

MANUALE PER LA PREVENZIONE DIAGNOSI E TERAPIA DELLE REAZIONI ALLERGICHE AL VELENO DI IMENOTTERI

A. PIO, M. LO SCHIAVO, C. MONTERA,
D. GARGANO', R. PIO*

*Gruppo di studio per l'allergia al veleno degli Imenotteri
della Sezione Regionale AAITO della Campania*

Unità Operativa di Allergologia ed Immunologia Clinica
Ospedale "Amico" G. FUCITO - Mercato S. Severino (SA)
Azienda Ospedaliera Universitaria OO. RR. S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Salerno

Unità Operativa di Allergologia ed Immunologia Clinica
Azienda Ospedaliera S. Giuseppe Moscati - Avellino

*Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica Università degli Studi
Federico II - Napoli

Indirizzo per la corrispondenza
Dott. Antonio PIO

Unità Operativa di Allergologia ed Immunologia Clinica A.U.O. S. Giovanni
di Dio e Ruggi D'Aragona - Ospedale "Amico" G. Fucito
corso Umberto I - Mercato S. Severino (SA)
Tel. 089/823260 Fax 089/823238
E – mail: pioallergologia@libero.it

INTRODUZIONE

La pericolosità delle reazioni che possono verificarsi in seguito alla puntura di un imenottero è nota fin dall'antichità. Un geroglifico ritrovato nella tomba del faraone Menes descrive la sua morte avvenuta nel 2621 a. C. quasi immediatamente dopo la puntura di un calabrone.

La puntura di un imenottero è un evento imprevedibile in grado di provocare una sintomatologia estremamente variabile, da una lieve reazione locale ad una sistemica, fino allo shock anafilattico.

Per secoli i soggetti sensibili hanno utilizzato vari espedienti per cercare di prevenirle e rimedi per trattarne le conseguenze. La dimostrazione, relativamente recente, dell'eccellente efficacia del vaccino con veleno purificato ha cambiato radicalmente la qualità della vita di quanti oggi scelgono di sottoporsi a tale trattamento.

Le reazioni successive alla puntura degli imenotteri riconoscono due meccanismi fondamentali: nella maggior parte dei casi sono dovute ad una sensibilizzazione allergica, mediata da immunoglobuline IgE, che può essere adeguatamente trattata con l'immunoterapia specifica; in altri casi sono legate ad un'azione tossica o irritante del veleno, che si verifica soprattutto in seguito ad un numero più o meno elevato e contemporaneo di punture. Queste manifestazioni sono meno immediate di quelle immunoallergiche, e regrediscono più lentamente.

Nell'area mediterranea la reazione allergica al veleno degli imenotteri è generalmente provocata da punture di api (*Apis mellifera*) e di quelle che vengono comunemente chiamate vespe, ma che rappresentano specie diverse come la *Vespula* (*Germanica e Vulgaris*), la *Dolichovespula* (*Media e Silvestris*), la Vespa *Crabro* o Calabrone e i *Polistes* (*Dominulus, Gallicus, Nimphus, Biglumis*).

Avere a disposizione degli elementi che possono portare alla identificazione dell'insetto pungitore e conoscerne le abitudini comportamentali è utile al medico per formulare una corretta diagnosi e al paziente per evitare la puntura.

Abbiamo pensato di iniziare questo manuale con una breve descrizione dei principali elementi morfologici e comportamentali degli insetti pungitori, per passare successivamente a delle considerazioni epidemiologiche sulle possibilità di essere punti e sulle eventuali conseguenze. Abbiamo, infine, fatto un'ampia descrizione delle procedure diagnostiche e fornito elementi utili per prevenire eventuali punture o trattarne i possibili effetti.

BIOLOGIA DEGLI IMENOTTERI DI INTERESSE ALLERGOLOGICO, PRESENTI IN ITALIA

Gli Imenotteri sono un gruppo molto vasto e ben definito di insetti sociali, olometaboli, cioè a metamorfosi completa. Caratteristica comune degli insetti sociali è l'organizzazione in colonie con la presenza di sistemi difensivi nei confronti dei predatori, che comprendono meccanismi di difesa passiva e attiva, come la scelta di particolari luoghi per nidificare, le caratteristiche architettoniche del nido e la produzione di secrezioni repellenti.

Si riconoscono i subordini Symphyta con addome sessile e Apocrita con addome peziolato, diversi tra loro sia per il numero di specie, che per il comportamento.

La sezione degli aculeati interessa la patologia umana, in quanto comprende delle specie che con la loro puntura possono provocare reazioni anafilattiche. Nella tabella I vengono riportate le principali specie di aculeati di interesse allergologico, presenti in Europa.

Elemento caratterizzante degli Aculeati è la trasformazione dell'apparato ovopositore in un aculeo. Questo è in grado di penetrare nella pelle di animali di piccola e grossa taglia, uomo compreso, e viene utilizzato per la cattura delle prede o per la difesa della prole.

Tra i *Formicidi* e i *Betilidi* solo alcune specie hanno mantenuto un aculeo funzionale. Recentemente negli USA è stata importata accidentalmente la formica di fuoco (*Solenopsis Savissima*), che crea grossi problemi dal punto di vista allergologico.

Ape

Le api sono gli insetti sociali più conosciuti e studiati, indispensabili per l'impollinazione di diverse piante.

L'*Apis mellifera* è la specie che viene universalmente utilizzata per la produzione di miele e cera, che l'uomo ha imparato a prelevare ed utilizzare fin dalla preistoria.

Le api sono ubiquitarie anche per le caratteristiche delle loro società, che le rendono capaci di adattarsi a climi abbastanza diversi sia in pianura che in montagna. Nonostante l'uomo sia in grado di regolarne la nidificazione, costringendole a vivere in appositi alveari, è possibile ritrovare colonie "selvatiche" installate in luoghi protetti, quali alberi cavi o vecchie costruzioni.

Il nido (fig. 1) è formato da favi costituiti da migliaia di cellette di cera prodotta da ghiandole gastrali delle operaie. Nelle cellette vengono allevate con miele e polline le larve di operaie e di maschi sviluppatasi dalle uova deposte dalla regina. Le larve delle future regine vengono allevate in speciali celle. Quando la colonia comincia a superare un certo numero di individui la vecchia regina

lascia il nido seguita da una parte delle operaie e va a fondare una nuova colonia. Una sola delle nuove regine sopravvive e, dopo essersi accoppiata in un volo nuziale, torna al nido e inizia a deporre le uova.

Durante l'inverno la colonia subisce una riduzione del numero di individui e sopravvive utilizzando le riserve zuccherine accumulate nella buona stagione. Ai primi tepori della primavera le operaie riprendono la loro attività.

La difesa della colonia è essenziale per tutti gli insetti sociali, i membri di una società devono difendere non solo se stessi, ma anche la prole immatura e le riserve alimentari. Le api guardiane stazionano all'entrata dell'alveare a difesa del nido e diventano particolarmente aggressive quando la colonia viene minacciata. Si tratta di insetti ormai adulti, che presentano serbatoi del veleno pieni.

Il perimetro difensivo è la zona in cui più facilmente possono verificarsi attacchi, in genere si estende per un raggio massimo di 10-12 metri dall'arnia. Dal nido si dipartono dei corridoi aerei, che vengono detti piste. Questi sono in genere situati ad un'altezza di 5-10 metri dal suolo con una larghezza di 2-4 metri, l'altezza può abbassarsi in caso di cattivo tempo. La violazione delle piste da parte di altri esseri viventi viene considerata una minaccia e provoca la reazione delle api.

In prossimità dell'alveare gli attacchi non sono limitati a singoli insetti, in quanto i feromoni, che si sprigionano dal pungiglione, sono in grado di richiamare e guidare sull'obiettivo altre api.

