

최근 8년간 방문한 벌독 알레르기 환자들의 임상적 특성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

허규영 · 김정은 · 예영민 · 서창희 · 남동호 · 박해심

Clinical Features of Bee Venom Allergy

Gyu-Young Hur, Jeong-Eun Kim, Young-Min Ye, Chang-Hee Suh, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: There were a few reports about the clinical features of bee venom allergy in Korea, which had a limitation of small study subjects.

Objective: The aim of the present study was to observe the clinical features of bee venom allergy and to evaluate the risk factors associated with severe systemic reactions.

Method: Fifty-two patients presenting local and systemic bee venom allergies were enrolled, and skin prick test was performed to determine atopy status. Serum specific IgE antibodies to causative bee venom (honeybee, yellow jacket, yellow hornet, white faced hornet, and paper wasp) were detected by immunoCAP or RIA.

Result: Thirty-three patients (63.5%) were male and nine-

teen patients (36.5%) were female. Local reaction was developed in nine (17.3%) patients and systemic reaction in forty-three (82.7%) patients. Bee venom allergy was developed mainly in adults during summer, and the major causative allergen was honeybee. The presence of serum specific IgE to honeybee was significantly related with the development of severe systemic reaction ($P=0.02$). Severe systemic reaction was more common in males than in females ($P<0.05$).

Conclusion: Honeybee sting and male gender are noted as significant risk factors for severe systemic reaction after bee sting in this country. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:145-150)

Key words: Bee venom, Insect bites and stings, Specific IgE

서 론

곤충에 의한 알레르기는 주로 막시류(Hymenoptera)에 의해 일어나며 꿀벌과(Apidae), 말벌과(Vespidae)와 개미과(Formicidae) 등이 이에 속한다. 이 중 벌독 알레르기는 꿀벌과와 말벌과의 곤충에 의해 발생하며, 단 한 번의 자상으로도 알레르기 면역반응이 일어날 수 있고, 간혹 치명적인 ана필락시스 반응이 일어나기도 한다. 외국의 역학조사 결과에 따르면 막시류에 의한 전신적인 알레르기 반응은 0.15~3.3% 정도에서 발생하며,^{1,2)} 최근 연구에서 1998년 미국에서는 3.3%,³⁾ 1997년 터키와 그리스에서 각각 2.2%⁴⁾와 3.1%⁵⁾

로 보고하였으며, 2004년 폴란드에서는 8.9%⁶⁾로 유병률을 보고하고 있다. 우리나라에서는 1987년 Kang 등⁷⁾이 농촌지역 아동을 대상으로 한 연구에서 7.8%로 보고한 바 있으며, 1998년 Kim 등⁸⁾은 제주지역에서 전 연령을 대상으로 한 연구에서 5.8%로 보고하였다. 원인이 되는 벌의 종류로는 꿀벌과에 속하는 꿀벌(honeybee), 말벌과에 속하는 말벌(yellow jacket), 호박벌(yellow hornet), 흰머리 말벌(white faced hornet) 그리고 쌍살벌(wasp) 등이 있다. 지금까지 국내에서는 몇몇 벌독 알레르기 환자의 증례에 관한 보고가 있었으며,⁹⁻¹¹⁾ 1999년 Ahn 등¹²⁾이 벌독 ана필락시스 환자 6예의 임상적 특성에 대해 정리하여 보고한 바 있으나 장기간 다수의 환자를 대상으로 한 연구는 없었다. 이에 저자들은 최근 8년간 벌독 알레르기로 진단 받거나 과거력이 있는 환자 52명을 대상으로 임상적 특성을 분석하였다.

본 연구는 보건복지부 보건의료 기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 A050571).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실
우: 442-749

Tel: 031) 219-5196, Fax) 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2006년 4월 19일, 통과: 2006년 5월 25일

대상 및 방법

1997년 1월부터 2004년 12월까지 벌에 쏘인 후 아주대학교병원을 방문한 환자 25명과 벌독 알레르기의 과거력이

있거나 의심되는 환자 27명을 합하여 모두 52명의 환자를 대상으로 하였다. 벌독 알레르기의 과거력이 있거나 의심되는 27명은 벌독에 대한 특이 IgE 항체를 ImmunoCAP (Pharmacia, Sweden) 또는 Radioimmunoassay (RIA)법으로 측정하여 검출된 경우였다.

