Original

Sensibilización y reactividad cruzada en la alergia a véspidos en Navarra

B. E. García, S. Echechipía, J. M. Olaguibel,
A. Rodríguez, S. Quirce, M. T. Lizaso, A. I. Tabar

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

La detección de IgE específica a venenos de diferentes véspidos puede deberse a sensibilización original o a reactividad cruzada. Algunos autores han descrito que *Polistes* es el véspido más importante en la España mediterránea, mientras que otros estudios indican que *Vespula* tiene mayor significación alergénica en otras regiones. *Objetivo:* Determinar la importancia de la reactividad cruzada entre dos géneros de véspidos, *Vespula* y *Polistes*, en Navarra. *Método:* El estudio comprendió 13 pacientes residentes en Navarra, que habían sufrido anafilaxia por picadura de un véspido. Se determinó IgE específica a veneno de *Vespula spp* y *Polistes spp* mediante CAP de Pharmacia. El estudio de reactividad cruzada se realizó por CAP-inhibición, con dos mezclas de suero: la primera con IgE sólo a *Vespula*, la segunda con IgE a *Vespula* y a *Polistes. Resultados:* En todos los casos el CAP para veneno de *Vespula* fue positivo (mediana=3,87 KU/L; rango 0,73-54,5 KU/L). El CAP a veneno de *Polistes* fue positivo en 5 casos (mediana=1,45 KU/L; rango 0,7-10,7 KU/L). El estudio de inhibición mostró que *Vespula* pudo inhibir la fijación al CAP de *Vespula* y *Polistes*. La inhibición de la unión al CAP de *Vespula* fue posible sólo con *Vespula. Conclusión:* Tanto el CAP directo como la inhibición del CAP mostraron que la mayoría de los pacientes de nuestra región estaban originalmente sensibilizados a veneno de *Vespula* y la positividad del CAP de *Polistes* era debida a reactividad cruzada.

PALABRAS CLAVE: **Himenópteros / Reactividad cruzada / Véspidos / *Vespula* / *Polistes.***

Sensitization and cross-reactivity in vespid allergy in Navarra (Spain)

Background: Specific IgE against several vespid venom can be detected due to original sensitization or to cross-reactivity. The importance of different vespids varies depending on geographical area. Some authors found that *Polistes* is the most important vespid in the mediterranean Spain, meanwhile several studies showed that *Vespula* had more allergenic importance in other regions. *Aim of study:* To determine the importance of cross-reactivity between two genus of vespids, *Vespula* and *Polistes*, in Navarra (northern of Spain). *Methods:* The study comprised 13 patients who lived in Navarra, who had suffered anaphylaxis due to vespid sting. Specific IgE to *Vespula spp* and *Polistes spp* venoms were determined by Pharmacia CAP System. Cross-reactivity study was carried out by means of CAP-inhibition with two pools of sera: the first containing IgE against only *Vespula*, the second one with IgE to both *Vespula* and *Polistes. Results:* In all the cases CAP was positive to *Vespula* venom (median=3.87 KU/L; range 0.73-54.5 KU/L). CAP to Polistes venom was positive in 5 cases (median=1.45 KU/L; range 0.7-10.7 KU/L). The cross-inhibition study showed that *Vespula* could inhibit *Vespula* and *Polistes* CAP. Inhibition of *Vespula* CAP was posible with *Vespula* but not with *Polistes* venom. *Conclusion:* Both direct CAP and CAP-inhibition studies showed that most patients were originally sensitized to *Vespula* venom in our region and positive CAP to *Polistes* was due to cross-reactivity.

KEY WORDS: **Hymenoptera / Cross-reactivity / Vespids / *Vespula* / *Polistes.***

INTRODUCCION

Las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros pueden afectar hasta el 3,9% de la población general[1]. Siempre son causa de temor y ocasionalmente llevan a la muerte a personas por otra parte sanas. En los individuos que han sufrido una reacción sistémica, lo que suceda en futuras picaduras es difícil de predecir, pero se estima que aproximadamente el 60% de ellos volverán a experimentar una reacción sistémica[2]. La inmensa mayoría de estas reacciones se deben a hipersen-

sibilidad a alguno(s) de los componentes del veneno del himenóptero responsable.