Nelle aree di raccolta i fenomeni di aggressività nei confronti dell'uomo sono di bassa intensità.

Le api (fig. 2) hanno corpo tozzo di colore nero e bruno rossastro, ricoperto da peluria, dimensioni variabili da 1 a 1,5 cm. Il pungiglione (fig. 5) è lungo circa 2,5 mm ed è situato all'estremità dell'addome in una cavità dalla quale viene estroflesso, è composto da tre parti, una dorsale (lo stiletto) e due laterali (le lancette) ricoperte di peli. Quando il pungiglione penetra nella pelle le lancette si spostano in alto e in basso alternativamente, spingendo il veleno nella ferita. L'apparato pungitore resta ancorato fortemente nella cute, per cui diventa impossibile restrarlo. Quando la vittima cerca di liberarsi dall'ape ne distacca il pungiglione, che continua ad espellere veleno mediante la contrazione ritmica della muscolatura del sacco. Per tale motivo è importante rimuovere immediatamente il pungiglione con un rapido raschiamento della cute con l'unghia o con una lama, evitando di comprimere il sacco velenifero tra le dita, perché così si faciliterebbe l'inoculazione del veleno.

Tabella I: Tassonomia degli Imenotteri di interesse allergologico presenti in Europa

Sezione	Famiglia	Sottofamiglia	Genere	Specie
Aculeati	Apidae	Apinae	<i>Apis</i>	<i>A. mellifera</i>
		Bombinae	<i>Bombus</i>	<i>B. terrestris</i> <i>B. lapidarius</i> <i>B. agrorum</i>
	Vespidae	Vespinae	<i>Vespula</i>	<i>V. germanica</i> <i>V. vulgaris</i>
			<i>Vespa</i>	<i>V. crabro</i> <i>V. orientalis</i>
			<i>Dolichovespula</i>	<i>D. sylvestris</i> <i>D. media</i> <i>D. arenaria</i>
		Polistinae	<i>Polistes</i>	<i>P. dominulus</i> <i>P. gallicus</i> <i>P. nimphus</i> <i>P. biglumis</i> <i>P. associus</i> <i>Sulcopolistes</i>
	Formicidae	Formicinae	<i>Formica</i>	<i>F. rufa</i>
	Myrmicidae	Mirmicinae	<i>Solenopsis</i>	
<i>Pogonomyrmex</i>				

Bombo

I bombi sono insetti utili per l'impollinazione di alcune piante. Da qualche anno vengono allevati ed utilizzati per l'impollinazione in serra (fig.4) e rappresentano un potenziale pericolo per i lavoratori.

Il bombo (fig. 3) è più grande dell'ape, ha una dimensione variabile da 2 a 3 cm a seconda della casta, corpo massiccio di colore nero con striature e macchie di colore bianco ed ocra, ricoperto di peluria, pungiglione liscio. Questi insetti, generalmente, costruiscono i loro nidi nel terreno, sfruttando vecchie tane di animali o di uccelli, le cellette sono realizzate con la cera prodotta dalle ghiandole gastrali delle femmine.

Le regine trascorrono l'inverno in luoghi riparati ed in primavera cercano una buona posizione per fondare il proprio nido. Le colonie possono raggiungere in media un centinaio di individui.

Sono insetti scarsamente aggressivi e pungono solo se provocati.

Vespula

Il genere *Vespula* comprende varie specie, quelle più comuni nel nostro paese sono la *V. vulgaris* e la *V. germanica*.

Questi vespidi sono quelli che più frequentemente vengono in contatto con l'uomo per la loro abbondanza, l'ubicazione delle colonie, le abitudini alimentari e la relativa aggressività.

Le vespule (fig. 7) hanno corpo slanciato con netto restringimento tra torace ed addome, di colore giallo con striature e macchie nere, privo di peluria, dimensione variabile tra 1,5 e 2 cm a seconda della casta, pungiglione quasi liscio (fig. 6), che può essere retratto dalla pelle per ripungere o per fuggire.

Generalmente costruiscono i loro nidi, costituiti da più favi (fig. 8), protetti da involucri cartacei a più strati, in cavità sotterranee, raramente in alberi cavi o solai di vecchi edifici. L'involucro assicura una maggiore protezione nei confronti dei predatori e un migliore controllo delle condizioni di temperatura ed umidità. La distruzione o il danneggiamento casuale del nido, nel corso di lavori agricoli, scatena la reazione di questi insetti, che attaccano in massa il presunto aggressore.

Il ciclo coloniale è annuale, nei mesi di luglio ed agosto le colonie contano migliaia di operaie, che vengono difese nel raggio di alcuni metri dai nidi.

Le vespule si nutrono di insetti e di alimenti di vario tipo, quali frutta matura, liquidi zuccherini, carne e pesce, che spesso sottraggono all'uomo, reagendo aggressivamente ai tentativi che questo fa per scacciarle. La loro aggressività è maggiore nei mesi più caldi, quando le colonie sono all'apice dello sviluppo. Appena le operaie di guardia danno l'allarme, il segnale viene rapidamente comunicato a tutta la forza disponibile tramite vibrazioni nel nido e liberazione

di feromone di allarme. L'attacco è preceduto da un intenso ronzio, provocato dalle vibrazioni delle ali. In genere colpiscono la preda tutte nella stessa zona del corpo, guidate dal feromone.

Vespa crabro italica o Calabrone

Il calabrone è la più grande vespa sociale presente in Europa. In Sicilia e in alcune zone del meridione è presente anche la *Vespa orientalis*, che è leggermente più piccola del calabrone.

I calabroni (fig. 9) hanno corpo massiccio di colore giallo, nero e ruggine, quasi glabro, zampe robuste, dimensioni variabili da 2,5 a 3,5 cm a seconda della casta, pungiglione liscio.

I nidi (fig. 10) sono, generalmente, costruiti in alberi cavi, ma si possono trovare anche in cavità sotterranee e in solai di vecchi edifici.

La *Vespa crabro* è moderatamente aggressiva e presenta anche attitudine al volo notturno.

Il ciclo coloniale è annuale e la fondazione del nido avviene in aprile-maggio, da parte di una regina solitaria. All'inizio di giugno cominciano a nascere le prime operaie e la colonia aumenta gradatamente sia in dimensione che in numero di abitanti, fino a raggiungere circa 1000 individui nel mese di agosto. In questo periodo i maschi si librano nell'aria e le operaie iniziano la costruzione delle celle regali, dalle quali in settembre cominciano ad uscire le future regine.

Verso ottobre-novembre muore la vecchia regina e si sfalda la colonia.

Dolichovespula

Nel nostro territorio sono presenti la *D. sylvestris* e la *D. media*, quest'ultima è la più grande specie di vespa sociale dopo il calabrone, presente in Italia. Hanno tronco robusto, ma non tozzo, privo di peluria, di colore giallo e nero, lunghezza da 1,9 a 2,5 cm a seconda della casta (fig. 11), pungiglione liscio.

Costruiscono i nidi (fig. 12) su arbusti o alberi anche a vari metri dal suolo, inglobando nella costruzione anche foglie e rametti.

In genere sono meno aggressive delle vespe e diventano più temibili in prossimità del nido.

Polistes

Il genere *Polistes* è cosmopolita e conta più di 150 specie. In Italia nelle zone pianeggianti e collinari ritroviamo soprattutto *P. dominulus*, *P. gallicus*, *P. nimphus*, sulle Alpi e sulle vette degli Appennini è presente *P. biglumis*.

