
4. Epidemiologia in Italia

Fornire dei dati epidemiologici sull'anafilassi è complicato per diversi motivi: in primo luogo, non esiste una definizione di anafilassi universalmente accettata e, poiché nel tempo sono state proposte diverse definizioni, i dati epidemiologici disponibili in letteratura variano ovviamente anche sulla base della definizione adottata. I risultati degli studi sono, inoltre, diversi a seconda della popolazione utilizzata. Infine, gli studi più spesso sono stati eseguiti su popolazione selezionata, perché arruolata in un Ospedale, in un Pronto Soccorso o presso ambulatori specialistici o di pediatria generale.

Nonostante sia la più grave e temuta manifestazione delle allergie, i dati sull'epidemiologia dell'anafilassi sono veramente pochi, in specie nella età pediatrica, e pochissimi fanno riferimento alla popolazione italiana.

Novembre ha valutato gli aspetti clinici e allergologici di 76 bambini affetti da 95 episodi di anafilassi afferiti presso il servizio di allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze. Le cause più probabili erano gli alimenti (57%), il veleno degli imenotteri (12%), i farmaci (11%), l'esercizio (9%), mentre nel 6% dei casi la causa era idiopatica. Tra gli alimenti più comuni vi erano il latte e i pesci, che da soli costituivano circa il 50% delle cause. Solo nel 62% dei casi gli episodi venivano trattati in un Pronto Soccorso o comunque in Ospedale [1]. Sempre gli stessi autori hanno pubblicato successivamente uno studio retrospettivo, analizzando gli aspetti clinici di 117 pazienti adulti affetti da anafilassi afferiti in un periodo di 11 anni presso un Ospedale Universitario. Gli autori sottolineano come la gran parte degli episodi (63%) si fossero verificati a casa. In questa popolazione di adulti, l'eziologia più frequente erano i farmaci (49%), seguita dal veleno di insetti (29%), mentre gli alimenti erano responsabili solo dell'8% degli episodi [2].

Di recente, la Commissione per le Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAP ha condotto una indagine conoscitiva multicentrica, tuttora in corso, cui hanno partecipato 26 centri distribuiti in tutta

Italia allo scopo di acquisire una casistica sufficiente ad indagare le caratteristiche dell'anafilassi, diagnosticata secondo la più recente definizione [3], e delle reazioni allergiche generalizzate in età pediatrica in Italia. Un'analisi preliminare dei 140 bambini (età media 5,2 anni) arruolati alla data del 13 marzo 2006, di cui 97 affetti da anafilassi e 43 da allergia generalizzata, ha mostrato una prevalenza del sesso maschile (70,7%). In analogia con quanto pubblicato da Novembre, solo nel 66% dei casi i bambini sono stati condotti al Pronto Soccorso, e di questi solo il 35% sono stati ricoverati.

La diagnosi di anafilassi o reazione allergica generalizzata è stata posta nel 35% dei casi dal medico del Pronto Soccorso, ma nel 24% dei casi solo a distanza di tempo (Fig. 1). Il latte e i suoi derivati sono gli alimenti più frequentemente responsabili, sia nei bambini affetti da anafilassi che da allergia generalizzata, cui seguono l'uovo, i semi e i pesci (Fig. 2). Le recidive sono significativamente più frequenti nei bambini affetti da anafilassi rispetto a quelli con allergia generalizzata: ben 52/96 bambini con anafilassi avevano avuto un altro episodio simile contro 14/41 dei bambini con allergia generalizzata ($p = 0,03$). D'altra parte, la gravità della reazione successiva è simile nei bambini affetti da anafilassi o reazione allergica generalizzata: in pratica, aver avuto una reazione allergica generalizzata, non di tipo anafilattico, espone allo stesso rischio di un'eventuale successiva anafilassi che aver avuto una precedente anafilassi (Fig. 3).

