

EPIDEMIOLOGIA DELL'AUTISMO: UN'ANALISI CRITICA

Flavia Chiarotti, Aldina Venerosi

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

Introduzione

L'incremento della stima di prevalenza dei disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorders*, ASD), riportato negli ultimi anni è così marcato da aver portato a parlare di "epidemia" di autismo. Il tentativo di spiegare questo fenomeno passa attraverso diversi approcci, ma fino ad adesso non si è arrivati a conclusioni condivise. Questa difficoltà nel reperire i fattori che giustifichino l'incremento registrato ha di fatto evidenziato l'importanza di attivare procedure di sorveglianza per monitorare la prevalenza e seguire il decorso *longlife* del disturbo ovvero la possibilità di accedere a data-base che prevedono una raccolta di dati sistematica e longitudinale. 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 (probabilità che dipende da fattori come: stato socio-economico, disponibilità dei servizi, capacità professionale) sia a fattori causali del disturbo, ovvero le determinanti eziopatogeniche. Tra questi, i fattori genetici e la loro distribuzione nella popolazione, fattori che compromettano la salute anche in fasi prenatali, come ad esempio l'età dei genitori, l'andamento della gravidanza, possibili esposizioni a infezioni, stati infiammatori, esposizione a sostanze tossiche, tutti fattori che se intercorrono in fasi particolarmente importanti per lo sviluppo del sistema nervoso centrale perinatale possono determinare alterazioni permanenti del suo funzionamento.

Dati epidemiologici degli USA

Attualmente le stime di prevalenza con un profilo temporale derivano dal sistema di sorveglianza americano dell'*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network* (ADDM) istituito dai *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) nel 2000. Questo sistema verifica i record provenienti da vari registri (pediatria, disabilità, scuola per l'educazione speciale) di bambini con età di 8 anni. Il sistema effettua uno screening su questi record e seleziona quelli che descrivono aspetti problematici riconducibili all'autismo. I record così selezionati sono poi analizzati da un team di esperti che li classifica secondo i criteri del DSM-IV-R (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fourth Edition Revised*). Una sintesi dei risultati principali è riportata in Tabella 1. Cercando di riassumere, le informazioni che il sistema ADDM ha rilevato nel periodo 2002-2010, il primo dato che emerge è l'aumento ripido della prevalenza: si passa da un caso su 500 (in tabella 6,7/1000) a un caso su 68 (in tabella 11,3/1000). Tale incremento è osservabile in tutti i gruppi etnici considerati e nei due sessi. Vi sono alcune differenze nelle stime se si considerano i vari gruppi etnici in quanto gli ispanici presentano un maggiore indicatore di prevalenza, seguiti da bianchi e neri non ispanici. Una delle interpretazioni di questo trend è l'influenza dei fattori socio-economici e culturali che possono determinare nella popolazione ispanica una minore capacità e possibilità di accesso ai servizi (1).

Tabella 1. Stime di prevalenza di ASD in totale e per sottogruppi per gli anni 2000, 2002, 2006, 2008, 2010 e 2012

Dati	2000	2002	2006	2008	2010	2012
Stati (n.)	6	14	11	14	11	11
Popolazione	187.761	407.578	308.038	337.093	363.749	346.978
% QI ≤70	(40-62%)	45% (33-59%)	41% (29-51%)	38% (13-54%)	31% (18-37%)	31,6% (20%-50%)
ASD						
Totale	6,7/1000	6,6/1000	9,0/1000	11,3/1000	14,7/1000 (1:68)	14,6 /1,000 (1:68)
Range	4,5 WV- 9,9 NJ	3,3 AL- 10,6 NJ	4,2 FL- 12,1 AZ, MO	4,8 AL- 21,2 UT	5,7 AL- 21,9 NJ	8,2 MY- 24,6 NJ
QI						
≤70	—	3,2/1000	4,2/1000	4,6/1000	4,7/1000	4,1/1000
71-85	—	1,4/1000	2,3/1000	2,9/1000	10,2/1000*	
> 85	—	2,4/1000	3,9/1000	4,7/1000		8,7/1000
Sesso						
maschi	6,6-4,8/1000	10,2/1000	14,5/1000	18,4/1000	23,7/1000	23,6/1000
femmine	2,0-4,3/1000	2,4/1000	3,2/1000	4,0/1000	5,3/1000	5,3/1000
M:F	2,8:1 - 5,5:1	4,2:1	4,5:1	4,6:1	4,5:1	4,5:1
Etnia						
Bianchi	4,5-11,3/1000	7,0/1000	9,9/1000	12,0/1000	15,8/1000	15,5/1000
non ispanici						
Neri	5,3-10,6/1000	5,5/1000	7,2/1000	10,2/1000	12,3/1000	13,2/1000
non ispanici						
Ispanici	—	3,7/1000	5,9/1000	7,9/1000	10,8/1000	10,1/1000
Asiatici/Isole del Pacifico	—				3,0 AL- 21,0 NJ	11,3/1000