I *Polistes* (fig. 13) hanno corpo affusolato di colore nero a strisce gialle, privo di peluria, zampe lunghe e sottili, dimensioni variabili da 1,3 a 2 cm. Il

pungiglione ha forma cilindrica con un diametro superiore a quello dell'ape, ma non seghettato, questo permette di reentrarlo dalla pelle per reinserirlo o per fuggire dopo la puntura. Il veleno viene espulso istantaneamente per la presenza di una spessa guaina muscolare nel sacco velenifero.

Il ciclo coloniale inizia in primavera, le femmine fecondate, che hanno trascorso l'inverno in siti riparati, iniziano la costruzione di un nuovo nido. Questo è costituito da un unico favo privo di involucro (fig. 14) che in alcune specie viene posizionato in luoghi particolarmente caldi sotto le tegole dei tetti o tettoie, dentro tubature di ferro o veicoli abbandonati.

Nel *P. dominulus* le colonie possono raggiungere dimensioni abbastanza rilevanti, in quanto più femmine fecondate possono associarsi nella fondazione del nido. Tra queste femmine, a seguito di combattimenti preliminari, si stabilisce una gerarchia di dominazione lineare, in base alla quale una sola, la regina dominante, resta in grado di deporre le uova, mentre le altre svolgono funzioni di operaie. In caso di morte della dominante le subentra quella che si trova nella posizione gerarchica immediatamente successiva.

P. gallicus e *P. nimphus* costruiscono i loro nidi su arbusti, a circa 30-80 cm da terra il *gallicus*, molto più vicino al suolo il *nimphus*.

Verso metà luglio si ha il massimo di espansione della colonia ed è il momento in cui gli insetti diventano più aggressivi. I maschi iniziano voli di pattugliamento nelle ore più calde della giornata, nel corso dei quali si accoppiano con le femmine future fondatrici. Una volta fecondate, le femmine si mettono alla ricerca di un posto adatto per lo svernamento, nel quale si trasferiscono definitivamente all'arrivo della cattiva stagione.

CARATTERISTICHE DEL VELENO DEGLI IMENOTTERI

Le punture degli imenotteri causano reazioni allergiche in soggetti sensibili mediante l'interazione delle IgE specifiche con gli allergeni presenti nel veleno di questi insetti. In esso accanto alle sostanze allergizzanti, generalmente ad alto peso molecolare, si riscontrano anche delle amine biogene a basso peso molecolare, che nell'uomo hanno un effetto puramente irritante o tossico. Negli animali di piccola taglia queste ultime sostanze hanno effetti prevalentemente neurotossici e sono in grado di paralizzarli o ridurli all'impotenza, mentre quelle ad alto peso molecolare, rappresentate da enzimi, hanno la funzione di facilitarne la penetrazione nei tessuti.

Nell'uomo le sostanze tossiche provocano soprattutto dolore e gonfiore nella sede di puntura e possono dare reazioni sistemiche solo quando vengono inoculate in eccesso in seguito a numerose punture contemporanee. In rarissimi casi questo effetto può risultare addirittura letale.

Tra le molecole ad alto peso molecolare ritroviamo tre allergeni principali: la fosfolipasi, la ialuronidasi e l'antigene 5.

La fosfolipasi è dotata di alto potere allergenico e bassa omologia di sequenza aminoacidica, con differenze importanti tra una specie e l'altra. Quella delle api ha un peso molecolare di circa 16 KD e viene identificata come A2 (Api m 1). Le fosfolipasi dei vespidi hanno un peso molecolare di circa 35 KD e vengono identificate come A1 (Ves v1, Pol a 1, Vesp c 1, Dol m 1).

La ialuronidasi è una glico-proteina di circa 39 – 45 KD con un'omologia di sequenza molto più alta della fosfolipasi, a seconda delle specie viene distinta in Api m 2, Ves v 2, Pol a 2, Dol m 2.

Nel veleno delle api sono stati identificati anche degli allergeni minori quali: la fosfatasi acida (Api m 3), la proteasi (Api m 6) e la mellitina (Api m 4), formata da 26 aminoacidi. Quest'ultima rappresenta il maggior costituente del veleno (circa il 50% del peso secco), anche se possiede un minore potere allergizzante.

La mellitina provoca il dolore e lo stato infiammatorio, ha attività emolitica, che esplica agendo sulla permeabilità della membrana, ha azione litica sui leucociti, aumenta la permeabilità capillare e abbassa la pressione arteriosa. In alte dosi può provocare paralisi respiratoria, la sua azione viene potenziata dalla ialuronidasi e dalla fosfolipasi.

L'antigene 5 è un allergene maggiore del veleno dei vespidi, ha un peso molecolare di circa 25 KD e si modifica poco tra una specie e l'altra, viene distinto come Ves v 5, Pol a 5, Vesp c 5, Dol m5.

Nel veleno di polistes è stata isolata una serina-proteasi di circa 36 KD e studi recenti hanno evidenziato che soltanto quella presente nelle specie europee ha un forte potere allergenico.

La quantità di veleno contenuta nel sacco velenifero varia da specie a specie ed

anche nell'ambito della stessa specie. Il sacco velenifero delle api contiene una quantità che varia tra 32 e 160 µg di proteine del veleno. Pertanto, è importante fare attenzione nell'estrarre il pungiglione, al fine di evitare di iniettarlo tutto. Il sacco del bombo contiene da 33 a 160 µg di proteine del veleno. Le vespe possono pungere più volte e quindi, generalmente, non iniettano tutto il contenuto del sacco in una singola puntura: il sacco del veleno del *Polistes* contiene da 25 a 120 µg, il calabrone da 100 a 300 µg e la vespa da 38 a 130 µg.

Allergeni omologhi di specie diverse inducono la produzione di IgE che riconoscono epitopi comuni. Anticorpi cross-reattivi, che riconoscono epitopi simili di differenti veleni o epitopi simili tra veleni ed allergeni comuni, possono causare sensibilizzazioni multiple.

L'immunoreattività tra il veleno di vespidi e apidi risulta scarsa a causa della bassa omologia di sequenza aminoacidica riscontrata tra queste due specie, mentre si presenta più alta tra i veleni di vespa, vespa e dolicovespa.

Il veleno di polistes ha dimostrato una bassa reattività crociata con quelli degli altri vespidi e una cross-reattività parziale tra veleni prodotti da specie americane con quelli di specie europee. Allineando le sequenze aminoacidiche di antigene 5 di polistes americani (*P. exclamans*, *fuscatus*, *annularis*) ed europei (*P. gallicus*, *dominulus*) si è visto che all'interno dello stesso subgenere sia americano che europeo si ha un'omologia del 98%, che scende all'85% se si confrontano subgeneri americani con europei. Questo dimostra che anche nel caso di allergene notevolmente conservato come l'Antigene 5 si hanno delle differenze tra specie americane ed europee. Per allergeni che hanno un'omologia più bassa, come la fosfolipasi, è stato dimostrato che tra il *P. gallicus* (europeo) e il *P. annularis* (americano), vi è un'omologia del 62%. Al contrario gli allergeni maggiori di differenti api presenti nel mondo presentano elevata omologia. Vanno poi ricordati gli epitopi carboidrati comuni (CCD), responsabili di una cross-reattività anche tra specie a bassa omologia di sequenza come api e vespe.

Questi dati assumono una notevole importanza nella formulazione di una corretta diagnosi allergologica e ci danno conto delle incongruenze tra anamnesi, manifestazione clinica e risultati dei test allergologici, che possono verificarsi quando non si utilizza una corretta gamma di veleni.