벌에 쏘인 후 발진, 혈관부종 등 피부증상과 호흡곤란, 혈압강하, 의식소실 등 전신증상의 발생 여부에 대해 병력을 청취하였다. 환자들은 발생한 증상의 정도에 따라 국소형 반응과 전신형 반응으로 크게 분류하였으며, 전신형 반응의 경우 전신 발진 및 혈관부종이 발생한 경우(경증)와 호흡곤란, 어지러움, 쇼크까지 동반한 경우(중증)로 다시 세분하였다. 알레르기비염, 기관지천식, 약물 알레르기, 두드러기 등 흔한 알레르기성 질환의 동반 여부와 개미독 알레르기의 과거력 여부에 대해 조사하였다. 또한 알레르기 피부반응검사를 시행하여 흔한 흡입성 항원에 히스타민 반응 면적비(A/H비)가 한 가지 이상의 항원에 대해 2+ 이상 반응을 나타낸 경우 아토피가 있는 것으로 정의하였다.

혈청 총 IgE 항체 및 tryptase 치를 측정하였고, 5가지 벌독(honeybee, yellow jacket, yellow hornet, white faced hornet, paper wasp)에 대한 특이 IgE 항체를 ImmunoCAP 또는 RIA법으로 측정하였다. 특이 IgE 항체값이 0.35 kU/L 이상인 경우 양성으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

전체 52명의 대상 환자 중 남성이 33명(63.5%), 여성이 19명(36.5%)이었으며, 평균 연령은 39.9 ± 13.3 세였다. 도시 거주자가 40명(77.0%), 농촌 거주자가 12명(23.0%)로 도시 거주자가 많았으며, 야외활동과 관련하여 발생한 환자가 24명(46.2%), 봉침 맞은 후 발생한 경우 4명(7.7%), 양봉업 종사자가 3명(5.7%)이었다. 대상 환자 중 국소형 반응을 보인 경우는 17.3%였고, 82.7%에서 전신형 반응을 보였는데 그 중 경증 전신형 반응은 19.2%, 중증인 경우는 63.5%였으며, 즉시형 반응이 78.8%, 이중(dual)반응이 3.8%로서 벌독에 쏘인 후 즉시형 중증 전신형 반응을 보인 경우가 가장 많았다(Table 1).

대상 환자들의 연령은 30대가 16명(30%), 40대가 15명(29%)으로서 30~40대가 가장 많았으며, 주로 6월부터 9월 사이에 발생하였다(Fig. 1).

2. 벌독 특이 IgE 항체

말벌에 대한 특이 IgE 항체 양성인 환자가 80.8%로 가장 많았고 다음으로 호박벌에 대한 특이 IgE 항체 양성인 경우

Table 1. General characteristics of the study subjects

Characteristics	Number (%)
Gender	
Male	33 (63.5)
Female	19 (36.5)
Age (years)	39.9 ± 13.3
Address	
Urban	40 (77.0)
Rural	12 (23.0)
Atopy	34 (65.4)
History of allergic disease	
Bronchial asthma	16 (30.8)
Allergic rhinitis	20 (38.5)
Bee venom allergy	30 (57.7)
Drug allergy	7 (13.5)
Food allergy	9 (17.3)
Local reaction	9 (17.3)
Systemic reaction	43 (82.7)
Onset time	
Immediate	41 (78.8)
Dual	2 (3.8)
Severity	
Mild	10 (19.2)
Severe	33 (63.5)

가 76.6%였다. 또한 꿀벌과 말벌에 동시에 특이 IgE 항체를 보인 경우가 50%, 말벌과 쌍살벌에서도 50%, 꿀벌과 쌍살벌에서도 48%에서 동시에 특이 IgE 항체 양성이었다(Table 2).