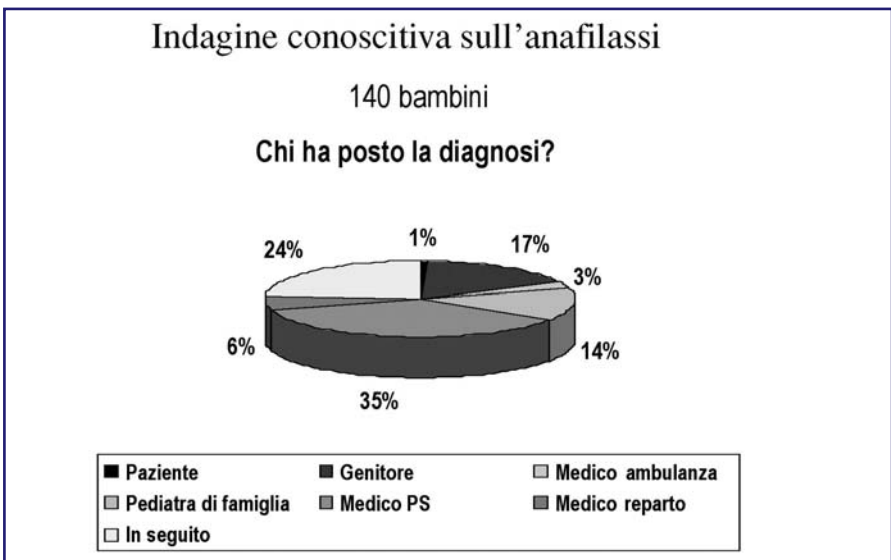


Fig. 1. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: diagnosi

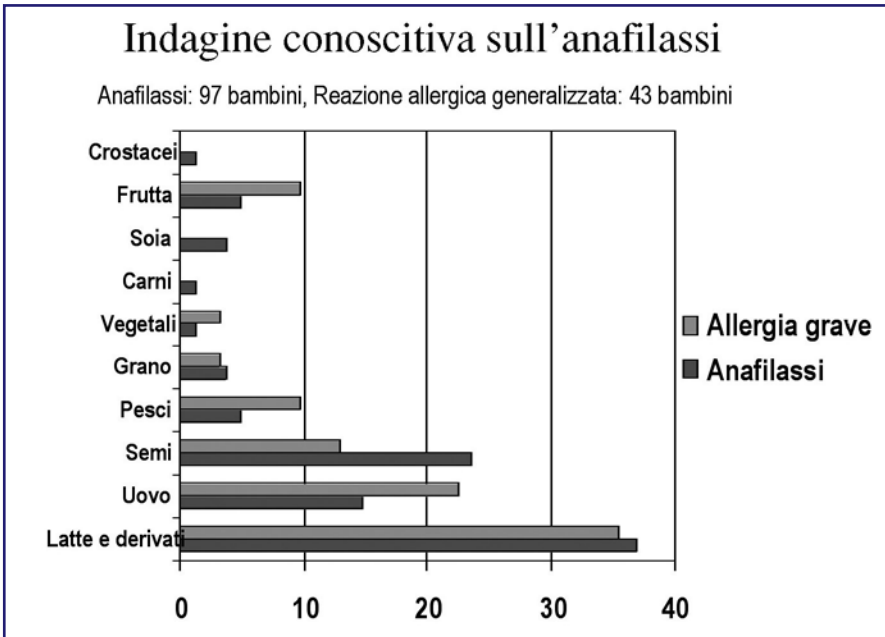


Fig. 2. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: cibi in causa

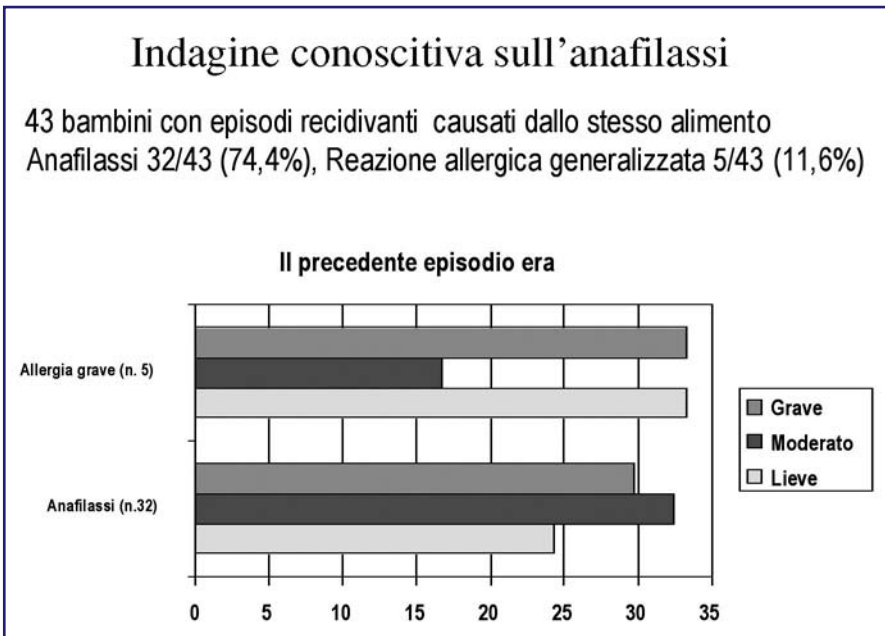


Fig. 3. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: recidive

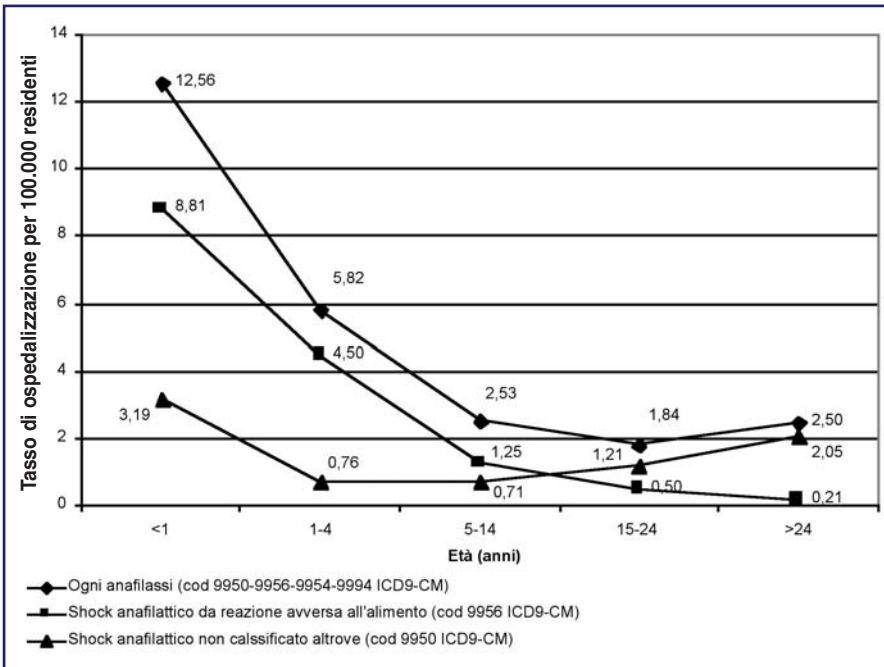
Pochissimi poi sono gli studi epidemiologici sull'anafilassi eseguiti sulla popolazione generale [4-7], in specie se esclusivamente pediatrica, e solo uno ci risulta eseguito sulla popolazione italiana. Tale studio [8] è stato eseguito interrogando il sito del Ministero della Salute, dove sono registrate tutte le diagnosi principali delle Schede di Dimissione Ospedaliera provenienti da tutti gli ospedali italiani, sia in regime di ricovero ordinario che di day hospital. Sono stati ricercati nelle diagnosi principali i quattro codici ICD-9-CM mediante i quali è possibile registrare un caso di anafilassi [9], ovvero il 995.0 (Altro shock anafilattico, non classificato altrove), il 995.4 (Shock da anestesia, non specificato altrove), il 995.6 (Shock anafilattico da reazioni avverse all'alimento non specificato) e il 999.4 (Shock anafilattico da siero, non classificato altrove), nel triennio 2001-2003, gli ultimi 3 anni disponibili. Obiettivo principale dello studio era quello di acquisire dati circa l'incidenza di ospedalizzazione per anafilassi. Obiettivi secondari quelli di identificare i codici ICD-9 più frequentemente utilizzati, il tipo di ospedalizzazione e la mortalità per tali cause. Si è ricercata inoltre la mortalità per anafilassi utilizzando la classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte [10] mediante la ricerca dei codici 995.0 (Shock anafilattico) 995.1 (edema angioneurotico), 995.2 (Effetti nocivi non specificati di farmaci, medicamenti e prodotti biologici), il 493.0 (asma estrinseco), il 493.1 (asma intrinseco) e il 493.9 (asma, non specificato) interrogando l'ISTAT, che ha fornito brevi manu le informazioni relative al triennio 2000-2002, perché i dati del 2003 non erano ancora disponibili.