CONSIDERAZIONI EPIDEMIOLOGICHE

Dai lavori sulla prevalenza nella popolazione generale di soggetti punti da imenotteri emerge che, soprattutto nell'area mediterranea, la quasi totalità della

popolazione è venuta a contatto con un pungiglione almeno una volta nella propria vita. Uno studio condotto in Italia su giovani reclute ha evidenziato che il 56,6% ricordava di essere stato punto nei primi venti anni della propria vita. Altri lavori effettuati su una popolazione adulta hanno riportato percentuali comprese tra il 61 e il 75%, a seconda delle regioni esaminate in Francia, e del 94,5% in Turchia. Questi dati confermano che la percentuale sale notevolmente con l'aumento dell'età degli intervistati e delle ore trascorse all'aria aperta per ragioni lavorative o sociali.

Secondo i dati della letteratura scientifica, se effettuassimo i test cutanei o una determinazione delle IgE specifiche in una popolazione generale adulta asintomatica, dovremmo trovare una percentuale di positivi oscillante tra il 9,3 e il 28,7%. Nei bambini i valori sono nettamente più bassi e uno studio italiano ha evidenziato una prevalenza del 3,4%. Quasi tutti i lavori evidenziano percentuali di positivi più alte nel sesso maschile, legate alla maggiore esposizione degli uomini alle punture. L'imenottero che provoca il maggior numero di sensibilizzazioni è la Vesputa, sia per la sua particolare aggressività, che per la più intensa presenza nell'habitat umano.

I soggetti sensibilizzati da precedenti punture ben tollerate, ad un successivo contatto possono presentare diverse manifestazioni cliniche, come una reazione locale estesa, con una prevalenza che varia dal 2,4% al 26,4% nella popolazione generale e può raggiungere il 38% tra gli apicoltori. Nei bambini sono stati riscontrati valori che vanno da 0,34% a 11,5% o addirittura al 19% in soggetti particolarmente esposti alle punture.

La prevalenza di reazioni sistemiche più o meno gravi viene valutata tra 0,36% e 8,9% della popolazione, anche se sono stati pubblicati lavori con una prevalenza fino al 42,8%. In età pediatrica si registrano valori compresi tra 0,15% e 0,8%. Nel determinare la gravità delle reazioni, più che il grado di sensibilizzazione allergica o l'entità della reazione precedente, assume rilevanza l'intervallo tra le punture. Si è visto infatti che dopo una puntura recente con reazione sistemica lieve si rischia una reazione più grave della precedente nel 14-79% dei casi negli adulti e nel 18% nei bambini. Sulla gravità della manifestazione influiscono anche il numero delle punture e la loro sede (quelle al capo e al collo provocano le reazioni più gravi), il tipo di insetto, la quantità di veleno inoculata, l'età e le condizioni cliniche generali. Sono più a rischio i soggetti affetti da rinite e asma su base allergica ed i pazienti affetti da patologie cardiovascolari, soprattutto se utilizzano β -bloccanti o ACE-inibitori.

Gli apicoltori professionisti sviluppano una buona tolleranza e raramente presentano reazioni generalizzate, in quanto vanno incontro ad una desensibilizzazione spontanea per la maggiore frequenza e regolarità delle punture ricevute, mentre i loro familiari e gli apicoltori dilettanti risultano meno tolleranti per l'incostanza degli incontri con gli aculei.

I dati sulla mortalità per punture di imenotteri sono di difficile interpretazione. Se ci atteniamo a quelli ufficiali, reperibili dai moduli delle cause di morte, dovremmo calcolare da 1 a 5 decessi ogni 10 milioni di abitanti/anno, con reazioni fatali estremamente rare nei bambini. Secondo i dati ISTAT in Italia sono state registrate 13 reazioni fatali dal 1980 al 1990 e 94 dal 1994 al 2003. Tuttavia uno studio, che ha raccolto i dati di alcuni P.S. distribuiti in maniera omogenea sul territorio nazionale con un bacino d'utenza di circa 3 milioni di abitanti, ha registrato 2 decessi nel solo mese di settembre 1999. Questo dato rapportato all'intera popolazione italiana farebbe ipotizzare un numero di morti per puntura di Imenotteri più elevato.

Uno studio australiano ha evidenziato che su sette pazienti morti in seguito alla puntura di un vespe, ben cinque, pur essendo a conoscenza della propria allergia, non avevano mai iniziato un trattamento desensibilizzante, né erano forniti di farmaci per fronteggiare un eventuale emergenza. A conferma di quanto tale fenomeno sia diffuso, uno studio del 2005, che ha visto coinvolti 15 Dipartimenti di Emergenza degli USA e del Canada ha evidenziato che su 617 pazienti trattati per Anafilassi da veleno di Imenotteri il 77% sapeva di essere allergico, ma solo il 20% si era rivolto ad un allergologo e solo al 27% era stata prescritta l'Adrenalina Autoiniettabile.

Ritenendo cruciale il problema di un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico, nel 2002 nella ASL Salerno/2 abbiamo invitato con una lettera i pazienti che si erano rivolti al pronto soccorso per una reazione allergica alla puntura di un imenottero. Il 40% dei contattati si è sottoposto all'iter diagnostico e in 8 è stata riscontrata una chiara allergia al veleno di Imenotteri e avviata l'immunoterapia specifica, agli altri sono state fornite precise indicazioni per prevenire future punture o limitarne le conseguenze. Durante il primo anno di immunoterapia 5 dei pazienti trattati con il vaccino sono stati ripunti (uno addirittura dopo solo 15 giorni dall'inizio del trattamento desensibilizzante) manifestando solo lievi reazioni locali, regredite spontaneamente.

Alla luce di questi dati, riteniamo che un'informazione capillare rivolta soprattutto ai medici di medicina generale e a quanti operano nei servizi di emergenza possa ridurre significativamente sia la mortalità per reazioni anafilattiche al veleno degli imenotteri, che la percentuale delle reazioni sistemiche in caso di ripuntura.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La puntura di un Imenottero può provocare una reazione su base immunologica, che può essere IgE mediata o non IgE mediata, o anche una reazione non immunologica. Le reazioni sono generalmente classificate in locali, locali

estese, sistemiche tossiche, sistemiche anafilattiche e reazioni insolite.

La reazione più comune è quella che viene definita locale estesa, caratterizzata da un edema intorno alla sede di puntura di almeno 10 cm di diametro, che persiste per più di 24 ore.

Le reazioni sistemiche immunologiche, che generalmente insorgono entro 5-60 minuti dalla puntura, oltre alla cute possono coinvolgere l'apparato digerente, respiratorio e cardiovascolare con una gravità variabile che può portare anche a morte in pochi minuti. In alcuni casi la reazione anafilattica può avere un andamento protratto o iniziare a distanza di ore dalla puntura. Una forma di anafilassi particolarmente temibile è quella bifasica, nella quale, dopo un apparente risoluzione, a distanza di 4 – 24 ore può aversi una ricomparsa della manifestazione; per tale motivo si raccomanda un'osservazione clinica dei pazienti per almeno 24 ore dopo un episodio di anafilassi.

Nel 1966 Mueller ha proposto una classificazione dell'anafilassi in quattro gradi di gravità:

- **Reazione di I Grado:** presenza di orticaria generalizzata, prurito, malessere generale, ansia.
- **Reazione di II Grado:** presenta i sintomi precedenti associati ad almeno due tra: angioedema, vertigini, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.
- **Reazione di III Grado:** oltre ai sintomi precedenti presenta almeno due dei seguenti: dispnea, stridore laringeo, secchezza delle fauci, disfagia, disartria, obnubilamento del sensorio, angoscia con senso di morte imminente.
- **Reazione di IV Grado:** in aggiunta ai sintomi precedenti si associano almeno due tra: cianosi, ipotensione arteriosa, collasso, perdita di coscienza, incontinenza sfinterica.