I dati in corsivo sono pubblicati non negli studi originali, ma nello studio relativo al 2010 (1)

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

Per quanto riguarda la distribuzione nei sessi, il rapporto di prevalenza tra maschi e femmine rimane costante. Il dato dell'ADDM 2010 è confermato da un'indagine compiuta sempre dai CDC (2) ma utilizzando un'altra fonte di dati: l'intervista telefonica ai genitori di bambini nella fascia di età 6-17 anni. Le domande principali furono se il bambino aveva diagnosi di ASD da medico o altro personale sanitario, se secondo il giudizio dei genitori il bambino presentasse problemi attribuibili allo spettro, corredando l'informazione con una valutazione di gravità complessiva. Lo studio ha previsto una verifica longitudinale dell'andamento di prevalenza confrontando due periodi uno relativo a interviste compiute tra il 2007 e il 2008 verso interviste effettuate tra il 2011 e il 2012. Lo studio, come sintetizzato in Tabella 2 evidenzia un aumento molto ripido della stima di prevalenza tra il 2007 e il 2011 con un incremento di circa l'80% nei maschi e 40% nelle femmine.

Tabella 2. Prevalenza ASD USA misurata attraverso interviste telefoniche nel 2007 e nel 2011 (2)

Dati dello studio	2007-2008 (rete fissa)	2011-2012 (rete fissa + cell)
Totale interviste	91642	95677
Totale risposte	63967	65556
Prevalenza 6-17 anni	11,6 ‰ (1:86)	20,0 ‰ (1:50)
maschi	18,0 ‰ (1:56)	32,3 ‰ (1:31)
femmine	4,9 ‰ (1:204)	7,0 ‰ (1:143)

Un dato interessante emerge dall'analisi della valutazione della gravità percepita dai genitori confrontata nei due campioni. Il confronto tra i dati raccolti nel 2007 e quelli raccolti nel 2011 evidenzia che l'aumento di prevalenza osservato nella *survey* 2011-2012 è dovuto maggiormente dalla maggiore inclusione di nuovi casi ASD di gravità lieve rispetto a quelli gravi, che crescono ma in minor misura.

Dati epidemiologici in diverse regioni del mondo

Nel 2012 viene pubblicata una rassegna compiuta su più 600 studi che hanno come oggetto l'epidemiologia dell'ASD (3). L'analisi presentata evidenzia la grande eterogeneità delle stime di prevalenza disponibili a partire dalla letteratura. Tale eterogeneità, come evidenzia lo studio, è dipendente dall'anno di pubblicazione, dall'area geografica in cui è stato effettuato, e soprattutto dalla popolazione oggetto della stima sia in termini di diagnosi che di età. Come evidenziato in Tabella 3, le mediane delle stime di prevalenza ottenute prendendo in considerazione gli studi compiuti in macroaree geografiche diverse, non differiscono di molto.

Tabella 3. Prevalenza (/1000) di disturbo autistico e disturbo pervasivo dello sviluppo in diverse regioni del mondo (studi pubblicati a partire dal 2000)

Regione	Disturbo autistico			Disturbo pervasivo dello sviluppo		
	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-orientale	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1,7	0,3-9,4	36	6,2	1,0-18,9	33

Importante invece è notare che le mediane differiscono in maniera rilevante per il loro intervallo di variazione e soprattutto che esse sono notevolmente diverse se si considerano gli studi che avevano come oggetto la popolazione con diagnosi di autismo (F84.0 secondo ICD10, *International Classification of Diseases*, version 10) rispetto a quelli che hanno come oggetto la diagnosi di spettro (F84 secondo ICD10).