Il numero complessivo dei codici di anafilassi ritrovati tra i ricoverati nel triennio studiato è stato di 4601 ricoveri in regime ordinario o di day hospital. Complessivamente circa 1/5 degli episodi di anafilassi (909) si verificano nella fascia di età 0-14 anni (circa 300 casi/anno) e 350 nella fascia di età 15-24 anni. Suddividendo ulteriormente l'età pediatrica e il tipo di diagnosi principale, si osserva che l'anafilassi da alimenti (995.6) prevale in tutte le fasce dell'età pediatrica, cui segue l'anafilassi non specificata (995.0), che diviene più frequente nella fascia di età 15-24 anni (Tabella 1). L'anafilassi da siero, sotto il cui codice vengono probabilmente archiviate anche le reazioni ai vaccini, è piuttosto rara nel primo anno di vita, e diviene più frequente in specie nelle fasce di età 1-4 anni e soprattutto 5-14 anni. Rarissimi infine sono i casi denunciati di anafilassi da anestesia.

L'ospedalizzazione per anafilassi è maggiore nei primi anni di vita, e in particolare nel primo anno di vita, dove raggiunge valori oscillanti tra i 10,7 casi del 2001 e 15,9 /100.000 bambini del 2002, un'incidenza 6-8 volte superiore a quella che si riscontra nella fascia di età 5-14 anni (circa 2,5 casi/100.000 bambini). Nella Figura 4 sono riportati i tassi di ospedalizzazio-

Tabella 1. Ricoveri per anafilassi per classe di età e causa. Italia 2003

Età	Shock anafilattico non specificato (Cod. 995-0 ICD-9 CM)		Shock anafilattico da reazioni avverse all'alimento (Cod 995.4 ICD-9 CM)		Shock da anestesia non classificato altrove (Cod 999.4 ICD-9 CM)		Shock anafilattico da siero non classificato altrove (Cod 995-6ICD-9 CM)		Totale
	N	%	N	%	N	%	N	%	
< 1	17	25,4	47	70,1	1	1,5	2	3,0	67
1-4	16	13,0	95	77,2	0	0	12	9,8	123
5-14	39	28,1	69	49,6	2	1,4	29	20,9	139
15-24	147	33,2	242	54,6	5	1,1	49	11,1	443

**Fig. 4.** Tasso di ospedalizzazione per anafilassi per i codici ICD9 CM 995.0 e 995.6 e cumulativa (995.0, 995.6, 995.4, 999.4), suddivisa per fasce di età. Italia, 2003

zione per classi d'età relativi al 2003. Il fenomeno nei primi anni di vita è ben superiore anche a quello riscontrabile nelle età successive (1,8/100.000 nella fascia di età 15-24 anni e 2,5/100.000 nella fascia di età > 24 anni, $p < 0,001$). Contribuisce a questa maggiore incidenza certamente il gran numero di anafilassi da alimenti, frequente nei primi 4 anni di vita, ma

soprattutto nei bambini di età inferiore a 1 anno, mentre dopo i 14 anni appare sempre meno frequente con un'incidenza di circa 0,2 casi/100.000 nell'età adulta ($p < 0,001$). Anche l'anafilassi da causa indeterminata appare lievemente più frequente nel primo anno di vita, la sua incidenza diminuisce nelle successive fasce di età pediatrica e aumenta nuovamente oltre i 24 anni ($p < 0,001$). L'anafilassi da siero (999.4) è piuttosto rara (Fig. 5): nel triennio esaminato sono stati rilevati 208 casi. Nel 2003, la sua incidenza è maggiore nell'età pediatrica, in particolare nelle fasce di età di 1-4 anni (0,57 casi/100.000 bambini) e 5-14 anni (0,53 casi/100.000 bambini). L'anafilassi da anestesia è ancora più raramente denunciata, 99 casi nel triennio, di cui solo 10 in bambini di età inferiore a 14 anni.

