

CENNI DI EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi Pesciolini

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della stima di prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders, ASD*), così marcato da aver portato a parlare di “epidemia” di autismo. Molti studi sono stati realizzati per cercare di spiegare l’incremento osservato, senza però arrivare a conclusioni condivise: l’unica certezza è la necessità di attivare procedure di sorveglianza per monitorare la prevalenza e seguire il decorso ‘longlife’ del disturbo. Un’importante considerazione nell’interpretare le stime di prevalenza e il loro aumento è che i fattori che possono determinare tali variazioni sono sia fattori legati alla probabilità di effettuare la diagnosi del disturbo sia a fattori causali del disturbo, ovvero le determinanti eziopatogeniche.

Stime di prevalenza

USA

Negli Stati Uniti è stata attivata presso i *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* una rete per il monitoraggio dell’autismo e delle disabilità dello sviluppo (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network: ADDM Network*), che ha portato a stime di prevalenza di ASD in bambini di 8 anni di età per gli anni 2000, 2002, 2006 e 2008 (studi precedenti dei CDC avevano identificato gli 8 anni come età indice ragionevole per monitorare il picco di prevalenza, essendo solitamente a quell’età già diagnosticata la quasi totalità dei bambini con ASD) (1-5).

Obiettivo dell’ADDM Network è la valutazione della prevalenza di ASD in totale e per sottogruppi rispetto al sesso, all’etnia o ai livelli di Quoziente Intellettivo (QI), e il confronto della prevalenza fra anni diversi. I dati vengono raccolti dai database di cliniche di pediatria generale e di programmi dedicati a bambini con disabilità dello sviluppo, e dai registri di bambini che usufruiscono dei servizi educativi speciali. Basandosi sui dati estratti da queste fonti vengono selezionati i bambini con diagnosi accertata di ASD o per i quali vi sia la segnalazione di comportamenti suggestivi di un possibile disturbo dello spettro autistico. Per ognuno dei bambini estratti viene compilato un record con le informazioni che riguardano il suo sviluppo, che vengono poi vagliate alla luce del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision*) per la formulazione della diagnosi di ASD.

Nella Tabella 1 sono riportate le stime di prevalenza generali e specifiche per livello di QI, sesso ed etnia, per gli anni 2000, 2002, 2006 e 2008, ottenute in un sottogruppo degli stati USA variabile negli anni per numero e composizione (1-4).

Tabella 1. Stime di prevalenza di ASD in totale e per sottogruppi per gli anni 2000, 2002, 2006 e 2008

Dati dello studio	2000	2002	2006	2008
Stati (n.)	6	14	11	14
Popolazione	187.761	407.578	308.038	337.093
% QI ≤70	(40-62%)	45% (33-59%)	41% (29-51%)	38% (13-54%)
Prevalenza				
Totale	6,7/1000	6,6/1000	9,0/1000	11,3/1000
Range	4,5 WV-9,9 NJ	3,3 AL-10,6 NJ 7,5 UT	4,2 FL-12,1 AZ,MO	4,8 AL-21,2 UT
QI				
≤70		3,2/1000	4,2/1000	4,6/1000
71-85		1,4/1000	2,3/1000	2,9/1000
> 85		2,4/1000	3,9/1000	4,7/1000
Sesso				
Maschi	6,6-14,8/1000	10,2/1000	14,5/1000	18,4/1000
Femmine	2,0- 4,3/1000	2,4/1000	3,2/1000	4,0/1000
M:F	2,8:1 - 5,5:1	4,2:1	4,5:1	4,6:1
Etnia				
Bianchi non ispanici	4,5-11,3/1000	7,0/1000	9,9/1000	12,0/1000
Neri non ispanici	5,3-10,6/1000	5,5/1000	7,2/1000	10,2/1000
Ispanici		3,7/1000	5,9/1000	7,9/1000

I dati in corsivo sono pubblicati non negli studi originali, ma nello studio relativo al 2008 (4)

AL: Alabama; AZ: Arizona; FL: Florida; MO: Missouri; NJ: New Jersey; UT: Utah; WV: West Virginia.

