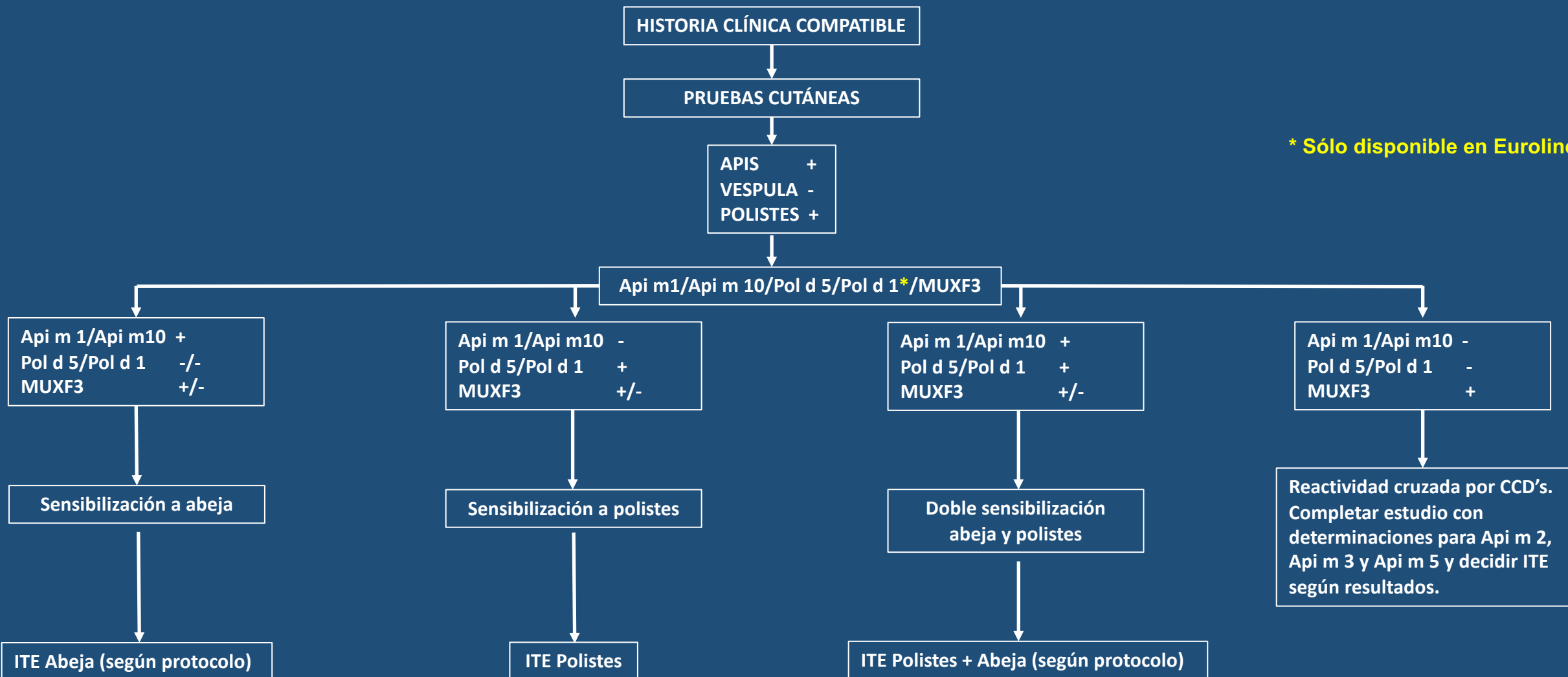


## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO





## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO



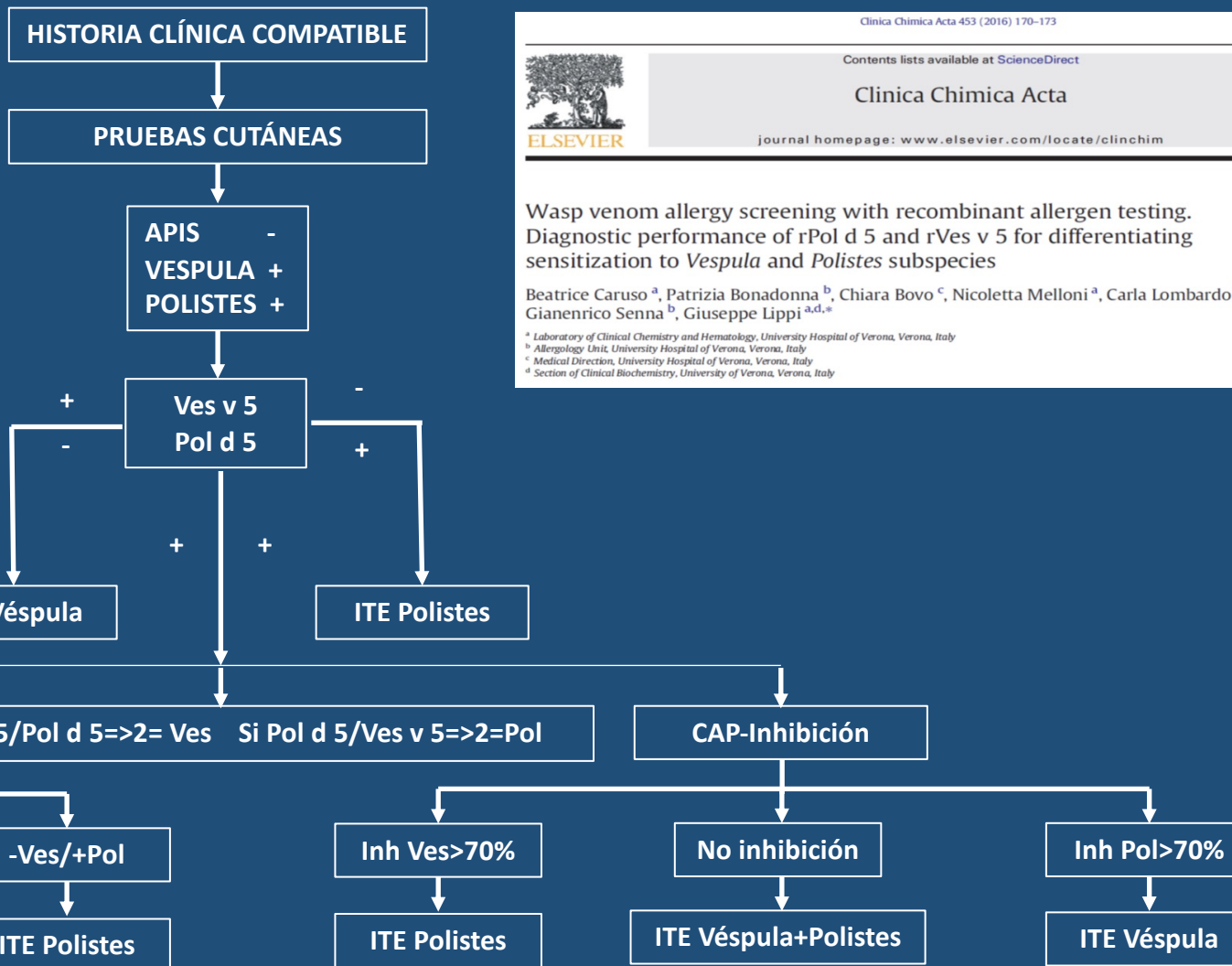


## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO

\* Test de Activación de Basófilos

Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and waspvenom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:155-161.

Balzer L, Pennino D, Blank S, Seismann H, Darsow U, Schnedler M et al. Basophilactivation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy. *PLoS One* 2014;9:e108619.



Clinica Chimica Acta 453 (2016) 170–173

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)

Wasp venom allergy screening with recombinant allergen testing. Diagnostic performance of rPol d 5 and rVes v 5 for differentiating sensitization to *Vespula* and *Polistes* subspecies

Beatrice Caruso <sup>a</sup>, Patrizia Bonadonna <sup>b</sup>, Chiara Bovo <sup>c</sup>, Nicoletta Melloni <sup>a</sup>, Carla Lombardo <sup>b</sup>, Gianenrico Senna <sup>b</sup>, Giuseppe Lippi <sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>b</sup> Allergy Unit, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>c</sup> Medical Direction, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>d</sup> Section of Clinical Biochemistry, University of Verona, Verona, Italy



## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO

\* Test de Activación de Basófilos

Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and waspvenom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:155-161.