Il sesso maschile sembra essere più frequentemente colpito nell'anafilassi, in special modo nell'anafilassi da alimenti (500 maschi vs 368 femmine nel triennio esaminato) in tutte le fasce della età pediatrica, mentre appare solo lievemente più frequente nell'anafilassi non specificata (1.864 vs 1.562). Allo stesso modo prevale nei rari casi di shock anafilattico da anestesia registrati nell'età pediatrica, mentre al contrario è più frequente il sesso femminile in età adulta (20/31 dei casi denunciati nella fascia di età > 24 anni nel 2003). Per quanto riguarda lo shock da siero, vi è una lieve prevalenza del sesso maschile in tutte le fasce di età.

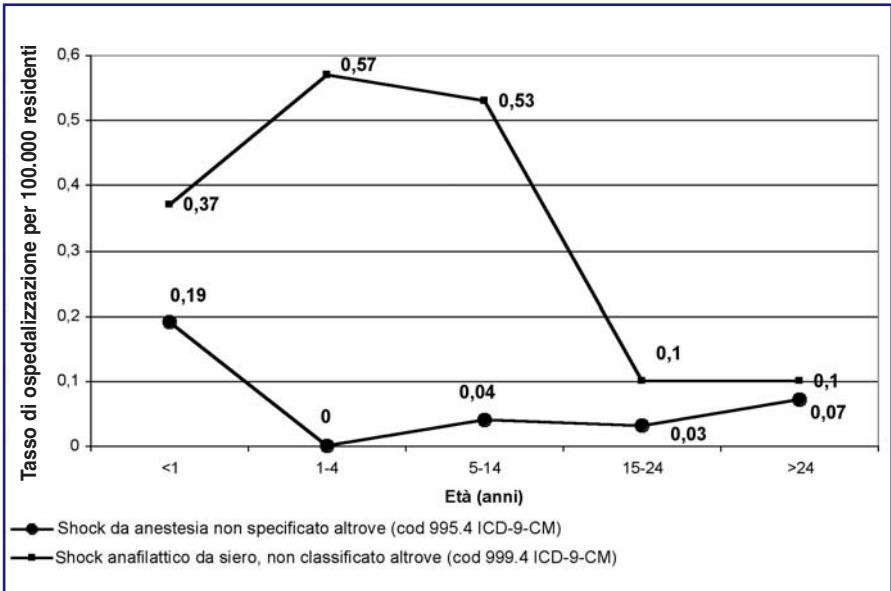


Fig. 5. Tasso di ospedalizzazione per anafilassi per i codici ICD9 CM 995.4 e 999.4, suddivisa per fasce di età. Italia, 2003

Sul totale delle dimissioni con i quattro codici di anafilassi nel triennio 2001-2003, la gran parte dei ricoveri avviene sotto forma di ricovero ordinario (79,1%), in specie nel primo anno di vita, mentre nelle altre fasce di età il 20% circa delle diagnosi provengono da dimissioni dai day hospital, sia nell'età pediatrica che negli adulti (Tabella 2). In particolare, per i codici 995.0 e 995.6 si sono registrate 837 dimissioni da day hospital su 4.294 (19,5%). Le diagnosi di anafilassi da alimenti derivano più spesso da day hospital (279/868, 32,1%) che non quelle di shock non specificato (556/3.426, 16,3%) ($p < 0,001$). L'utilizzo del day hospital per le diagnosi di anafilassi è maggiore nell'età pediatrica, con un picco nella fascia di età 5-14 anni, dove raggiunge circa il 50%, e diminuisce progressivamente nell'età adulta (Fig. 6).

Complessivamente, nei 3 anni in studio, l'ospedalizzazione per anafilassi è stata di 3,7 casi su 100.000 bambini di 0-14 anni (Tabella 3), circa il doppio di quella riscontrata nella fascia di età 15-24 anni (circa 1,7 casi su 100.000) e superiore anche a quella riscontrata nel gruppo di età superiore ai 24 anni (circa 2,5 casi su 100.000), senza grandi variazioni negli anni.