Confrontando in modo grezzo i dati del 2002 (14 Stati) con quelli del 2008 (14 Stati) si possono notare le seguenti variazioni:

- prevalenza totale: +71%.
- rispetto all'etnia:
ispanici (+114%) > neri non ispanici (+85%) > bianchi non ispanici (+71%).
- rispetto al sesso:
maschi (+80%) > femmine (+67%).

Relativamente all'etnia, l'incremento di prevalenza maggiore si ha negli ispanici, che negli USA costituiscono il gruppo a più basso Status Socio-Economico (SES), seguiti dai neri non ispanici, che comprendono sia neri ben integrati nella società, sia neri a basso SES, ed infine dai bianchi non ispanici, che sono l'etnia a più alto SES medio. Per quanto riguarda il sesso, invece, non vi sono sostanziali differenze nell'incremento di prevalenza fra maschi e femmine, e il rapporto tra le prevalenze nei due sessi si mantiene sostanzialmente costante, variando tra 4:1 e 5:1, analogamente a quanto osservato in tutto il mondo.

All'aumento di prevalenza osservato dal 2002 al 2008 si associa un aumento delle valutazioni e delle diagnosi effettuate entro i primi 3 anni di vita. Infatti, tra i bambini diagnosticati con ASD dall'ADDM Network, la percentuale di bambini che avevano avuto una valutazione dello sviluppo entro i primi 3 anni di vita passa dal 32% nel 2002 (per bambini nati nel 1994) al 41% nel 2008 (per bambini nati nel 2000), con un incremento del 28%. Analogamente, i bambini che avevano avuto una diagnosi di ASD entro i primi 3 anni di vita passano dal 12% nel 2002 (per bambini nati nel 1994) al 18% nel 2008 (per bambini nati nel 2000), con un incremento del 50%.

Europa, Asia, Africa e America

Nel 2012 è stato pubblicato un lavoro di Elsabbagh *et al.* (del gruppo di Fombonne) (6), che ha preso in esame più di 600 studi di prevalenza realizzati in diverse regioni geografiche: Europa, Nord America (USA e Canada), Centro e Sud America (Aruba, Venezuela, Brasile e Argentina), Pacifico occidentale (Giappone, Cina, Sud Corea, Australia), Asia sud-orientale (Indonesia, Sri Lanka), Medio-Oriente (Oman, Iran). Gli studi erano contraddistinti da una forte variabilità delle stime di prevalenza, sia tra gli anni sia entro e tra le diverse regioni geografiche considerate.

Analizzando le stime di prevalenza del Disturbo Autistico (DA) e dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo (DGS), si può notare un generalizzato aumento delle stime di prevalenza negli anni sia per DA sia per DGS, con le stime per DGS attestate su un valore mediano (ovviamente) maggiore di quello relativo al DA.

Per quanto riguarda invece le prevalenze per regione geografica, in Tabella 2 sono riportate le stime mediane per DA e per DGS calcolate sugli studi realizzati a partire dall'anno 2000. È da notare che i pochi studi riguardanti l'Africa non sono stati inclusi nella stima di prevalenza complessiva poiché non fornivano stime affidabili di prevalenza, né per DA né per DGS.

Tabella 2. Prevalenza (/1000) di DA e DGS in diverse regioni del mondo (studi pubblicati a partire dal 2000)

Regione	DA			DGS		
	mediana	range	n studi	mediana	range	n studi
Europa	1,9	0,7-3,9	16	6,2	3,0-11,6	14
America	2,2	1,1-4,0	7	6,5	1,3-11,0	12
Pacifico occidentale	1,2	0,3-9,4	12	-	-	3
Asia sud-orientale	-	-	1	-	-	1
Medio-oriente	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1,7	0,3-9,4	36	6,2	1,0-18,9	33

Come si può vedere dalla Tabella 2, la prevalenza di DA non è significativamente diversa tra America, Pacifico occidentale ed Europa, e la prevalenza di DGS non è significativamente diversa tra America ed Europa. In particolare, gli studi realizzati a partire dal 2000 convergono su stime mediane di prevalenza pari a 1,7/1000 (1 su 588) per DA, e 6,2/1000 (1/160) per DGS. Bisogna però considerare che in alcune aree sono state ottenute stime molto maggiori (fino a 3 volte) rispetto a queste. In particolare, nel 2006 nel South Thames (Regno Unito) sono state ottenute stime di prevalenza per DA=3,89/1000 (2,99-4,78) e per DGS=11,61/1000 (9,04-14,18); nel 2008 in Giappone la prevalenza per DGS è stata di 18,11/1000 (15,85-20,59); infine, nel 2011 in Sud Corea hanno stimato la prevalenza per DA=9,4/1000 (5,6-13,4) e per DGS=18,9/1000 (14,3-23,6) (6).