3. 성별 및 알레르기 과거력에 따른 벌독 알레르기 반응 정도

총 52명의 연구 대상자 중 33명(63.5%)이 남성이었으며, 국소형 반응 및 경증 전신형 반응을 보인 경우가 각각 4명, 중증 전신형 반응을 보인 경우가 25명으로 가장 많았다. 여성의 경우는 19명(36.5%) 중에서 국소형 반응 및 경증 전신형 반응을 보인 경우가 각각 5명 및 6명이었으며, 중증 전신형 반응을 나타낸 경우는 8명이었다. 따라서 남성이 여성에서 보다 중증 전신형 반응을 보인 경우가 유의하게 많았다($P < 0.05$, Table 3).

아토피, 벌독 알레르기, 천식, 알레르기비염, 약물 알레르기, 음식 알레르기 등 여러 알레르기성 질환의 과거력 유무와 벌독 알레르기 반응의 중증도와는 유의한 관련이 없었다.

4. 특이 IgE 항체와의 연관성

각 환자에서 벌독 종류에 따른 특이 IgE 항체가를 비교하

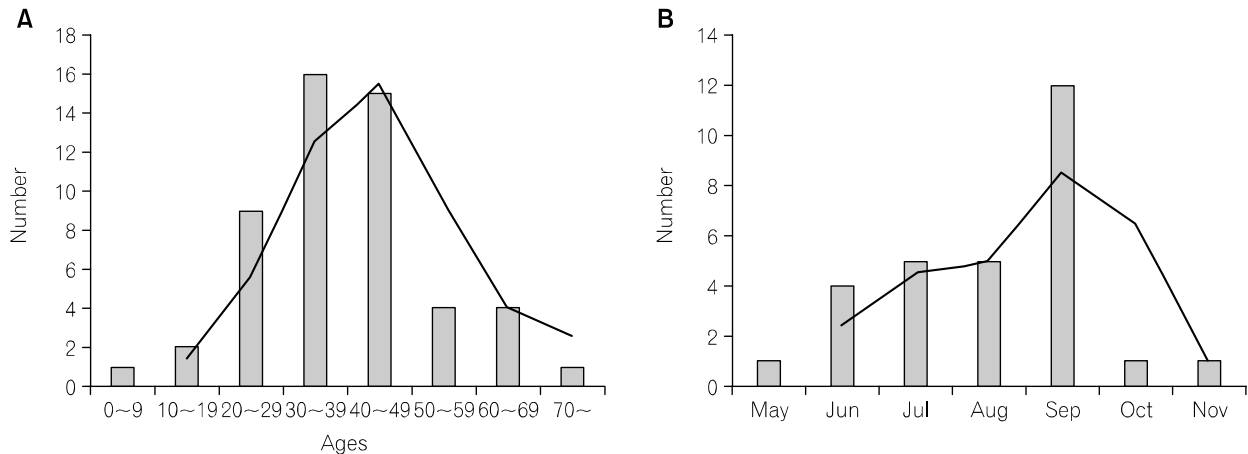


Fig. 1. Age (A) and seasonal (B) distributions of bee sting in study population.

Table 2. Specific IgE antibodies to bee venom and concurrent reactivities

Specific IgE antibodies to	Patients (%)
Bee venom	
Honeybee (HB)	29/50 (58.0)
Yellow jacket (YJ)	42/52 (80.8)
Yellow hornet (YH)	36/47 (76.6)
White faced hornet (WFH)	19/39 (48.7)
Paper wasp (PW)	29/50 (58.0)
Concurrent reactivity	
HB-YJ	21/50 (42.0)
HB-PW	14/48 (29.2)
YJ-PW	27/50 (54.0)

였다. 5가지 벌독에 대한 특이 IgE 항체 유무를 확인하였으며, 그중 꿀벌 특이 IgE 항체 양성인 경우 중증 전신형 반응을 보인 경우가 유의하게 높았다($P=0.02$). 다른 벌독 특이 IgE 항체의 유무는 벌독 알레르기 반응 정도와 유의한 관련성이 없었다(Table 4).