Nel 2014 (4) viene pubblicato un aggiornamento della rassegna del 2012 che conferma il dato di prevalenza di disturbo autistico (range=1,1-2/1000) e disturbo pervasivo dello sviluppo (mediana=6,19/1000, range=0,14-26,4). D'altra parte l'analisi della letteratura fatta nello studio evidenzia le stime di prevalenza e il loro intervallo di variazione risultano maggiormente stabili per disturbo autistico rispetto al complesso dei disturbi pervasivi dello sviluppo. Questo dato suggerisce che le stime di prevalenza per l'ASD risentono fortemente l'influenza di fattori legati alla metodologia dello studio come ad esempio l'uso del manuale di valutazione, il range di età della popolazione studiata, il sistema sociale dove viene effettuato lo studio.

Dati epidemiologici nel Regno Unito

Due sono gli studi principali a cui la *National Autism Society* (principale associazione di riferimento in Gran Bretagna per l'ASD) fa riferimento per le stime di prevalenza. Uno effettuato nell'area del South Thames che attraverso un vero e proprio studio di popolazione compiuto nella fascia di età 9-10 anni rileva una prevalenza di ASD che si attesta all'11,6 per mille (5). L'altro compiuto sulla popolazione adulta che attraverso uno studio di ricerca dei casi riporta una stima di prevalenza dell'11 per mille molto simile allo studio fatto sulla popolazione di bambini (6, 7).

In uno studio successivo fatto sulla base di dati amministrativi estratti da un database elettronico dei medici di medicina generale, *General Practice Research Database* (GPRD), attivato nel 1990, si sono contati i casi con diagnosi di ASD negli anni compresi nel periodo 2004-2010, considerando solo i bambini di età 8 anni. Lo studio evidenzia una prevalenza di casi piuttosto stabile intorno al 4 per mille (8).

Dati epidemiologici in Italia

In Italia le stime di prevalenza disponibili provengono dalla regione Piemonte e dalla Emilia Romagna e sono ricavate da dati amministrativi. In Piemonte, i dati ricavati dal sistema informativo NPI.net indicano una prevalenza di disturbo pervasivo dello sviluppo 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 disturbo pervasivo dello sviluppo 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 che influenzano la capacità di diagnosi in bambini che effettivamente abbiano il disturbo

Diverse sono le ragioni che possono spiegare variazioni nel tempo o differenze geografiche della probabilità che un bambino con ASD sia riconosciuto e diagnosticato.

Cambiamenti nosografici

Il consistente aumento nelle stime di prevalenza va di pari passo con il cambiamento dei criteri e degli strumenti diagnostici. In particolare, nel passaggio tra le varie edizioni del DSM (dalla III alla 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 (9-11). 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 (12).

Un recente studio ha evidenziato l'impatto che l'introduzione del DSM 5 avrà sulla stima di prevalenza dell'ASD. Lo studio si basa sul confronto tra la stima di prevalenza ottenuta nell'ambito dell'ADDM utilizzando come manuale di riferimento il DSM-IV e quella ottenuta riclassificando gli stessi casi con il DSM 5 sulla base degli anni 2006-2008. Il confronto evidenzia che la classificazione tramite DSM 5 produce una diminuzione dei casi di ASD rispetto alla stima precedente (13).

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 (14). 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 e collaboratori (15) hanno riesaminato in età adolescenziale e 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 disturbo autistico e/o ASD, risultando affetti solo con ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) o con ADI-R (*Autism Diagnostic Interview – Revised*) ma non con entrambi gli strumenti, mentre 13 (34%) risultavano essere affetti da disturbo autistico 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 (16) 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.

Nella 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.

Invece nella 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 e collaboratori nel 2010 (17) 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 (*SocioEconomic Status*, percentuale di soggetti sopra il livello di povertà, percentuale di laureati, reddito medio familiare). In uno studio condotto in California, King e Bearman (18) 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 e collaboratori (19) 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.