El orden *Hymenoptera* comprende 3 familias: *Apidae, Formicidae y Vespidae.* Dentro de esta última se distinguen 2 subfamilias: *Vespinae* (a la que pertenecen los géneros *Vespa, Vespula y Dolichovespula*) y *Polistinae* (a la que pertenece el género *Polistes*). Los véspidos más abundantes en nuestro país son *Vespula germanica* y *Polistes dominulus* que habitualmente coexiste con *Polistes gallicus*[3]. En poblaciones rurales y urbanas predominan los *Polistes* y en el campo predomina *Vespula germanica*[4].

Los criterios actuales para determinar la existencia de hipersensibilidad a veneno de himenópteros son las pruebas cutáneas con veneno purificado y la detección de IgE sérica específica. El sistema CAP de Pharmacia ha demostrado mayor sensibilidad que el RAST para la detección de IgE a veneno de himenópteros[5], especialmente a veneno de véspidos[6].

La detección de anticuerpos IgE que reaccionan con el veneno de un determinado véspido, puede deberse a sensibilización primaria o a reactividad cruzada. En el centro y norte de Europa *Vespula* es el véspido dominante. La presencia de IgE a veneno de otros véspidos se debe generalmente a su reactividad cruzada con el de *Vespula.* En los países mediterráneos la sensibilización a *Polistes* también es importante[7, 8]. Concretamente se ha descrito que en el sudeste de nuestro país la mayor parte de pacientes con reacción sistémica a véspidos están sensibilizados primariamente a *Polistes*[3, 9, 10]. Por otra parte en un estudio de reactividad cruzada entre *Vespula* y *Polistes* realizado en el centro de la península, se encontró que la sensibilización a veneno de *Vespula* es más común que al de *Polistes,* el cual presenta reactividad cruzada con el primero[11].

El objetivo del presente estudio fue determinar y valorar la importancia de la sensibilización a veneno de dos géneros de véspidos, *Vespula* y *Polistes,* y de la reactividad cruzada entre ambos, en otra región de nuestro país: Navarra.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionó suero de 9 varones y 4 mujeres residentes en Navarra, con antecedentes de reacción sistémica tras picadura de un véspido y que no habían recibido inmunoterapia previa.

Se determinó IgE específica frente a *Vespula spp* y *Polistes spp* mediante CAP System (Pharmacia).

El ensayo de CAP-inhibición se realizó sobre dos mezclas se suero. La primera constituida por suero a partes iguales de 8 pacientes con CAP positivo para *Vespula* y negativo para *Polistes.* La segunda mezcla la formaron sueros de 5 pacientes con CAP positivo para *Vespula* y para *Polistes.* Los alergenos en fase libre utilizados fueron veneno de *Vespula spp* y *Polistes spp* (Bayer) en tres concentraciones 1.000, 100 y 10 mg/ml. La inhibición se efectuó incubando 30 ml de cada concentración de antígeno inhibidor o PBS con 20 µl de cada mezcla de sueros durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación, antes de añadir el CAP y continuar con el procedimiento recomendado por el fabricante para la determinación de IgE específica por el sistema CAP. Los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la unión.

RESULTADOS

En los 13 sueros el CAP a veneno de *Vespula* fue positivo con una mediana de 3,87 KU/L (rango 0,73-54,5 KU/L). En 5 de estos pacientes también se detectó IgE sérica a *Polistes* cuya mediana fue de 1,45 KU/L (rango 0,7-10,7 KU/L). Sólo en un caso el nivel de IgE a *Polistes* fue mayor que a *Vespula.*

Los máximos niveles de captación de IgE (preincubación con PBS) frente a *Vespula* correspondieron a un concentración de 6,37 KU/L en la primera mezcla de sueros (con IgE únicamente a *Vespula*) y de 6,28 KU/L en la segunda (con IgE a *Vespula* y a *Polistes*). La máxima captación de IgE de la segunda mezcla al CAP de *Polistes* correspondió a 2,26 KU/L.