Per quanto riguarda la mortalità nell'età pediatrica nel triennio 2000-2002 sono stati riscontrati due decessi, uno per anafilassi da alimenti e uno per allergia a farmaci. Volendo considerare l'allergia ai farmaci una proba-

Tabella 2. Ricoveri per anafilassi in Italia, suddivisi per fasce di età e per regime di ricovero

Età/ anni	2001		2002		2003		Totale	
	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital
Meno di 1 anno	50	8	72	11	57	10	179	20
Da 1 a 4 anni	40	31	54	42	50	73	144	146
Da 5 a 14 anni	90	34	93	55	86	53	269	142
Da 15 a 24 anni	90	28	88	30	77	37	255	95
Da 25 a 44 anni	283	69	271	78	237	83	791	230
Da 45 a 64 anni	365	59	364	67	353	84	1082	210
Oltre 65 anni	312	33	332	33	276	43	920	109
Totale	1230	262	1274	316	1136	383	3640	961

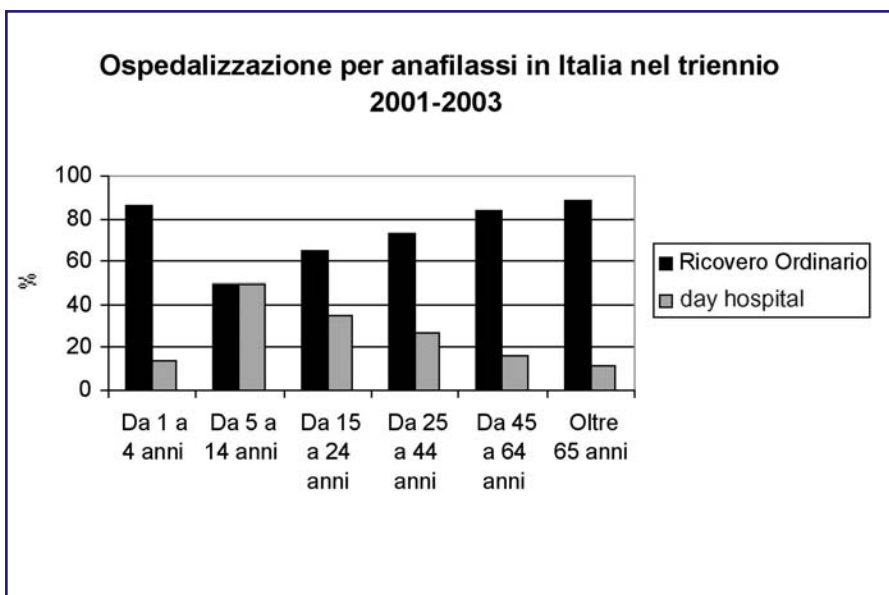


Fig. 6. Percentuali di ospedalizzazione ordinaria e day hospital in Italia

bile reazione anafilattica, la mortalità è quindi di 1:404 dimissioni per i codici considerati, pari a un tasso di 0,01 casi/100.000 bambini di età 0-14 anni. Nello stesso periodo risultano deceduti anche 7 bambini per asma nella fascia di età 0-14 anni, di cui 6 con diagnosi di asma estrinseco (493.0) e 1 con asma non specificato (493.9). Oltre i 14 anni risultano invece 40 decessi, 32 per shock anafilattico (che nei codici ISTAT comprende sia l'anafilassi da alimenti che l'anafilassi non specificata), 1 per shock anafilattico da anestesia, 1 per anafilassi da siero, 2 per edema angioneurotico, 4 per allergie ai farmaci. La mortalità nella fascia di età superiore a 14 anni è quindi di 1:93 dimissioni, pari a un tasso di 0,02 casi/100.000 persone di > 14 anni.

Lo studio, come riconosciuto dagli stessi autori, probabilmente sottostima la reale incidenza dell'anafilassi nella popolazione poiché, anche se solo una parte delle diagnosi dei codici ICD-9 corrispondenti a diagnosi di anafilassi poste in ospedale vengono successivamente confermate ad un'attenta revisione della cartella clinica [5, 7], questa sovrastima probabilmente compensa solo in parte la ben maggiore sottostima della diagnosi di anafilassi. Come detto prima, infatti, solo circa il 60% dei bambini affetti da anafilassi si reca in ospedale. Quindi i casi ospedalizzati, e rilevati nel presente studio, probabilmente costituiscono poco più della metà dei bambini effettivamente affetti da anafilassi.