Nel 1977 Ring ha proposto una nuova classificazione più schematica, che tiene conto del progressivo coinvolgimento di organi o apparati:

- **Reazione di I Grado:** sintomi generalizzati cutanei (es. flush, orticaria generalizzata, angioedema)
- **Reazione di II Grado:** sintomi lievi-moderati di tipo respiratorio, cardiovascolare e/o gastrointestinali
- **Reazione di III Grado:** Shock, perdita di coscienza
- **Reazione di IV Grado:** Arresto cardiaco

In rari casi una puntura di imenotteri può provocare reazioni insolite, non determinate da un meccanismo IgE mediato ed interessanti organi di solito non coinvolti nelle reazioni allergiche. Possono così verificarsi infarti

cerebrali, nevriti centrali o periferiche, poliradicoliti tipo Guillain-Barrè, crisi epilettiche, artralgie, vasculiti, porpora trombocitopenica, anemia emolitica, aritmie cardiache, angina pectoris, infarto del miocardio, danni renali da glomerulonefrite o da sindrome nefrosica.

In seguito a punture multiple contemporanee prodotte da uno sciame, la notevole quantità di veleno inoculata può provocare una reazione sistemica tossica, caratterizzata da collasso cardiocircolatorio e morte per insufficienza renale acuta, dovuta all'emolisi e alla necrosi tissutale estesa.

ITER DIAGNOSTICO

Anamnesi

Una corretta raccolta dei dati anamnestici può fornire elementi utili per distinguere le reazioni IgE mediate da quelle tossiche o a patogenesi ignota. E' importante conoscere il numero di punture, le caratteristiche della reazione presentata, il tempo intercorso tra la puntura e l'inizio dei sintomi e la loro evoluzione. Le reazioni IgE mediate si caratterizzano per la presenza di una manifestazione sistemica, che presenta le caratteristiche enunciate nelle classificazioni di Mueller o di Ring ed insorge entro 5-60 minuti da un'unica o poche punture.

Quando possibile vanno ricercate notizie relative alla morfologia dell'insetto, alle caratteristiche del nido, all'orario della puntura, ad eventuali punture multiple dello stesso insetto, assenza o presenza di pungiglione conficcato nella cute.

Esami Diagnostici

I test cutanei con veleno purificato rappresentano la procedura principale per porre diagnosi di allergia al veleno degli imenotteri, sia per la rapida visualizzazione dei risultati, che per il basso costo. Devono essere eseguiti secondo un protocollo standardizzato, non prima di 2-4 settimane dalla puntura, da personale esperto in ambiente idoneamente attrezzato, per ridurre al minimo il rischio di eventi indesiderati. Vengono generalmente testati estratti preparati con veleno di *Apis mellifera*, *Vespula species*, *Polistes species*, *Vespa crabro*.

Si esegue prima un prick test con concentrazioni che, a seconda della sensibilità individuale, possono variare da 1 a 100 µg/ml e successivamente delle intradermoreazioni con concentrazioni da 0,001 a 1 µg/ml di ciascun veleno, distanziate di 20-30 minuti una dall'altra. In caso di negatività, se i dati anamnestici sono fortemente probanti per una reazione di tipo allergico, non vanno praticate intradermoreazioni a concentrazioni più elevate (potrebbero

dare risultati falsamente positivi per effetto irritante del veleno), ma è consigliabile effettuare una determinazione delle IgE specifiche su siero e dopo 4 – 8 settimane una nuova serie di test cutanei.

Nei soggetti che presentano positività a più di un veleno è importante poter distinguere la cross-reattività tra allergeni omologhi da una vera doppia sensibilizzazione. Per operare una corretta scelta del veleno da utilizzare per l'immunoterapia per anni si è fatto ricorso alla determinazione delle IgE specifiche con la tecnica di RAST o CAP inibizione. Questa metodica è in grado di individuare il veleno realmente responsabile della reazione allergica, ma risulta particolarmente indaginoso. La diagnostica molecolare permette di determinare la presenza della sensibilizzazione alle singole frazioni proteiche in modo più semplice e rapido, di guidare una scelta corretta del veleno da utilizzare per l'immunoterapia e di escludere la presenza di una cross-reattività causata da epitopi carboidrati comuni (CCD).

Comunque, in tutti i casi di positività va valutata la concordanza dei dati anamnestici con il risultato dei test, la gravità della reazione presentata, la potenziale esposizione a nuove punture, le condizioni generali e l'età del paziente, per poter meglio orientare il trattamento.

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

Dopo la prima desensibilizzazione con veleno purificato effettuata nel 1974 da Lichtenstein, numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'immunoterapia specifica è risultata efficace nel 95-98% dei pazienti trattati, modificando la risposta immunitaria, alterata nei soggetti allergici. Infatti questo trattamento è l'unico in grado di garantire una protezione completa in caso di nuova puntura, migliorando così la qualità di vita dei pazienti allergici al veleno degli imenotteri.

Prima di iniziare l'immunoterapia è opportuno, per ogni paziente, fare un'attenta valutazione del rapporto costo/benefici, che tenga conto dei dati anamnestici, dei risultati dei test diagnostici, della storia naturale delle patologie concomitanti, del grado di esposizione, della gravità della reazione presentata alla puntura, dell'età e della qualità della vita.

In caso di documentata sensibilizzazione allergica IgE mediata, l'Immunoterapia Specifica è raccomandata a quanti hanno presentato una reazione sistemica con interessamento cardiovascolare e respiratorio, con potenziale pericolo di vita. E' inoltre indicata in apicoltori, agricoltori e adulti cardiopatici che hanno presentato anche soltanto una sola reazione cutanea sistemica. Può essere consigliata anche a bambini con manifestazioni sistemiche meno impegnative, se fortemente esposti, come i figli di apicoltori o contadini, oppure a quanti

possono subire ripercussioni psicologiche da una riduzione dell'attività all'aria aperta per paura di essere ripunti. In ogni caso la valutazione deve essere effettuata da un allergologo esperto che, al termine dell'iter diagnostico, dovrà prima esporre in maniera chiara ed esauriente al paziente le indicazioni, le eventuali controindicazioni ed i possibili effetti collaterali dei trattamenti indicati e successivamente richiederne il consenso prima di attuare qualsiasi intervento.

Lo stato di gravidanza non richiede di per sé una sospensione dell'immunoterapia in corso, anche se è opportuno effettuare una valutazione del rapporto rischio/beneficio per singola paziente ed è consigliabile, in tal caso, acquisire un nuovo e specifico consenso. E' invece sconsigliato iniziare un trattamento desensibilizzante in corso di gravidanza.

La terapia con β -bloccanti o ACE-inibitori, oltre ad aumentare la gravità della reazione in caso di ripuntura, può potenziare il rischio di reazione in corso di ITS. In questi casi è opportuno effettuare una valutazione cardiologica per stabilire eventuali condizioni per sospendere il β -bloccante. Qualora non fosse possibile, l'ITS va praticata con maggiori precauzioni, monitorando i valori pressori e il tracciato elettrocardiografico durante la fase di incremento delle dosi.

L'immunoterapia consiste nell'iniezione sottocutanea di estratto di veleno in dosi crescenti, per stimolare i meccanismi protettivi dell'organismo contro gli effetti di nuove punture.

Sono stati elaborati diversi protocolli di utilizzo della terapia desensibilizzante con veleno di imenotteri (tabella II), il trattamento convenzionale prevede una o due somministrazioni settimanali per 7-12 settimane fino a raggiungere la dose di mantenimento, che in genere viene indicata in 100 μ g. Negli apicoltori e in casi particolari si può raggiungere una dose di mantenimento di 200 μ g.

Lo schema "cluster", basato sulla somministrazione di dosi multiple nella stessa giornata ad intervalli di 7-14 giorni, consente di raggiungere la dose di mantenimento in 3-4 settimane.

