



Istituto Superiore di Sanità

**Strumenti per la sorveglianza
e la presa in carico
delle persone con autismo:**

*il ruolo dei pediatri nel riconoscimento
dei bambini a rischio nei primi 24 mesi di vita*

22-23 Ottobre 2015



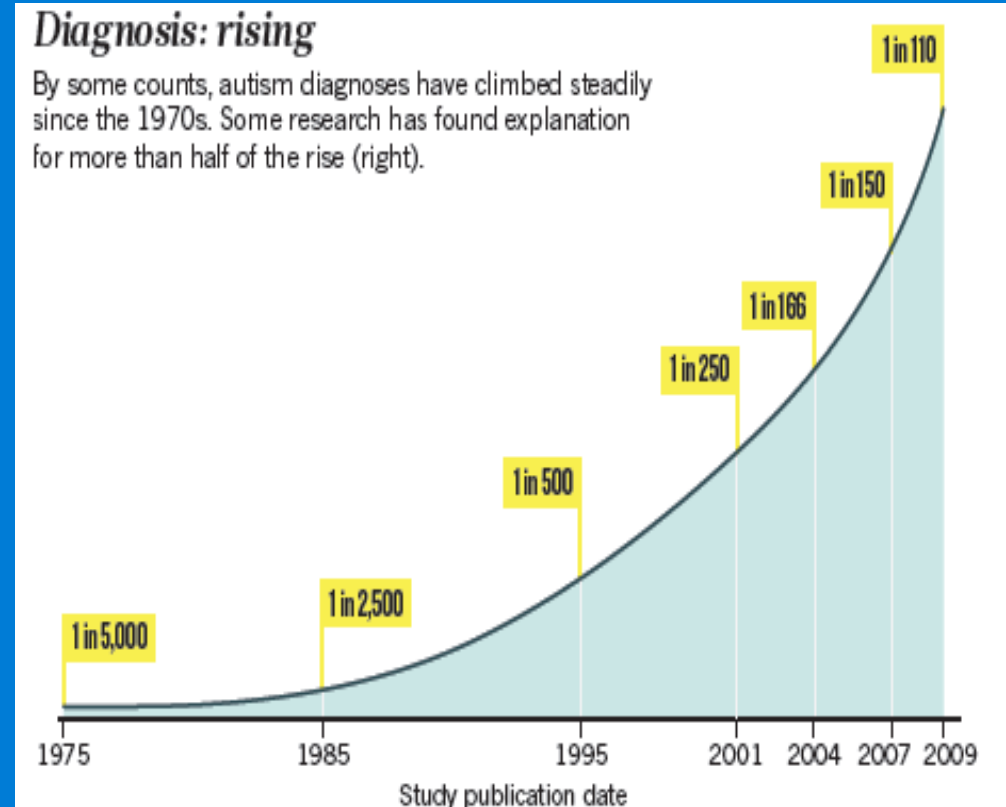
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze
in collaborazione con
ACP-Associazione Culturale pediatri
CROME-LIFE-Cross-Mediterranean Environment and Health Network

Cenni di epidemiologia

Flavia Chiarotti,
Aldina Venerosi

Istituto Superiore di Sanità

Prevalenza



- Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della prevalenza dei disturbi dello spettro autistico
- L'incremento di prevalenza è stato così marcato da aver fatto parlare di una "epidemia" di autismo
- Vi è la necessità di attivare procedure di sorveglianza per monitorare la prevalenza e seguire il decorso 'longlife' del disturbo

Prevalenza USA – CDC, Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network: 2000, 2002, 2006, 2008, 2010

MMWR, Surveillance Summaries, Vol. 63, n. 2, March 28, 2014

Focus

Picco di Prevalenza ASD (studio CDC): 8 anni

Obiettivi

- Prevalenza ASD totale, rispetto al sesso, all'etnia e all'IQ, in 14 Stati US
- Confronto fra anni diversi

Prevalenza USA (CDC, ADDM): 2000/02/06/08/10

Metodologia

- Fonti
 - cliniche di pediatria generale
 - programmi dedicati ai bambini con disabilità dello sviluppo
 - registri dei bambini che usufruiscono dei servizi educativi speciali
- Screening
 - selezione dei bambini in base alla presenza di comportamenti “sospetti” e compilazione di un record dati per ogni bambino estratto
- Analisi dati del record
 - verifica dei criteri per la diagnosi ASD secondo il DSM-IV-TR