En el ensayo de inhibición del CAP de *Vespula* para la primera mezcla de sueros, el veneno de *Vespula* en fase líquida mostró una inhibición prácticamente completa de la fijación de IgE al CAP de *Vespula* (94,03%), mientras que el veneno de *Polistes* sólo fue capaz de inhibir en un 25% esta unión (Fig. 1). Cuando este ensayo se realizó con la segunda mezcla de sueros los resultados fueron superponibles, con un 91,64% de inhibición por parte del veneno de *Vespula* y un 22,28%

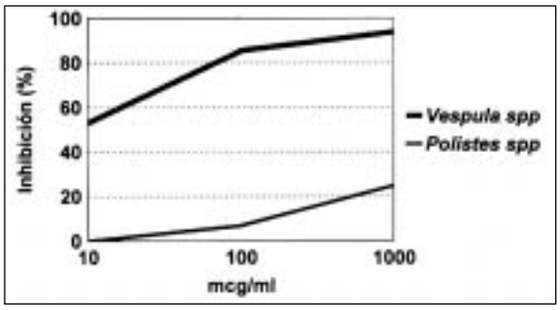

Fig. 1. Inhibición de la unión al CAP de *Vespula spp.* para la mezcla de sueros con IgE a *Vespula spp.* únicamente.

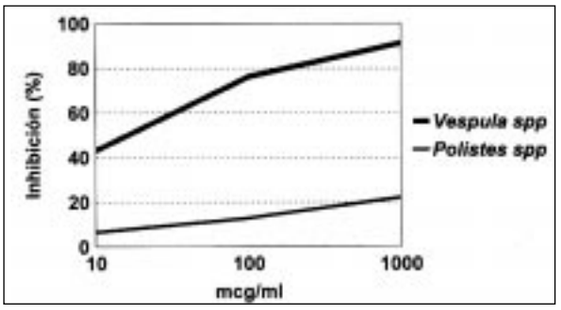

Fig. 2. Inhibición de la unión al CAP de *Vespula spp.* para la mezcla de sueros con IgE a *Vespula spp.* y *Polistes spp.*

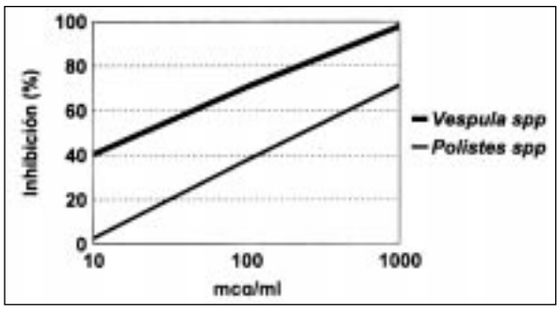

Fig. 3. Inhibición de la unión al CAP de *Polistes spp.* para la mezcla de sueros con IgE a *Vespula spp.* y *Polistes spp.*

por el de *Polistes* (Fig. 2). En la inhibición del CAP de *Polistes* para la segunda mezcla de sueros se observó una inhibición cruzada prácticamente total (98,07%), mientras que la inhibición homóloga máxima obtenida fue del 71,57% (Fig. 3).

DISCUSION

El interés de la identificación del himenóptero responsable de una reacción sistémica, radica en la elección del veneno que ha originado la sensibilización primaria en la composición de la inmunoterapia[7, 12]. La selección errónea puede dar lugar a falta de eficacia y/o inducción de anticuerpos IgE frente a epítopes presentes en el veneno con el que se realiza la inmunoterapia, no presentes inicialmente en el individuo[13], de forma que una inmunoterapia inadecuada podría originar una nueva sensibilización, de incierta pero potencial repercusión clínica.