Il protocollo attualmente più utilizzato, anche se con diverse varianti, è quello "rush", che, con la somministrazione di più dosi in giornate consecutive, permette di raggiungere la dose di mantenimento in soli 3-5 giorni.

Protocolli più rapidi "ultrarush" permettono di raggiungere la dose di mantenimento in un solo giorno, con numerose iniezioni praticate in poche ore.

Una volta raggiunta la dose di mantenimento, questa va ripetuta ad intervalli di 4 settimane nel primo anno e di 6 – 8 settimane nei successivi, per almeno 5 anni. Questo permette di ottenere una protezione duratura, come dimostrato da studi di follow-up a 3 – 7 anni dalla sospensione dell'ITS.

L'immunoterapia con veleno di imenotteri, soprattutto nella fase iniziale dei

protocolli rapidi, deve essere eseguita esclusivamente in ambiente ospedaliero adeguatamente attrezzato da personale esperto.

La scelta dello schema può essere guidata dalla necessità di raggiungere rapidamente la dose di mantenimento per l'approssimarsi dell'estate e la facilità di esposizione a nuove punture o dalla sensibilità del paziente.

Dal punto di vista dell'efficacia, i vari protocolli hanno dato risultati abbastanza omogenei, mentre si diversificano per gli effetti collaterali che possono verificarsi nel corso dell'immunoterapia. I più frequenti sono le reazioni locali nella sede di inoculazione del vaccino, che sono facilmente controllabili e non interferiscono con la regolare prosecuzione dell'immunoterapia. Più rare sono le reazioni sistemiche, che fino a qualche anno fa interessavano più del 10% dei pazienti trattati, con diversi livelli di gravità. Negli ultimi anni tali evenienze si sono notevolmente ridotte grazie alla scelta di protocolli sempre più sicuri, alla maggiore purezza e migliore standardizzazione degli estratti allergenici. Nei centri più qualificati le reazioni sistemiche si verificano in meno del 5% dei casi e sono sempre meno severe, tanto che negli ultimi anni non sono state registrate reazioni fatali. Pertanto possiamo concludere che l'immunoterapia con veleno di imenotteri è una pratica di sicura efficacia clinica ben tollerata dal paziente, in grado, in caso di successive punture, di proteggerlo dal rischio di reazioni anafilattiche particolarmente gravi e pericolose per la vita. Recenti studi hanno evidenziato che l'ITS è in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti allergici al veleno degli imenotteri, a differenza dell'Adrenalina Autoiniettabile, che sembra addirittura peggiorarla. Infatti, con la sola terapia per l'emergenza i pazienti si preoccupano delle conseguenze di una eventuale puntura e temono di non essere in grado di fronteggiare una possibile reazione, mentre con l'Immunoterapia si sentono protetti e sicuri.

Tabella II: Protocolli per l'immunoterapia con veleno di imenotteriDose in μg di veleno

Giorno	Ora	Ultrarush	Rush	Cluster	Convenzionale
1	0	0.1	0.01	0.001	0.01
	0.5	1	0.1	0.01	0.1
	1	10	1	0.1	
	1.5	20	2		
	2.5	30			
	3.5	40			
2	0		3		
	1		6		
	2		12		
	3		20		
3	0		40		
	1		60		
4	0		100		
8	0		100	1	1
	1			5	2
	2			10	
15	0	50		20	4
	1	50		30	8
22	0		100	50	10
	1			50	20
29				100	40
36				100	60
43		100			80
50			100		100
57					100
64				100	
71		100			100
78			100		
85					100
92				100	
99		100			
106			100		100

TERAPIA FARMACOLOGICA

Il trattamento farmacologico della fase acuta si differenzia a seconda del tipo di reazione presentata e della rapidità di insorgenza della manifestazione clinica. In caso di reazioni locali estese può essere sufficiente l'applicazione di ghiaccio, eventualmente associato ad antistaminici e corticosteroidi topici o per os. Reazioni locali particolarmente estese e reazioni cutanee sistemiche lievi richiedono l'utilizzo di antistaminici e steroidi per os e una sorveglianza del paziente per individuare precocemente un eventuale peggioramento. Forme di orticaria particolarmente estese o intense possono richiedere l'utilizzo dell'adrenalina che, praticata in muscolo, rappresenta il trattamento di prima scelta in tutte le forme di anafilassi con interessamento cardiorespiratorio. Infatti l'Adrenalina è l'unico farmaco in grado di contrastare rapidamente la broncocostrizione e la vasodilatazione periferica dello shock, per cui deve essere somministrata quanto più precocemente possibile per aumentarne l'efficacia e prevenire le complicanze che potrebbero portare a morte il paziente.

Tutti i soggetti allergici al veleno degli imenotteri, che hanno presentato una reazione locale particolarmente estesa o una reazione sistemica e sono esposti alle punture, dovrebbero essere addestrati a saper riconoscere prontamente i sintomi dell'anafilassi e forniti di un kit per l'emergenza con l'Adrenalina Autoiniezione da poter utilizzare in caso di necessità. Dopo la somministrazione dell'adrenalina il paziente deve raggiungere immediatamente il più vicino presidio di emergenza o di pronto soccorso perché l'adrenalina ha un'azione rapida, ma di breve durata e potrebbe richiedere successive somministrazioni. Appena possibile deve essere completata la terapia antiallergica anche con farmaci di maggiore durata come corticosteroidi e antistaminici, che esplicano la loro azione a partire da 1 a 4 ore dalla somministrazione. Nei casi più gravi va avviata una valida terapia antishock, che prevede: incannulamento di una vena periferica, infusione rapida di liquidi, somministrazione di ossigeno. Corticosteroidi e antistaminici non vanno mai utilizzati da soli nella terapia dell'anafilassi.

Uno studio effettuato in Gran Bretagna ha evidenziato che su 32 pazienti deceduti per anafilassi da puntura di imenotteri in 29 non era stata impiegata l'adrenalina e negli altri 3 era stata utilizzata solo dopo l'arresto cardiaco.

E' stato dimostrato che l'utilizzo precoce dell'adrenalina seguita dalla somministrazione di corticosteroidi è in grado di prevenire lo sviluppo della reazione bifasica.

CONSIGLI PER PREVENIRE LE PUNTURE DEGLI IMENOTTERI

- Ispezionare i luoghi intorno all'abitazione o al posto di lavoro, in cui ci possa essere un nido di vespidi.
- Affidare a personale specializzato la bonifica di eventuali alveari o nidi presenti in casa o nelle vicinanze.
- Applicare zanzariere alle finestre dell'abitazione.
- Tenersi possibilmente lontani da frutteti, vigneti e cespugli in fiore.
- Tenersi lontani da alveari, soprattutto in caso di cattivo tempo.
- Gli apicoltori, quando si avvicinano agli alveari, devono indossare maschere protettive, tute e calzature adeguate.
- Se si lavora in giardino o in campagna, coprirsi adeguatamente con cappelli, guanti, pantaloni lunghi, camicie a manica lunga e idonee calzature.
- Non indossare abiti larghi di colori vivaci, blu o nero.
- Non camminare a piedi nudi.
- Evitare l'uso di spray per capelli e cosmetici profumati (deodoranti, creme solari, shampoo), perché potrebbero attirare gli imenotteri.
- Evitare di spostare tronchi d'albero o ceppi, perché potrebbero contenere dei nidi di vespidi.
- Evitare di cucinare all'aperto o lasciarvi bevande e alimenti incustoditi.
- Evitare di bere direttamente dalle lattine di bibite lasciate aperte, per la possibilità che vi sia entrata qualche vespa.
- Conservare i rifiuti ben chiusi e spruzzare con insetticida i bordi delle pattumiere.
- Quando si pratica attività sportiva all'aria aperta usare cautela, perché il sudore e l'anidride carbonica eliminata con la respirazione attirano gli imenotteri.
- Indossare il casco integrale, i guanti ed i pantaloni lunghi quando si utilizzano motocicli.
- Viaggiare in auto con i finestrini ben chiusi e tenere nell'abitacolo un insetticida.
- In presenza di imenotteri cercare di mantenere la calma, evitare movimenti bruschi e urla, non cercare di schiacciarli, ma allontanarsi lentamente.