고 찰

벌독 감작률은 전체 성인 인구의 15~25%로 알려져 있으며¹³⁾ 거주 지역, 직업, 성별 등에 따라 다양하게 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 벌독 알레르기의 유병률 역시 다양하게 보고되고 있으며, 외국에서는 막시류에 의한 전신 반응을 0.15~3.3%¹⁾로 보고한 반면 우리나라에서는 1998년 Kim 등⁸⁾이 제주 지역에서 벌독 알레르기 유병률을 5.8%로 보고한 바 있다. Fernandez 등^{14,15)}은 지중해 농촌지역에서 벌독 알레르기의 역학조사를 시행한 결과 성인 남성, 자주 벌독에 노출되

Table 3. Comparison of clinical features between local reaction group and systemic reaction group

	Local reaction (%)	Systemic reaction (%)		Total number
		Mild	Severe	
Sex				
Male*	4 (12.1)	4 (12.1)	25 (75.8)	33
Female	5 (26.3)	6 (31.6)	8 (42.1)	19
Allergic disease history				
Atopy				
Present	5 (14.7)	6 (17.6)	20 (67.6)	30
Absent	4 (22.2)	4 (22.2)	13 (55.6)	22
Bee venom allergy				
Present	4 (13.3)	6 (20.0)	20 (66.7)	30
Absent	5 (22.7)	4 (18.2)	13 (59.1)	22
Bronchial asthma				
Present	3 (18.8)	3 (18.8)	10 (62.5)	16
Absent	6 (16.7)	7 (19.4)	23 (63.9)	36
Allergic rhinitis				
Present	2 (10.0)	3 (15.0)	15 (75.0)	20
Absent	7 (21.9)	7 (21.9)	18 (56.3)	32
Drug allergy				
Present	2 (28.6)	1 (14.3)	4 (57.1)	7
Absent	7 (15.6)	9 (20.0)	29 (64.4)	45
Food allergy				
Present	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	9
Absent	6 (14.0)	7 (16.3)	30 (69.8)	43

* $P<0.05$ compared with female group (using Linear by linear association).

는 경우에 전신 반응이 더 흔히 발생한다고 보고하였다. Golden 등¹³⁾은 벌독 감작에 대한 자연 경과를 관찰하였는데, 전신 반응이 발생할 위험성은 증상이 없고, 피부반응시험 양성인 사람에서 높고(17%), 피부반응상 양성반응이 지속

Table 4. Comparison of causative allergens between local and systemic reactions

	Local reaction (%)	Systemic reaction (%)		Total number
		Mild	Severe	
Specific IgE to Honeybee*				
Positive	8 (27.6)	1 (3.4)	20 (69.0)*	29
Negative	0 (0)	8 (38.1)	13 (61.9)	21
White faced hornet				
Positive	2 (10.5)	4 (21.1)	13 (68.4)	19
Negative	1 (5.0)	5 (25.0)	14 (70.0)	20
Yellow jacket				
Positive	6 (14.3)	10 (23.8)	26 (61.9)	36
Negative	3 (30.0)	0 (0)	7 (70.0)	11
Paper wasp				
Positive	4 (13.8)	6 (20.7)	19 (65.5)	29
Negative	3 (14.3)	4 (19.0)	14 (66.7)	21
Yellow hornet				
Positive	6 (16.7)	6 (16.7)	24 (66.7)	36
Negative	0 (0)	4 (36.4)	7 (63.6)	11

* $P=0.02$, the patients with honeybee specific IgE had higher risk of severe systemic reaction compared with those without honeybee specific IgE (by Fisher's exact test).

될수록 증가한다고 보고하였다.