Fattori eziologici dell'ASD

L'autismo è considerato un disturbo genetico complesso ovvero legato alla alterazione di più geni o cluster di geni e che coinvolge più di meccanismo di alterazione genetica. Inoltre, molti fattori non genetici, comunemente detti ambientali, sono riconosciuti come fattori associati a un aumento di rischio di ASD.

Fattori genetici

A partire dagli anni '70, sulla base di uno studio compiuto su una piccola popolazione di gemelli è emersa la natura ereditaria dei disturbi autistici. Gli studi successivi hanno confermato l'alta concordanza tra fratelli gemelli monozigoti (MZ) di presentare il disturbo autistico, anche

se non vi è pieno accordi sul suo tasso. Il range riportato negli studi più recenti va dal 60 al 90% (20, 21). Inoltre una concordanza anche se in misura molto minore, esiste anche tra fratelli gemelli dizigoti (DZ) con una stima che varia tra il 21 al 35% (21). Un altro dato che sostiene la trasmissione genetica dell'ASD è la stima di ricorrenza del disturbo tra fratelli non gemelli. In uno studio del 2015 compiuto su più di mille famiglie multiplex (con più figli ASD) emerge un tasso di ricorrenza del 47%. Questo è valore molto più alto di uno studio di poco precedente che analizzando circa 6000 famiglie con almeno un figlio ASD ha stimato una ricorrenza dell'11% (22).

La base genetica è stata evidenziata anche attraverso analisi genetiche a livello mondiale (*Genome Wide Association*, GWA) che coinvolgono campioni molto numerosi. Una delle principali evidenze è che l'ASD è legato anche a modificazione genetiche non trasmissibili che derivano da processi di mutazione genetica derivati da riarrangiamenti cromosomici, variazioni del numero di copia di un gene (*Copy Number Variation*, CNV per amplificazione o deplezione), oltre che a mutazioni puntiformi (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). L'analisi funzionale di questi geni ha permesso di riconoscere alcuni cluster funzionali associati con una frequenza apprezzabile nei disturbi autistici che hanno permesso di formulare alcune ipotesi patogenetiche dell'ASD (vedi capitolo "Ipotesi eziologiche alla base dell'autismo").

Fattori ambientali

Un grosso numero di studi sono stati compiuti negli ultimi anni per evidenziare fattori contingenti al concepimento, alla gravidanza e alla nascita che potessero essere considerati possibili fattori eziopatogenetici dell'autismo. Gli studi epidemiologici più importanti su questo fronte sono quelli che hanno evidenziato un alto rischio di sviluppare autismo in relazione all'età dei genitori. Un recente studio, compiuto su una popolazione di più di 5 milioni di genitori appartenenti a cinque diversi stati del mondo, ha evidenziato che l'età materna oltre i quarant'anni e ancor di più l'età paterna oltre i 50 rappresentano un fattore che contribuisce in maniera significativa al rischio di sviluppare ASD. Inoltre lo studio evidenzia che anche le madri con età inferiore di 20 anni presentano un rischio maggiore di avere figli con ASD rispetto alle madri nella fascia 20-29 anni (23). Questo studio conferma altri studi precedenti (24, 25) che hanno evidenziato che anche l'età dei nonni rappresenta un fattore di rischio, riportando nuovamente che l'età del nonno è associata a un rischio più alto dell'età della nonna (26). Anche la distanza tra le nascite e in particolare un intervallo inferiore a un anno tra due gravidanze risulta un fattore associato ad un aumento di rischio ASD (27-29).

Tra gli altri fattori che hanno ricevuto una particolare attenzione dalla ricerca epidemiologica e clinica vi sono le complicazioni al parto, come ad esempio l'ipossia (30, 31), i fattori immunitari (32, 33), e in particolare l'esposizione ad anticorpi materni durante la gravidanza.