COSA FARE IN CASO DI PUNTURA DEGLI IMENOTTERI

- I pazienti allergici al veleno degli Imenotteri dovrebbero evitare l'uso di farmaci che possono aggravare un'eventuale reazione allergica, quali beta-bloccanti e ACE-inibitori.
- Tutti i soggetti sensibilizzati dovrebbero portare una piastrina o un cartoncino nei documenti, che segnali la propria condizione di allergico ed, adeguatamente istruiti, una fiala di Adrenalina autoiniezzabile.
- In caso di puntura cercare di allontanarsi il più velocemente possibile ma con la dovuta cautela dal luogo dell'incidente.
- In caso di puntura di ape se il pungiglione è rimasto conficcato nella cute rimuoverlo immediatamente raschiandolo con le unghie o con una lama, evitando di schiacciare il sacco velenifero tra le dita.
- È bene controllare immediatamente l'orario, può essere utile per valutare il tempo di comparsa della sintomatologia.
- Se si è soli cercare di raggiungere al più presto un luogo abitato o un posto di pronto soccorso, ai primi sintomi segnalare al 118 la propria condizione e posizione.
- Se si è in compagnia informare immediatamente chi c'è vicino e insieme avviare le procedure precedenti.
- In caso di comparsa di uno o più dei seguenti sintomi: senso di costrizione alla base della lingua con difficoltà a deglutire, cambio del tono della voce o difficoltà a respirare, disturbi della vista, vertigini, calo della pressione arteriosa, tosse, difficoltà a respirare, forti dolori addominali, vomito o diarrea, praticare una dose di Adrenalina autoiniezzabile secondo le modalità indicate dall'allergologo.
- Dopo l'autosomministrazione di Adrenalina, raggiungere rapidamente un presidio medico di emergenza o un posto di pronto soccorso per completare la terapia antiallergica, perché l'adrenalina ha un'azione rapida ma di breve durata e va associata ad altri farmaci.
- Nei giorni immediatamente seguenti rivolgersi ad un centro allergologico specializzato, che potrà sia prescrivere la terapia necessaria per affrontare l'emergenza, sia praticare gli esami diagnostici ed attuare una eventuale immunoterapia.



fig. 1 Nido di Api



fig. 2 Ape



fig. 3 Bombo



fig. 4 Bombi in serra



fig. 5 Pungiglione Ape

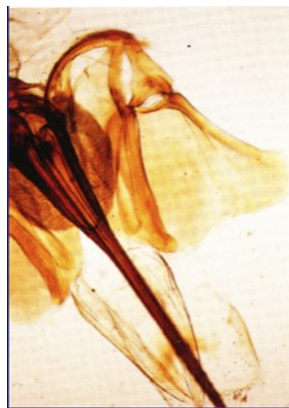


fig. 6 Pungiglione Vespidi



fig. 7 *Vespula*



fig. 8 Nido di *Vespula*



fig. 9 *Calabrone*



fig. 10 Nido di *Calabrone*



fig. 11 *Dolichovespula*



fig. 12 Nido di *Dolichovespula*



fig. 13 Polistes



fig. 14 Nidi di Polistes



fig. 15 Autoiniettori di Adrenalina



fig. 16 Modalità di Autosomministrazione dell'Adrenalina

BIBLIOGRAFIA CONSULTATA:

1. Abrecht I, Eichler G, Müller U, Hoigné R. On the significance of severe local reactions to Hymenoptera stings. *Clin Allergy* 1980; 10: 675 – 682
2. Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, Garritani MS, Bonifazi F. Prevalence and treatment of insect sting reactions in emergency departments. *Allergy* 2001; 56: 37
3. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(4): 341-46
4. Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35: 199 – 203
5. Bernstein AJ, Kagen SI, Bernstein DI. Rapid venom immunotherapy is safe routine in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994; 73: 423-42
6. Bilò MB. Health-related quality of life in Hymenoptera venom allergic patient. In: *Insect Allergy Up to date* 2000, Ancona 22-23 September 2000: 155 – 162
7. Bilò MB, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339 - 1349
8. Bilò MB, Brianzoni MF, Cinti B, Napoli G, Bonifazi F. The dilemma of the negative skin test reactors with a history of venom anaphylaxis: will this always be the case? *Allerg Immunol (Paris)* 2005; 37: 341 - 342
9. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1467 – 1476
10. Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, Campodonico P, and Milani M. The VISYT trial: venom immunotherapy safety and tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 57 - 61
11. Bilò M B, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229 - 246
12. Bilò M B, Cinti B, Brianzoni F, Braschi M C, Bonifazi M, and Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: Comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal basal serum tryptase concentrations. *Journal of Allergy* 2012; 2012: 1 - 6
13. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 58-64
14. Blanca M, Garcia F, Miranda A, Carmona J M, Juarez C. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy* 1991; 46: 109 – 114
15. Bonifazi F, Jutel M, Bilò MB, Birnbaum J, Müller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guideline for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459 - 1470
16. Bousquet J, Menardo JL, Michel FB, Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honeybee venom. *Ann Allergy* 1988; 61: 63-68.
17. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR et al. Pediatric emergency department anaphylaxis : different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159 - 163
18. Brehler R, Wolf H, Kutting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration an involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 928-31
19. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 861 – 866
20. Buher C, Korner P, Wutrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 361 - 365
21. Caplan E.L, Ford J L, Young P F, Ownby D R. Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1274-77
22. Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A et al. Maintenance venom immunotherapy administered at 3 month interval preserves safety and efficacy and improve adherence. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 63 - 68
23. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1010-15
24. Charpin D, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to Hymenoptera sting in different samples of general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 331-34
25. Chinery M. A Field guide to the insects of Britain and Northern Europe. 1984. William Collin Sons & Co. Ltd., London
26. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visit for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 643 – 649
27. Clark S, Camargo CA Jr. Emergency treatment and prevention of insect-sting anaphylaxis. *Curr Pin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 279 - 283
28. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 145 - 163
29. de la Torre-Morin F, Garcia-Robaina J C, Vazquez-Moncholi C, Fierro J, Bonnrt-Moreno C. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more tha 5 years exposure. *Allergol*