Balzer L, Pennino D, Blank S, Seismann H, Darsow U, Schnedler M et al. Basophilactivation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy. *PLoS One* 2014;9:e108619.

\* Sólo disponible en Euroline®

HISTORIA CLÍNICA COMPATIBLE

PRUEBAS CUTÁNEAS

APIS -  
VESPULA +  
POLISTES +

Ves v 5  
Pol d 5

Ves v 1  
Pol d 1\*

ITE Véspula

ITE Polistes

TAB\*

Si Ves v 1/Pol d 1=>2= Ves Si Pol d 1/Ves v 1=>2=Pol

CAP-Inhibición

+Ves/-Pol

+Ves/+Pol

-Ves/+Pol

Inh Ves>70%

No inhibición

Inh Pol>70%

ITE Véspula

ITE Véspula+Polistes

ITE Polistes

ITE Polistes

ITE Véspula+Polistes

ITE Véspula

Clinica Chimica Acta 453 (2016) 170–173

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)

ELSEVIER

CLINICA CHIMICA ACTA

Wasp venom allergy screening with recombinant allergen testing. Diagnostic performance of rPol d 5 and rVes v 5 for differentiating sensitization to *Vespula* and *Polistes* subspecies

Beatrice Caruso <sup>a</sup>, Patrizia Bonadonna <sup>b</sup>, Chiara Bovo <sup>c</sup>, Nicoletta Melloni <sup>a</sup>, Carla Lombardo <sup>b</sup>, Gianenrico Senna <sup>b</sup>, Giuseppe Lippi <sup>a,d,\*</sup>

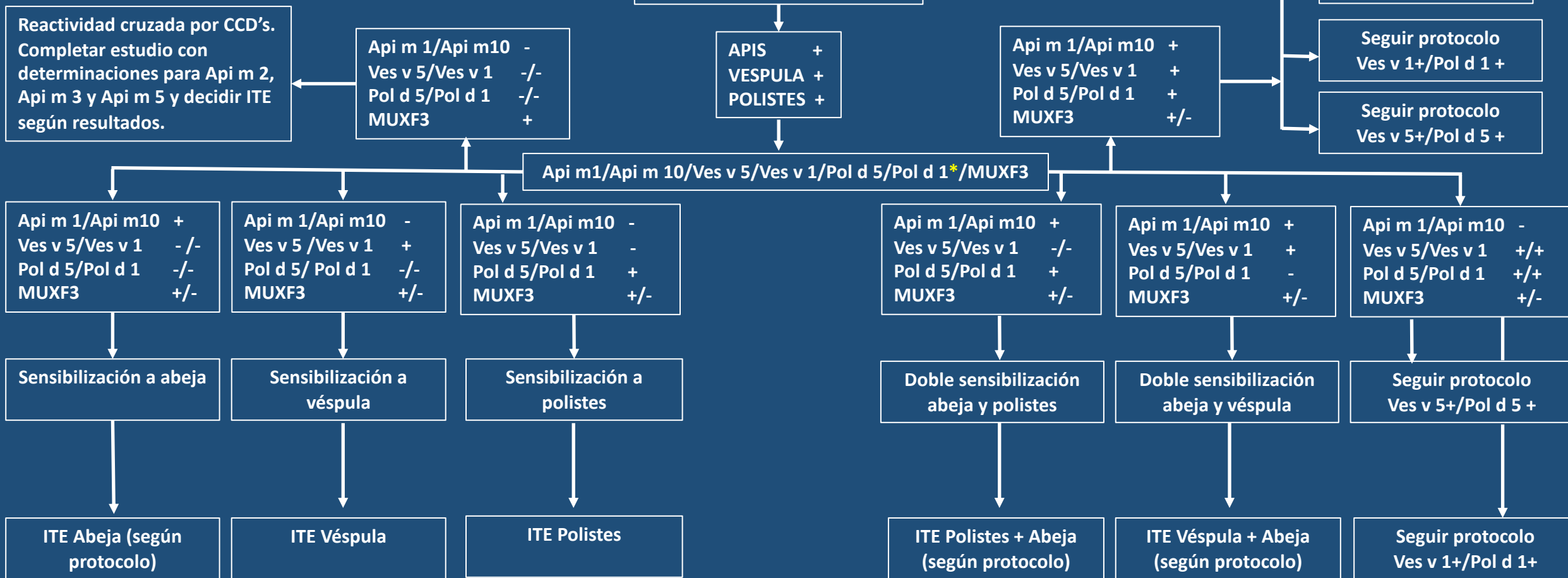
<sup>a</sup> Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>b</sup> Allergy Unit, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>c</sup> Medical Direction, University Hospital of Verona, Verona, Italy  
<sup>d</sup> Section of Clinical Biochemistry, University of Verona, Verona, Italy