Anche i fattori legati agli stili di vita della madre sono associati con un aumento del rischio di ASD evidenziando periodi critici di suscettibilità durante lo sviluppo fetale. L'ambiente fetale, e quindi l'ambiente prenatale, sembrano avere una rilevante importanza nell'eziopatogenesi dell'ASD. Alcuni dei fattori analizzati sono considerati una effettiva causa di ASD quando l'embrione ne risulta esposto nella terza/quarta settimana di vita: tra questi l'acido valproico, il talinomide, e il virus della rosolia (34-36). Per molti altri fattori, il legame con l'eziopatologia dell'ASD è suggerita da alcune evidenze, ma gli studi effettuati hanno alcuni limiti metodologici primo tra tutti il fatto di essere studi retrospettivi. In Tabella 4 sono mostrati i periodi critici e le finestre di suscettibilità emersi in una recente rassegna (37) in cui si sono analizzati studi pubblicati a partire dal 2003, selezionati per la presenza di un campione di controllo e una dimensione del campione > 50. Inoltre, gli studi selezionati avevano come oggetto fattori che caratterizzano lo stile di vita materno e/o fattori di esposizione ambientale che fornissero misure

di tali fattori nel periodo compreso da prima del concepimento all'intero periodo prenatale. L'interesse verso questi studi è, oltre a quello di investigare su possibili associazioni tra i fattori in studio e lo sviluppo di ASD, quello di identificare dei target su cui intervenire attraverso strategie preventive che possano diminuire il rischio di sviluppare ASD.

Tabella 4. Periodi critici e finestre di suscettibilità durante la gravidanza evidenziati da studi autoptici su cervelli di individui con ASD confrontati con individui a sviluppo tipico

Periodi critici e finestre di suscettibilità	Trimestre gestazionale													
	primo trimestre									secondo trimestre			terzo trimestre	
Settimana gestazionale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20	22	28	38
Periodi di neurosuscettibilità														
neurogenesi														
migrazione neuronale														
maturazione neuronale														
Esposizione (rischio associato)														
Prossimità alle autostrade													↑	
Inquinamento da traffico	↑													
Pesticidi				↑										
Vitamine prenatali*	↓													
Acido folico**	↓													
Infezioni da rosolia														
Febbre	↑													
Talinomide			↑											

* da uno a tre mesi prima del concepimento; ** da un mese prima del concepimento

↑ aumento di rischio; ↓ diminuzione di rischio

A questo proposito è da sottolineare che dall'analisi di Lyall e collaboratori emerge una forte associazione tra l'assunzione in età periconcezionale di acido folico e il diminuito rischio di ASD (38). Mentre altri fattori appaiono aumentare il rischio di ASD nella popolazione. Per alcune condizioni legate all'inquinamento dell'aria, risultati replicati in più studi evidenziano che vivere in prossimità delle autostrade aumenta il rischio di ASD soprattutto in associazione al terzo mese di gravidanza (39), e che il particolato proveniente dall'emissione dei veicoli aumenta il rischio in associazione a tutti i periodi di gestazione analizzati (40) (*vedi* Tabella 4). Altri fattori di rischio indagati sono ad esempio l'esposizione a inquinanti ambientali assumibili tramite l'acqua o il cibo, come ad esempio i pesticidi. Gli studi epidemiologici a disposizione non sono ancora sufficienti a indicare un rischio effettivo anche se alcuni studi hanno evidenziato che la prossimità ad aree agricole è associata a un aumentato rischio di ASD (41).

La individuazione del periodo prenatale come periodo critico di suscettibilità associato con un aumento di rischio per l'ASD è una delle considerazioni che insieme ai dati epidemiologici confuta il possibile coinvolgimento dei programmi vaccinali tra le cause di ASD. In una meta analisi del 2014, Taylor e collaboratori (42) hanno analizzato i dati relativi al rischio associato

all'esposizione a vaccini e a coadiuvanti presenti nei vaccini. In Tabella 5 sono riassunti i principali risultati che evidenziano, che sia gli studi di coorte che coinvolgono moltissimi bambini, che negli studi caso-controllo il rischio di autismo dovuta alla somministrazione del vaccino appare casuale e non causale.