Italia

In Italia le stime di prevalenza disponibili sono basate su sistemi informativi sanitari o scolastici. In Piemonte, i dati ricavati dal sistema informativo NPI.net indicano una prevalenza di DGS nella fascia di età 6-10 anni pari a 3,7/1000 nel 2008 e 4,2/1000 nel 2010. In Emilia Romagna, dai dati del sistema ELEA la prevalenza di DGS nella fascia di età 6-10 anni oscilla

dal 2,4/1000 del 2010 al 2,5/1000 nel 2006 e 2009, fino al 2,8/1000 negli anni 2008 e 2011. Queste stime sono confermate anche dai dati dell'Ufficio Scolastico Regionale, che indicano per la scuola primaria (6-10 anni) una prevalenza di DGS del 2,1/1000 nell'anno scolastico 2007-2008 e del 2,8/1000 nell'anno scolastico 2011-2012.

Le stime del Piemonte sono lievemente inferiori alle stime europee e americane, mentre quelle dell'Emilia Romagna sono sensibilmente inferiori.

Fattori di variabilità delle stime di prevalenza fra anni e zone geografiche

La variabilità osservata tra anni (aumento della prevalenza) e tra zone geografiche (differenti stime di prevalenza) (7) può dipendere da diversi fattori, quali:

1. metodologia dello studio di prevalenza;
2. differenze nella capacità di diagnosi di ASD in bambini che effettivamente abbiano il disturbo;
3. differenze nel rischio di sviluppare un ASD.

Metodologia dello studio di prevalenza

Tipologia dello studio

Gli studi possono essere realizzati *ad hoc*, con la raccolta all'interno di una collettività di un campione di bambini, che vengono esaminati e rivalutati per pervenire all'eventuale diagnosi di DGS. Al contrario, gli studi possono essere basati su informazioni già raccolte (registri sanitari e/o sociali e/o scolastici), che vengono riesaminate e rivalutate alla luce di manuali diagnostici come il DSM IV-TR per la formulazione di una diagnosi. In questa seconda tipologia di studio, a cui appartiene il sistema di sorveglianza istituito dai CDC-ADDM Network, sono i dati già raccolti, e non i singoli bambini, che vengono sottoposti a riesame: una raccolta di dati alla fonte scorretta, o caratterizzata da forte variabilità tra anni e tra centri, può riflettersi in stime di prevalenza altrettanto variabili.

Dimensione campionaria

Altro elemento rilevante è la dimensione campionaria su cui il singolo studio è basato: studi relativi a campioni più ampi risultano in stime di prevalenza più affidabili e riproducibili, rispetto a studi basati su campioni numericamente più ristretti.

Categoria diagnostica

Anche la categoria diagnostica considerata (DA, ASD, DGS) è rilevante: essendo i bambini con DA un sottoinsieme dei bambini con ASD, che a loro volta sono un sottoinsieme dei bambini con DGS, le stime di prevalenza attese per DA sono inferiori a quelle per ASD e, ancor di più, a quelle per DGS. Non sempre la categoria diagnostica di riferimento per la stima di prevalenza è però ben indicata: frequentemente, i termini DA e ASD, e ancor di più i termini ASD e DGS, vengono usati come sinonimi, pur non essendolo.

Fascia d'età

Infine, è anche importante il ruolo della fascia d'età considerata (0-18 anni, 6-10 anni, ecc.). L'inclusione dei bambini di 0 e 1 anno nella stima di prevalenza tende a provocare una diluizione della stessa, in quanto i bambini di 0 e 1 anno vengono inclusi a denominatore della stima (tra i bambini esposti al rischio del disturbo), ma non possono comparire a numeratore (tra i bambini affetti dal disturbo), poiché il disturbo autistico difficilmente viene diagnosticato prima dei 2 anni di età.