CrossMark



## USO INTEGRADO DE LA IGE PARA EL DIAGNÓSTICO

\* Sólo disponible en Euroline®





## CONCLUSIONES

- 1.- El 50% de los pacientes atendidos en la consulta de alergia por sospecha de reacción alérgica por picaduras de himenópteros presentan más de un resultado positivo en los test cutáneos.
- 2.- Este hecho puede ser debido a una verdadera sensibilización múltiple o a un fenómeno de reactividad cruzada. Distinguir entre estas dos posibilidades es imprescindible para la prescripción de la inmunoterapia específica.
- 3.- El diagnóstico por componentes permite diferenciar la sensibilización frente a componentes especie-específicos (Api m 1, Api m 3, Api m 10, Ves v 1, Ves v 5, Pol d 1 y Pol d 5) y responsables de reactividad cruzada (CCD's: MUXF3 y alergénos homólogos (hialuronidasas, DPP, vitelogeninas) y, por tanto, conocer la sensibilización específica del paciente.
- 4.- La presencia de sensibilización a Api m 10 es un factor clave a la hora de elegir el extracto terapéutico con el que realizar la inmunoterapia.
- 5.- El test de activación de basófilos y los test de inhibición permiten conocer el perfil de sensibilización en pacientes con niveles similares de sensibilización a Ves v 5 y Pol d 5/Ves v 1 y Pol d 1
- 6.- La solicitud, en el estudio inicial, de determinaciones de IgE específica a Api m 1, Api m 10, Ves v 5, Ves v 1, Pol d 5, Pol d 1 y MUXF3 nos permite diagnosticar de manera correcta a la gran mayoría de los pacientes con sospecha de alergia al veneno de himenópteros.

CREATURES OF THE ORDER  
**HYMENOPTERA**

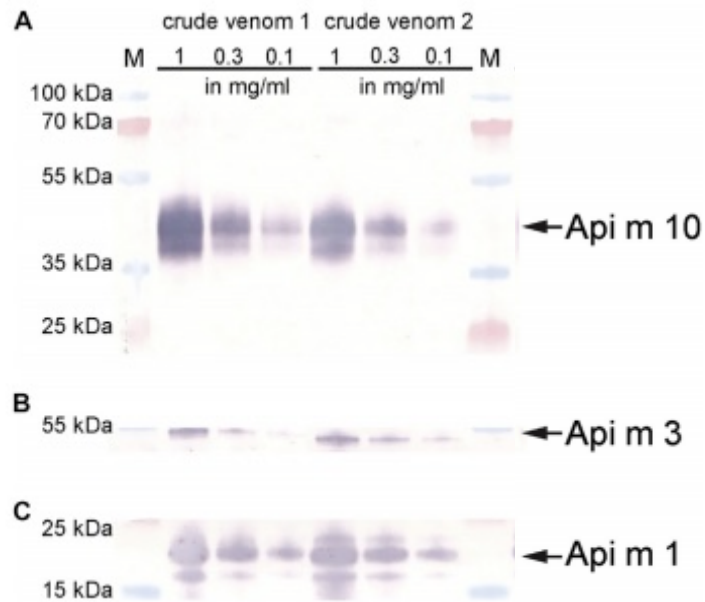


**¡MUCHAS GRACIAS!**



## Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy

M Frick et al. J Allergy Clin Immunol 138 (6), 1663-1671.e9. 2016 May



### Treatment failure in honey bee venom immunotherapy: Major role of dominant Api m 10 sensitization