Tabella 5. Metaanalisi di studi di coorte e caso-controllo dove si valuta l'associazione tra vaccini e ASD, trivalente e ASD, vaccino per il morbillo e ASD

Associazione	Studi di coorte (n. 5, 1.256.407 bambini)		Studi caso-controllo (n. 5, 9920 bambini)	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Vaccini e ASD	0,98	0,92-1,04	0,85	0,76-0,95
Trivalente e ASD	0,84	0,70-1,01	0,69	0,53-0,90
Vaccino per il morbillo e ASD	—	—	1,00	0,59-1,67

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervallo di Confidenza al 95%

Infine un recente studio compiuto negli Stati Uniti sulla popolazione di bambini (range di età 2-5 anni) vaccinata con il vaccino trivalente e confrontata con una popolazione non vaccinata ha escluso un aumento di rischio di ASD sia nella popolazione di bambini esposti ad un'unica vaccinazione sia a quella esposta a due richiami vaccinali rispetto alla popolazione non vaccinata. Inoltre lo studio ha evidenziato che il rischio non aumenta anche nel caso che i bambini esposti alla trivalente fossero fratelli di bambini con diagnosi di autismo, suggerendo che non vi siano fattori familiari (genetici) che possono contribuire al rischio di ASD in combinazione all'esposizione alla trivalente (43).

Bibliografia

1. Christensen DL, Baio J, Braun KV, *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65(No. SS-3):1-23.
2. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report* 2013(65):1-11.
3. 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(3):160-79.
4. Tsai LKY. Impact of DSM 5 on epidemiology of Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2014;8(11):1454-70.
5. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, *et al.* Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368(9531):210-5.
6. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, *et al.* Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(5):459-65.
7. Brugha T MS, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, *et al.* Epidemiology of autism spectrum disorder in adults living in households throughout England: Report from the adult psychiatric comorbidity survey 2007. Leeds: The NHS Information Centre for Health and Social Care; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB01131/aut-sp-dis-adu-liv-ho-a-p-m-sur-eng-2007-rep.pdf>; ultima consultazione 3/03/2016.

8. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. *BMJ Open* 2013;3(10):e003219.
9. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature* 2011;479(7371):22-4.
10. Fisch GS. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C(2):91-103.
11. 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(5):1245-54.
12. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117(4):1028-37.
13. Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, Cunniff C, Schieve LA, Carpenter LA, *et al.* Potential Impact of DSM 5 Criteria on Autism Spectrum Disorder Prevalence Estimates. *Jama Psychiat* 2014;71(3):292-300.
14. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009;38(5):1224-34.
15. 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(5):341-5.
16. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* 2009;20(1):84-90.
17. 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 US cross-sectional study. *PLoS One* 2010;5(7).
18. King MD, Bearman PS. Socioeconomic status and the increased prevalence of autism in California. *American Sociological Review* 2011;76(2):320-46.
19. 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(5):467-76.
20. Liu K, Zerubavel N, Bearman P. Social demographic change and autism. *Demography* 2010;47(2):327-43.
21. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, *et al.* Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1095-102.
22. Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Windham GC. Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *American Journal of Psychiatry* 2014;171(11):1206-13.
23. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, *et al.* Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry* 2016;21(5):693-700.
24. King MD, Fountain C, Dakhilallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health* 2009;99(9):1673-9.
25. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011;16(12):1203-12.
26. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Langstrom N, Lichtenstein P, McGrath JJ, *et al.* Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *Jama Psychiat* 2013;70(5):516-21.

27. Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics* 2011;127(2):246-53.
28. Durkin MS, DuBois LA, Maenner MJ. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J Autism Dev Disord* 2015;45(7):2056-66.
29. Werling DM, Geschwind DH. Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. *Mol Autism* 2015;6:27.
30. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(2):344-55.
31. Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, *et al.* Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res* 2014;54:100-8.
32. Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE study. *J Autism Dev Disord* 2013;43(1):25-33.
33. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, *et al.* Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474(7351):380-4.
34. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, *et al.* A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37(7):489-97.
35. Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(4):351-6.
36. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(2-3):189-99.
37. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol* 2014;43(2):443-64.
38. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, *et al.* Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013;309(6):570-7.
39. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):873-7.
40. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *Jama Psychiat* 2013;70(1):71-7.
41. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1103-9.
42. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9.
43. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015;313(15):1534-40.