Differenze nella capacità di diagnosi di ASD in bambini che effettivamente abbiano il disturbo

Diverse sono le ragioni che possono spiegare variazioni nel tempo o differenze nello spazio della probabilità per un bambino che abbia il disturbo di essere riconosciuto e diagnosticato.

Cambiamenti nosografici

Innanzitutto, il consistente aumento nelle stime di prevalenza va di pari passo con il cambiamento dei criteri e degli strumenti diagnostici. In particolare, nel passaggio dal DSM-III al DSM-III-R, da questo al DSM-IV e infine al DSM-IV-TR, a cui è corrisposto l'allargamento dei criteri diagnostici e la conseguente inclusione dei casi meno gravi, si è potuto notare un aumento molto forte delle stime di prevalenza ottenute in studi che facevano riferimento a diversi periodi temporali, in cui erano in vigore le successive versioni del DSM (8). I cambiamenti nosografici, in realtà, riflettono e sostengono cambiamenti culturali, che a loro volta conducono a cambiamenti legislativi in materia di disabilità: le politiche sociali, perciò, riflettono una cascata di cambiamenti (9).

Spostamento delle diagnosi

Un secondo fattore rilevante nello spiegare, almeno in parte, l'aumento della prevalenza di autismo è lo spostamento delle diagnosi, in particolare da Ritardo Mentale (RM) e Disturbi del Linguaggio (DL) ad ASD (10, 11). Bambini che in passato venivano diagnosticati come RM o DL, vengono ora più facilmente e frequentemente riconosciuti come bambini con ASD. In un loro studio, Bishop *et al.* (12) hanno riesaminato in età adolescenziale ed adulta (15-31 anni) 38 bambini, 31 maschi e 7 femmine, che nell'infanzia avevano ricevuto diagnosi di DL, specificatamente disturbo specifico del linguaggio (n. 18) o disturbo pragmatico del linguaggio (n. 20). Dei 38 soggetti, 13 (34%) risultavano essere stati diagnosticati correttamente come DL, 12 (32%) avevano alla rivalutazione una diagnosi incerta di DA e/o ASD, risultando affetti solo con ADOS o con ADI-R ma non con entrambi gli strumenti, mentre 13 (34%) risultavano essere affetti da DA o ASD, sia con lo strumento ADOS sia con lo strumento ADI-R. Questa proporzione era molto maggiore nei bambini precedentemente diagnosticati con disturbo pragmatico del linguaggio (11/20, 55%), indicando come questo tipo di disturbo all'interno dei DL debba essere considerato un segno di allarme per un possibile disturbo autistico.

Anticipazione delle diagnosi

Hertz-Picciotto e Delwiche (13) hanno esaminato i dati presenti nel database del *Department Developmental Services* (DDS) riguardanti i bambini residenti in California, per stimare l'incidenza di ASD negli anni dal 1997 al 2007 in bambini di selezionate fasce di età (0-4 anni e 5-9 anni), e l'incidenza cumulativa in bambini raggruppati per coorte di anno di nascita a diversi anni di età.

Relativamente al primo punto (valutazione trasversale), si è potuto evidenziare un aumento dell'incidenza al passare degli anni, molto forte nei bambini appartenenti alla fascia di età 0-4 anni (e in particolare, all'interno di questo gruppo, nei bambini di 3 anni), e meno marcato, seppure comunque rilevante, nei bambini di 5-9 anni, nei quali l'aumento di incidenza si è però pressoché fermato dal 2003-4.

Per quanto riguarda invece il secondo punto (valutazione longitudinale su coorti di anno di nascita, dal 1990 al 2003), è risultato evidente un forte aumento dell'incidenza cumulativa nei primi 5 anni di vita passando da una coorte di nascita alla successiva, mentre tra i 5 e i 9 anni di vita vi è stato comunque un aumento, seppure molto più contenuto.