벌독 알레르기를 일으키는 종류로는 꿀벌, 말벌, 호박벌, 흰머리 말벌 그리고 쌍살벌 등이 있다. 원인 알레르겐은 100~400개의 아미노기를 갖는 10~50 kDa의 당단백질로 구성되어 있으며, 그 성분은 acid phosphate, phospholipase A2 (PLA2), hyaluronidase, cytolytic peptide melittin 등이다.¹⁸⁾

벌독에 감작되었다는 것은 피부반응시험에서 양성 반응이거나 혈청 내 특이 IgE 항체가 검출되었을 때를 말한다. 벌독에 감작되었지만 특별한 임상 증상이 없을 수 있으며, 벌독 알레르기 환자에서 알레르기 피부반응시험 혹은 특이 IgE 항체 검사를 시행하였을 때 여러 가지 곤충독에 양성을 보이는 경우가 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 특히 약 50%의 벌독 알레르기 환자에서 꿀벌과 말벌에 동시에 양성을 보이며, 이는 실제 이중 감작에 의한 것이거나 벌독 hyaluronidase의 구조적 유사성에 의한 교차항원성 때문에 발생한다.^{22,23)} 본 연구에서도 꿀벌과 말벌, 꿀벌과 쌍살벌 그리고 말벌과 쌍살벌의 특이 IgE 항체에 동시에 양성인 환자가 각각 50% 정도였으나 실제 이중 감작에 의한 것인지 교차항원성 때문인지는 확인할 수 없었다.

벌독 알레르기의 임상 양상은 국소형 반응과 전신형 반응으로 크게 나뉜다. 국소형 반응은 벌에 쏘인 부위의 부종이 10 cm 이상 커지며 24시간 이상 지속된다. 전신형 반응

은 중증도가 훨씬 심각하며 1~4단계로 중증도를 구분할 수 있다. 1단계는 소양증, 두드러기, 근육통, 불안감 등을 보이며, 2단계에는 혈관부종, 가슴 답답함, 구역, 구토, 설사, 복통 및 어지러움 등을 보인다. 3단계는 호흡곤란, 천명음, 협착음, 연하곤란, 천막소리와 심계항진 등이 있고, 4단계는 가장 중증인 단계로 저혈압, 의식소실, 요실금 등을 포함한다. 이러한 전신반응은 벌에 쏘인 후 즉시, 대개 10분 이내에 나타난다.²⁴⁾ 심한 아나필락시스 반응은 3~4단계의 전신 반응을 말하며, 말벌과(Vespidae)에 쏘였을 경우 꿀벌이나 다른 종류의 벌독에 비해 더 흔히 발생한다고 알려져 있다.²⁵⁾ 본 연구에서 3~4단계의 심한 전신반응을 보인 경우는 33명(63.5%)이었고, 남성에서 여성보다 자주 발생하였으며, 꿀벌에 대한 특이 IgE 항체가 양성일 경우 중증 전신반응의 위험도가 더 높았다.

벌독 알레르기는 과거력이 있고, 벌독에 대한 피부 반응 검사상 양성이거나 특이 IgE가 존재하는 경우 진단할 수 있다.^{26,27)} 벌독 피내 반응 검사는 벌독 알레르기를 진단하는데 흔히 사용하며, 벌독 특이 IgE 항체의 측정에는 RIA 또는 CAP system 등이 주로 사용된다. 알레르기 반응의 중증도는 피내 반응검사의 중증도 정도로 예측할 수 없으며, 총 IgE 혹은 특이 IgE의 혈청 내 수치와도 상관관계가 없다.¹⁴⁾ 그러나 벌독에 쏘인 환자의 약 20%에서 피내 반응 검사에 음성 결과를 보일 수 있고, 약 20%에서는 혈청 특이 IgE 항체가 음성일 수 있다. 피내 반응 검사와 혈청 특이 IgE 항체가 모두 음성인 경우도 5~10% 정도로 보고되고 있다.²⁸⁾ 이러한 경우에서 심한 아나필락시스 반응이 나타날 수 있으며,²⁹⁾ 따라서 진단시 피내 반응 검사와 더불어 혈청 특이 IgE 항체를 측정하고, 모두 음성일 경우 3~6개월 간격으로 검사를 반복할 것을 추천하고 있다.³⁰⁾ 벌독 특이 IgE 항체를 측정하는 경우 ImmunoCAP과 RIA 방법이 있으며, 비교 연구 결과 ImmunoCAP을 사용한 경우 RIA법보다 예민도가 높으며, RIA에서 감지하지 못한 낮은 정도의 특이 IgE 항체도 감지할 수 있다고 보고하였다.³¹⁾ 본 연구에서는 벌독 특이 IgE 항체를 측정하여 벌독 알레르기를 진단하였으며, ImmunoCAP 또는 RIA 방법을 사용하였다. 총 IgE 및 특이 IgE 항체치와 벌독 알레르기의 반응정도와는 상관관계가 없었다.