Debido a la considerable reactividad cruzada existente entre alergenos de venenos de véspidos, la elección del veneno(s) correcto(s) para inmunoterapia no siempre se puede realizar mediante pruebas cutáneas con veneno completo[7, 14]. En este sentido, la realización de ensayos de inhibición puede ser de ayuda para determinar la sensibilización primaria[7, 12].

La reactividad cruzada entre los venenos de los distintos géneros de la subfamilia *Vespinae* (*Vespa, Vespula y Dolichovespula*) es muy importante[15-19]. Puesto que la picadura de *Vespula* es mucho más frecuente que la de otros géneros de *Vespinae,* puede asumirse que la mayoría de los pacientes con reacciones alérgicas a picadura de estos véspidos estaban sensibilizados primariamente por picadura de *Vespula.* A efectos prácticos, en el centro y norte de Europa donde los ejemplares del género *Polistes* son poco frecuentes, *Vespula* es el véspido dominante. Por lo tanto sólo el veneno de *Vespula* ha de ser considerado en el tratamiento de la mayoría de estos pacientes[7].

En los países mediterráneos, donde el género *Polistes* cobra importancia, este género ha de ser tenido en cuenta tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Es conveniente saber que los venenos de *Polistes* comercialmente disponibles se obtienen de especies de Norte América que, aunque muy similares, no son idénticas a las europeas desde el punto de vista alergénico[7]. Por otra parte, la reactividad cruzada entre venenos de *Vespinae* y *Polistinae* existe, pero en menor grado o de forma más variable que entre géneros de *Vespinae*[3, 9-12, 18-23].

En nuestro país dos grupos de trabajo han estudiado la sensibilización a véspidos. El primero,

ubicado en el sudeste de España, concluye que los véspidos más relevantes en la España mediterránea pertenecen al género *Polistes*[3, 9]. El segundo grupo, encuentra que en la región centro de nuestro país la mayoría de los pacientes alérgicos a véspidos están sensibilizados primariamente a *Vespula.* En estos pacientes el veneno de *Polistes* reaccionaría cruzadamente[11]. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en este último trabajo. En el CAP directo se detectaron anticuerpos IgE frente a veneno de *Vespula* de forma más constante (todos los casos) y más intensa que frente a veneno de *Polistes.* Además el estudio de inhibición cruzada muestra que *Vespula* inhibió el CAP de *Vespula* y *Polistes.* La inhibición del CAP de *Vespula* fue posible con veneno de *Vespula* pero no con veneno de *Polistes.*

Estos resultados no excluyen la posibilidad de sensibilización primaria a véspidos del género *Polistes* en Navarra en casos individuales, pero aporta información sobre el véspido dominante en nuestra región, cuyo veneno deberá constituir la composición de la inmunoterapia de la mayor parte del colectivo de pacientes que han sufrido una reacción sistémica por picadura de un véspido. A nuestro juicio, el estudio individual de reactividad cruzada en nuestra zona sería necesario en los casos en los que, existiendo indicación de inmunoterapia, la positividad de las pruebas diagnósticas sea mayor para *Polistes* que para *Vespula,* aún siendo positivas para ambos. Con este estudio individual se intentaría confirmar o descartar un hecho poco frecuente en Navarra, la sensibilización primaria a *Polistes,* antes de incluir este veneno en la inmunoterapia.

Podemos concluir que tanto el CAP directo como la inhibición del CAP indican que la mayoría de nuestros pacientes estaban sensibilizados primariamente a veneno de *Vespula.* En general la positividad del CAP a *Polistes* era debida a reactividad cruzada.