Tabella 3. Tasso di ospedalizzazione per anafilassi suddivisa per classe di età. Italia, 2001-2003

Età (anni)	2001		2002		2003		2001-03		
	N.	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	N.	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	Tasso totale
0-14	253	8.303.904	3,05	8.109.389	4,03	329	8.148.138	4,04	3,71
15-24	118	6.601.630	1,79	6.345.415	1,86	114	6.185.307	1,84	1,83
> 24	1121	42.938.483	2,61	42.538.938	2,69	1.076	42.987.625	2,50	2,60
Totale	1492	57.844.017	2,58	56.993.742	2,79	1519	57.321.070	2,65	2,67

Inoltre, con discreta frequenza l'anafilassi non viene affatto diagnosticata anche tra i bambini condotti al Pronto Soccorso: Bohlke [7], effettuando una revisione di cartelle cliniche di bambini dimessi con altri codici diagnostici, come allergia non specificata (995.3) o orticaria non specificata (708.9) ecc, ha riscontrato un numero di casi tale da far aumentare l'incidenza di anafilassi addirittura di 7 volte.

La mortalità per anafilassi riscontrata nello studio italiano, complessivamente 42 tra adulti e bambini in un periodo di 3 anni, appare più bassa di quella riscontrata in altri studi. La *Food Allergy Network*, ad esempio, stima possibile il verificarsi negli Stati Uniti di 150-200 decessi l'anno solo per l'anafilassi da alimenti [11]. Estrapolando tale incidenza alla popolazione italiana, ci saremmo aspettati per la sola anafilassi da alimenti 30-40 decessi l'anno [12], mentre lo studio italiano ha evidenziato nel triennio esaminato in media 14 decessi l'anno, per anafilassi di ogni causa. È da segnalare tuttavia che le considerazioni del *Food Allergy Network* si basano sullo studio di Yokum [4], quello che segnala la mortalità per anafilassi più elevata in letteratura (1 caso su 154; 0,65%): altri studi invece hanno riportato incidenze più simili allo studio italiano, che è di 1/454 bambini (0,22%): ovvero 1/675 (0,14%) nello studio di Peng [5], 0/85 nello studio di Bohlke [7], 0/368 nello studio di Mullins [13]. Merita menzione il fatto che lo studio di Yokum è stato realizzato su una piccola popolazione (1.255 residenti) e che l'elevata mortalità in realtà è la conseguenza di un unico caso di edema laringeo insorto durante l'esercizio.

D'altra parte è certamente possibile che la sottodiagnosi di anafilassi, molto probabile nello studio di Calvani [12], abbia comportato una sottodiagnosi anche della mortalità per anafilassi: è da ricordare che la morte per anafilassi è frequentemente dovuta ad asma o shock, e merita sottolineare che nel periodo dello studio sono deceduti ben 13 bambini per asma e 24 per "shock senza menzione di trauma" (Cod 785.5), due codici che potrebbero nascondere qualche episodio di anafilassi.

Bibliografia

1. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics* 101:1-8
2. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini Lombardi E et al (2001) Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:27-32
3. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) Second symposium on the

- definition and management of anaphylaxis; summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117:391-397
4. Yokum MW, Butterfield JH, Klein JS et al (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452-456
 5. Peng MM, Jick H (2004) A population- based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 164:317-319
 6. Boros CA, Kay D, Gold MS (2000) Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 36:3640
 7. Bohlke K, Davis RL, De Stefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
 8. Calvani M, Di Lallo D, Spinelli A, Polo A (2006) Epidemiologia della anafilassi in Italia. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 5:23-28
 9. Ministero della Salute (2004) Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche (Versione italiana della ICD-9-CM). Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
 10. ISTAT (1979) Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte. IX Revisione 1975. Volume 1 e 2. Roma
 11. <http://www.foodallergy.org/anaphylaxis.html> (Sito web del Food Allergy and Anaphylaxis Network, accesso effettuato il 31 dicembre 2004)
 12. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al (2005) Indicazioni alla prescrizione ed alla somministrazione della adrenalina nel bambino affetto da anafilassi. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 3:4-10
 13. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33:1033-1040