벌독 알레르기의 치료로는 야외 활동 시 철저히 벌독 노출을 피하기 위한 주의가 필요하며 장기적으로는 면역요법을 고려해야 한다. 자주 벌독에 노출될수록 아나필락시스 등 전신반응의 발생 가능성이 높아지므로, 양봉업자 등에서 특히 주의가 필요하다.^{32,33)}

이상의 결과로, 벌독 알레르기는 주로 남성에서 꿀벌에 대한 특이 IgE 항체가 양성일 경우 중증 전신 반응의 위험도가 높아 이러한 위험요소를 지닌 환자의 경우 면역요법

등 적극적인 치료가 필요하다.

결론

벌독 알레르기의 발생은 주로 30~40대 성인에서, 6~9월에 발생하며 주된 원인 항원은 꿀벌이다. 벌독에 의한 중증 전신반응은 여성보다 남성에서 더 많이 발생하며, 꿀벌에 대한 특이 IgE 항체가 양성인 경우 중증 전신반응의 위험도가 증가한다.

참고문헌

- Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1010-5
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-8
- Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4
- Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Baris YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:408-12
- Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52:51-7
- Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E, Dor A, Dobek R, Obojski A, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004;10:CR324-9
- Kang SY, Chang SI, Min KU, Moon HB, Choi BW, Kee MD. A survey on the bee venom allergy in children of a rural area. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1987;7:1-7
- Kim YK, Jang YS, Jung JW, Lee BJ, Kim HY, Son JW, et al. Prevalence of bee venom allergy in children and adults living in rural area of Cheju Island. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1998;18:451-7
- Kang SY, Moon HB, Min KU, Choi BW, Kim YY. A case of severe bee venom allergy. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1986;6:214-8
- Im SG, Jung JW, Song HJ, Lee YM, Suh YJ, Nahm DH, et al. A case of serum sickness reaction after multiple bee-stings. *Korean Journal of Medicine* 2002;63:587-90
- Jung IS, Seo YS, Cheong MA, Lee JY, Ahn YS, Kim SH. A case of angioedema associated with eosinophilia induced by bee sting. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:747-50
- Ahn SG, Kim SS, Kim HY, Nahm DH, Park HS. Clinical features of bee venom anaphylaxis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:492-7
- Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6
- Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-74
- Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005;35:179-85
- Shek LP, Ngiam NS, Lee BW. Ant allergy in Asia and Australia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:325-8
- Thong BY, Leong KP, Chng HH. Insect venom hypersensitivity: experience in a clinical immunology/allergy service in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:535-9
- King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106
- Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49
- Mingomataj E, Ohri D, Dhimitri V, Priftanji A, Qirko E, Pani L, et al. Hymenoptera sting anaphylactic reactions in the Mediterranean population of Albania. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:272-7
- Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:228-38
- Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wohrl S, et al. 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;108:1045-52
- Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Gotz M, Jarisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 2004;34:460-9
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. *Allergy* 2005;60:443-51
- Antonicelli L, Bilo 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
- Hamilton RG. Diagnosis of Hymenoptera venom sensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:347-51
- Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:297-30
- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901
- Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:353-7

- 30) Reisman RE. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:781-2
 - 31) Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy* 1992;47:212-7
 - 32) Muller UR. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:299-303
 - 33) Muller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:343-7
-