Se l'anticipazione delle diagnosi spiegasse completamente l'aumento di prevalenza osservato, all'aumento dell'incidenza nelle fasce di età più precoci dovrebbe corrispondere una simmetrica riduzione di incidenza nelle fasce di età successive. Al contrario, l'aumento di incidenza non solo è presente nella fascia di età 0-4 anni, riflettendo probabilmente il raffinamento degli strumenti diagnostici e il miglioramento nella capacità di utilizzarli in età sempre più precoce, ma anche, seppure in misura minore, nella fascia di età 5-9 anni. Da tutto questo, sembra perciò potersi concludere che l'anticipazione delle diagnosi possa spiegare solo in parte l'aumento di prevalenza, essendo evidente un aumento effettivo dei nuovi casi negli anni più recenti.

Modificazione di fattori socio-economici

La maggiore disponibilità di servizi per una patologia e la maggiore sensibilità sociale e individuale al problema sanitario, strettamente interconnesse in quanto l'una causa e allo stesso tempo effetto dell'altra, possono essere responsabili di una maggiore capacità di riconoscimento e di diagnosi dei soggetti con la patologia. A parità di prevalenza di un disturbo nella popolazione, nelle aree in cui la disponibilità di servizi sia più ampia e l'accesso agli stessi sia più agevole, la capacità di intercettare i soggetti affetti e, conseguentemente, la prevalenza stimata del disturbo risulta maggiore rispetto alle aree in cui la disponibilità di servizi e l'accesso agli stessi siano minori.

Negli USA diversi studi hanno dimostrato come la probabilità di ricevere diagnosi di ASD aumenti all'aumentare dello status socio-economico. In un loro studio, Durkin *et al.* 2010 (14) hanno mostrato come la probabilità di diagnosi di ASD fosse maggiore nelle zone (in particolare, nei quartieri) caratterizzati da valori più alti di indici di SES (percentuale di soggetti sopra il livello di povertà, percentuale di laureati, reddito medio familiare). In uno studio condotto in California, King e Bearman (15) hanno rilevato che nell'ambito dei soggetti diagnosticati con ASD la proporzione dei casi più lievi era preponderante nei contesti agiati, caratterizzati da livelli alti di SES (casi lievi / casi severi = circa 1,4-1,6), mentre nei contesti disagiati con bassi livelli di SES erano i casi più severi a prevalere (casi lievi/casi severi = circa 0,6-0,8).

In Europa l'effetto del SES è contrastante: analizzando i dati di una coorte svedese, Rai *et al.* (16) hanno evidenziato un rischio di ASD maggiore per i soggetti a basso SES ("Lower, not higher, socioeconomic status was associated with an increased risk of autism spectrum disorders (ASD). Studies finding the opposite may be underestimating the burden of ASD in lower socioeconomic status groups"). Occorre però tenere presente che in Svezia l'accesso alle cure è indipendente dal reddito familiare e, più generalmente, dallo status socio-economico, e quindi le differenze riscontrate possono essere attribuite a una diversa probabilità di sviluppare il disturbo autistico piuttosto che, avendolo, di essere riconosciuto e diagnosticato come soggetto con ASD.

Differenze nel rischio di sviluppare un ASD

L'aumento di prevalenza osservato negli anni, e le differenze di prevalenza fra aree geografiche, possono infine essere dovuti a reali differenze nella probabilità che un bambino sviluppi un disturbo autistico. Ciò può essere dovuto a variazioni/differenze nella frequenza, o nell'effetto, di specifici fattori di rischio per l'autismo, di tipo genetico e/o ambientale in senso lato.

Bibliografia

1. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:12-28.
2. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:1-11.
3. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2009;58:1-20.
4. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2012;61:1-19.
5. Van Naarden Braun K, Pettygrove S, Daniels J, Miller L, Nicholas J, Baio J, *et al.* Evaluation of a methodology for a collaborative multiple source surveillance network for autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:29-40.
6. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012;5:160-79.
7. Weintraub K. The prevalence puzzle: autism counts. *Nature* 2011;479:22-4.
8. Fisch GS. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:91-103.
9. Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, *et al.* Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009;38:1245-54.
10. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117:1028-37.
11. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009 38:1224-34.
12. Bishop DV, Whitehouse AJ, Watt HJ, Line EA. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:341-5.
13. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 2009;20:84-90.
14. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, *et al.* Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. *PLoS One* 2010;5:e11551.
15. King MD, Bearman PS. Socioeconomic status and the increased prevalence of autism in California. *Am Sociol Rev* 2011;76:320-46.
16. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, *et al.* Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:467-76 e6.