- Immunopathol (Madr) 1995; 23: 127 - 132
30. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Pediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008; 63: 1071 - 1076
 31. Diez Gomez ML, Quirce Gangeado S, Julia de Paramo B. Venom immunotherapy: tolerance to a 3-day protocol of rush immunotherapy. *Allergol Immunopathol*. 1995; 23(6): 277-84
 32. Droste J, Narayan N. Anaphylaxis: lack of hospital doctors' knowledge of adrenalina (epinephrine) administration in adults could endanger patients' safety. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44: 122 - 127
 33. Ebo D, Hagendorens M, Bridts C et al. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 332 - 339
 34. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristic of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 64 - 69
 35. Fernandez J, Blanca M, Soriano J et al. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1060 - 1074
 36. Fuat Kalyoncu A, Ugur Demir A, Umit Ozcan Cumhur Ozkuyumcu et al. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 408-12
 37. Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Hoffman DR. Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980; 45: 351 - 354
 38. Gold M S, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (Epipen). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 171 - 176
 39. Golden DB, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Regimes of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-24.
 40. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240 - 244
 41. Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579 - 587
 42. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 760-66
 43. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668 - 674
 44. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1371 - 1375
 45. Golden DB. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 337 - 341
 46. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 852 - 854
 47. Gomez D, Gangedo O, De Peramo J. Venom immunotherapy: tolerance to a 3 day protocol of rush-immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 277 - 284
 48. Grigoreas Ch, Galatas I D, Kiamouris Ch et al. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997; 52: 51 - 57
 49. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long -term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 162 - 165
 50. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson I B, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1045 - 1052
 51. Henriksen A, King T P, Mirza O, Monsalve R I, Meno K, Ipsen H, Larsen J N, Gajhede M, Spangfort M D. Major venom allergen of yellow Jackets, Ves v 5: structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins* 2001; 45: 438 - 448
 52. Hoffman D R, Jacobson R S. Allergens in Hymenoptera venom XII: How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984; 52: 276 - 278
 53. Hoffman D R. Allergens in Hymenoptera venoms XV. The immunologic basis of vespid venom cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 611- 613
 54. Hoffman D R. Allergens in Hymenoptera venoms XVI. Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 337- 343
 55. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton A, Amodio F, Lichtenstein L. A controlled trial of venom immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299: 157 - 161
 56. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello E. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997; 52: 680-83
 57. Incorvaia C, Senna G, Mauro M, et al. Prevalence of allergic reactions to hymenoptera stings in northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36: 372 - 374
 58. Kalyoncu A F, Demir A U, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin A A, Baris Y I. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 408 - 412
 59. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63: 1061 - 1070
 60. King T P, Alagon A C, Kuan J, Sobotka A F, Lichtenstein L. Immunochemical studies of yellow jacket

- venom proteins. *Mol Immunol* 1983; 20: 297 - 308
61. King T P, Lu G, Gonzales M, Qian N, Soldatova L. Yellow jacket venom allergens , hyaluronidase and phospholipase. Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 588 - 600
 62. King T P, Spangfort M D. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 99 – 106
 63. Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EAM. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 190 - 195
 64. Köhli-Wiesner A, Stahlberger L, Bieli C, Strcker T, and Lauener R. Induction of specific immunotherapy with hymenoptera venoms using ultrarush regimen in children: safety and tolerance. *Journal of Allergy* 2012; 2012: 1 - 5
 65. Laurent J, Smiejan J M, Morot E B, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94-96
 66. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12
 67. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting. *N Engl J Med* 1974; 290: 1223-1227
 68. Mittermann I, Zidarn M, Silar M et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1300- 1307
 69. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000; 55: 1005-1008
 70. Müller UR. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. 1990. Gustav Fischer, Stuttgart
 71. Müller UR, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (suppl.14): 37-46
 72. Müller UR. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 299 – 303
 73. Müller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 337 - 341
 74. Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeblerli 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 m1 and Ves v5. *Allergy* 2009; 64: 543 – 548
 75. Nelson D R, Collins A M, Hellmich R L, Jones R T, Hel R M, et al. Biochemical and immunochemical comparison of Africanized and European honeybee venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 80 – 85
 76. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini RA et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 834 – 838
 77. Oude Elberink JN, Dubois AE. Quality of life in insect venom allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 287 - 293
 78. Pantera B, Hoffman D R, Carresi L, Cappugi G, Turillazzi S, Manao G, Severino M, Spadolini I, Orsomando G, Moneti G, Pazzagli L. Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp *Polistes gallicus*. *Biochim Biophys Acta* 2003; 13: 72 – 81
 79. Pardi L. Le vespe sociali: biologia ed evoluzione del comportamento. *Contributi del Centro Linceo Interdisciplinare* 1980; 51: 161-221
 80. Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M et al. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 756: 11 - 17
 81. Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, and Genovese A. Hymenoptera venom immunotherapy: Tolerance and efficacy of an ultrarush protocol versus a rush and a slow conventional protocol. *Journal of Allergy* 2012; 2012: 1 – 8
 82. Perino A, Galimberti M, Bilò MB, Asero R, Pezzuto F. AAITO Committee for “Use of Adrenaline in Allergy”. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 35 – 52
 83. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1991; 46: 570 - 576
 84. Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB et al. The short interval between two sting as a risk factor for developing hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994; 49: 894-898
 85. Pumphrey RSH. Lesson for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 1144 - 1150
 86. Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF. The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-Adsorbed Honey Bee Venom extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(1): 27-33
 87. Reisman R E. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90; 335
 88. Romagnani S, Emmi L. Allergia a veleni di insetti: in *Malattie del Sistema Immunitario: Romagnani S, Emmi L, Almerigogna F. McGraw-Hill Ed Milano 2000: 303-05*
 89. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 284 – 288
 90. Rueff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline

- serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105 - 111
91. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584 – 591
 92. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391 - 397
 93. Sanchez F, Blanca M, Fernandez J et al. Comparative study between European and American species of polistes using sera from European sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 281 – 287
 94. Savi E, Peveri S, Magnacavallo A, Bisagni M. Operative procedure for the monitoring of anaphylactic reactions and the prevention of recurrence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44: 117 – 121
 95. Schäfer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51: 372 - 377
 96. Schubert KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwitrovich K. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983; 102: 361-65
 97. Schumacher M J, Schimidt J O, Egen N B, Dillon K A. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 59 – 65
 98. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709 - 712
 99. Seismann H, Blank S, Cifuentes L, Braren I, Bredehorst R, Grunwald T, Ollert M, and Spillner E. Recombinant phospholipase A1 (Ves v 1) from yellow jacket venom for improved diagnosis of Hymenoptera venom hypersensitivity. *Clin and Mol Allergy* 2010; 8: 1 - 8
 100. Severino M, Macchia D, Manfredi M, Spadolini I, Marelli A, Campi P. Safety of immunotherapy with *Polistes dominulus* venom. *Allergy* 2001; 56: 37
 101. Severino M, Campi P, Macchia D, Manfredi M, Turillazzi S, Spadolini I, Bilò MB, Bonifazi F. European *Polistes* venom allergy. *Allergy* 2006; 61: 860 - 863
 102. Severino M, Bonadonna P, Bilò MB et al. Safety and efficacy of immunotherapy with *Polistes dominulus* venom: results from a large Italian database. *Allergy* 2009; 64: 1229 – 1230
 103. Simons FER, Gu X, Simons K J. Epinephrine absorption in adults : Intramuscular versus subcutaneous injections. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871 – 873
 104. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587 – 593
 105. Stern A, Mullner RG, Wuthrich B. Successful treatment of occupational allergy to bumble-bee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000; 55: 88 -91
 106. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 268 – 274
 107. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 928-933
 108. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reaction in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2007; 62: 884 - 889
 109. Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. Safety of venom immunotherapy administered by cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1198-99
 110. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 309 – 326
 111. Toogood J H. Betablocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 1987; 136: 929 - 933
 112. Turillazzi S. Le società delle vespe. Alberto Persia Ed Bologna 2003
 113. Turillazzi S, West-Eberhard MJ. Natural History and Evolution of Paper-Wasps 1996; Oxford University Press
 114. Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatrics* 1985; 107: 367 - 371
 115. Valentine MD, Schubert KC, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 23: 1601-1603
 116. Van der Linden PWG, Hack E, Struyvegenberg JC et al. Insect-sting challenge in 342 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect venom hypersensitivity do not predict the occurrence and severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 151-59
 117. Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *BMJ* 1983; 287: 1329-31
 118. Westall GP, Thien FC, Czarny D, O'Hehir RE, Douglas JA. Adverse events associated with rush hymenoptera venom immunotherapy. *Med J Aust* 2001; 5: 227-30
 119. White KM, England RW. Safety of angiotensin converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 426 - 430
 120. Wilson EO. Le società degli insetti. Giulio Einaudi Ed Torino 1976