BIBLIOGRAFIA

1. Golden D., Valentine M., Sobotka A. Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: *A*124.
2. 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: 335-9.
3. Blanca M., Miranda A., Fernández J., Terrados S., Vela J. M., Vega J. M., et al. Allergic reactions to vespids: comparison of sensitivities to two species in a Mediterranean area. *Clin Allergy* 1988; 18: 21-7.
4. Armentia A., Acebes J., Ferreira M., Fernández E., García P., Peláez A., et al. Alergia a picadura de himenópteros: presente y futuro en España. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 131-7.
5. Jeep S., Kirchhof E., O'Connor A., Kunnel G. Comparison of Phadebas RAST with the Pharmacia CAP System for insect venom. *Allergy* 1992; 47: 212-7.
6. Leimgruber A., Lantin J. P., Frei P. C. Comparison of two *in vitro* assays, RAST and CAP, when applied to the diagnosis of anaphylactic reactions to honeybee or yellow jacket venoms. *Allergy* 1993; 48: 415-20.
7. Müller U., Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 38: 195-200.
8. Ruëff F., Przybilla B., Müller U., Mosbech H. The sting challenge test in hymenoptera venom allergy. Position paper of the subcommittee on insect venom allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996; 51: 216-25.
9. Miranda A., Avila M. J., García J. J., Terrados S., Carmona M. J., Vega J. M., et al. Estudio de los véspidos de la península Ibérica. Relevancia antigénica y alergénica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; 4: 57-66.
10. Blanca M., García F., Miranda A., Carmona M. J., García J., Fernández J., et al. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus, Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy* 1991; 46: 109-14.
11. Puyana J., Díez-Gómez M. L., Cuevas M., Quirce S., Fernández Rivas M., et al. Stinging insect allergy: Sensitization to vespids in Madrid and sorroundings. Cross-reactivity study. *Allergy* 1990; 45: 126-9.
12. Hamilton R. G., Wisenauer J. A., Golden D. B. K., Valentine M. D., Adkinson N. F. Selection of hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient´s IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 651-9.
13. Juárez C., Blanca M., Miranda A., Sánchez F., Carmona M. J., Avila M. J., et al. Specific IgE antibodies to vespids in the course of immunotherapy

with *Vespula germanica* administered to patients sensitized to *Polistes dominulus. Allergy* 1992; 47: 299-302.
14. King T. P., Valentine M. D. Allergens of hymenoptera venoms. *Clin Rev Allergy* 1987; 5: 137-48.
15. Reisman R. E., Müller U., Wypych J., Elliot W., Arbesman C. E. Comparison of allergenicity and antigenicity of yellow jacket and hornet venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 268-74.
16. Hoffman D. R. Allergens in hymenoptera venom.XV:The immunologic basis of vespid venom cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 611-3.
17. King T. P., Joslyn A., Kochoumian L. Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps and yellow jackects. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 621-8.
18. Mueller U. R. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1990.
19. Lu G., Villalba M., Coscia M. R., Hoffman D. R., King T. P. Sequence analysis and antigenic cross-reactivity of a venom allergen, antigen 5, from hornets, wasps and yellow jackets. *J Immunol* 1993; 150: 2823-30.
20. Hoffman D. R. Allergens in hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 337-43.
21. Grant J. A., Rahr R., Thueson D. O., Lett-Brown M. A. Hokanson, J. A.; Yunginger, J. W.: Diagnosis of *Polistes* wasp hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 399-406.
22. Reisman R. E., Wypych J. I., Müller U. R., Grant J. A. Comparison of allergenicity and antigenicity of *Polistes* venom and other vespid venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 281-7.
23. Findlay S. R., Gillaspy J. E., Lard R., Weiner L. S., Grant J. A. *Polistes* wasp hypersensitivity: Diagnosis by venom-induced release of histamine *in vitro. J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 230-5.

B.E. García Figueroa
C. S. Conde Oliveto.
Alergología, 3ª Planta.
Plaza de la Paz, s/n.
31002 Pamplona.