Prevalenza USA (CDC, ADDM): 2000/02/06/08/10

Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network



**“ADDMM Network
Mission
Working together
to understand
the magnitude
and characteristics
of the population of
children with autism
and related
developmental disabilities
to inform
science and policy
From 2000, CDC
established
ADDMM Network”**

Prevalenza USA (CDC, ADDM): 2000/02/06/08/10

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

Dati dello studio	2000	2002	2006	2008	2010
Stati (n.)	6	14	11	14	11
Popolazione	187761	407578	308038	337093	363749
% QI ≤70	(40-62%)	45% (33-59%)	41% (29-51%)	38% (13-54%)	31% (18-37%)
Prevalenza					
Totale	6.7/1000 (1:149)	6.6/1000 (1:150)	9.0/1000 (1:110)	11.3/1000 (1:88)	14.7/1000 (1:68)
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	5.7 AL - 21.9 NJ
QI					
≤70		3.2/1000	4.2/1000	4.6/1000	4.7/1000
71-85		1.4/1000	2.3/1000	2.9/1000	10.2/1000*
> 85		2.4/1000	3.9/1000	4.7/1000	
Sesso					
Maschi	6.6-14.8/1000	10.2/1000	14.5/1000	18.4/1000	23.7/1000
Femmine	2.0- 4.3/1000	2.4/1000	3.2/1000	4.0/1000	5.3/1000
M:F	2.8:1 - 5.5:1	4.2:1	4.5:1	4.6:1	4.5:1
Etnia					
Bianchi non ispanici	4.5-11.3/1000	7.0/1000	9.9/1000	12.0/1000	15.8/1000
Neri non ispanici	5.3-10.6/1000	5.5/1000	7.2/1000	10.2/1000	12.3/1000
Ispanici		3.7/1000	5.9/1000	7.9/1000	10.8/1000
Asian/Pacific Islander					3.0 AL - 21.0 NJ

Prevalenza USA (CDC, ADDM): 2000/02/06/08/10 Trend

Dal 2002 al 2008 (14 vs 14 Stati)

- Totale: +71% (da 6.6/1000 = 1:150 a 11.3/1000 = 1:88)
- Rispetto all'etnia: ispanici (+114%) > neri non ispanici (+85%) > bianchi non ispanici (+71%)
- Rispetto al sesso: M (+80%) > F (+67%)

Dal 2002 al 2010 (14 vs 11 Stati)

- Totale: +123% (da 6.6/1000 = 1:150 a 14.7/1000 = 1:68)
- Rispetto all'etnia: ispanici (+192%) > bianchi non ispanici (+126%) = neri non ispanici (+124%)
- Rispetto al sesso: M (+132%) > F (+121%)

Prevalenza USA (CDC, ADDM): 2000/02/06/08

Trend

All'aumento di prevalenza si associa un aumento delle valutazioni e delle diagnosi effettuate entro i primi 3 anni di vita

Percentuale di bambini con valutazione o con diagnosi entro i 36 mesi di vita sui bambini estratti come ASD nello studio

Anno di nascita	1994 (2002)*	2000 (2008)*	Variaz %
con valutazione	32%	41%	+28%
con diagnosi ASD	12%	18%	+50%

* Anno di realizzazione dello studio

Prevalenza USA (CDC, NSCH National Survey of Children's Health)

National Health Statistics Reports, Vol. 65, March 20, 2013

Prevalenza dei Disturbi dello Spettro Autistico riportati dai genitori nei bambini 6-17 aa

Bambini con ASD = bambini i cui genitori riportano di aver avuto una diagnosi di ASD da un dottore o da altro personale sanitario, e che secondo i genitori hanno ASD al momento dell'intervista

I genitori valutano la gravità al momento dell'intervista

Periodi di riferimento

2007 = Apr 2007-Lug 2008

2011-12 = Feb 2011-Giu 2012

Prevalenza USA (CDC, NSCH National Survey of Children's Health)

National Health Statistics Reports, Vol. 65, March 20, 2013

	2007 (rete fissa)	2011-12 (rete fissa + cell)
Totale interviste	91642	95677
Totale risposte	63967	65556
Prevalenza 6-17 aa	11.6 ‰ (1:86) ^{9.0-11.3}	20.0 ‰ (1:50) ^{14.7}
Prevalenza M 6-17 aa	18.0 ‰ (1:56)	32.3 ‰ (1:31)
Prevalenza F 6-17 aa	4.9 ‰ (1:204)	7.0 ‰ (1:143)

Prevalenza USA (CDC, NSCH National Survey of Children's Health)

National Health Statistics Reports, Vol. 65, March 20, 2013

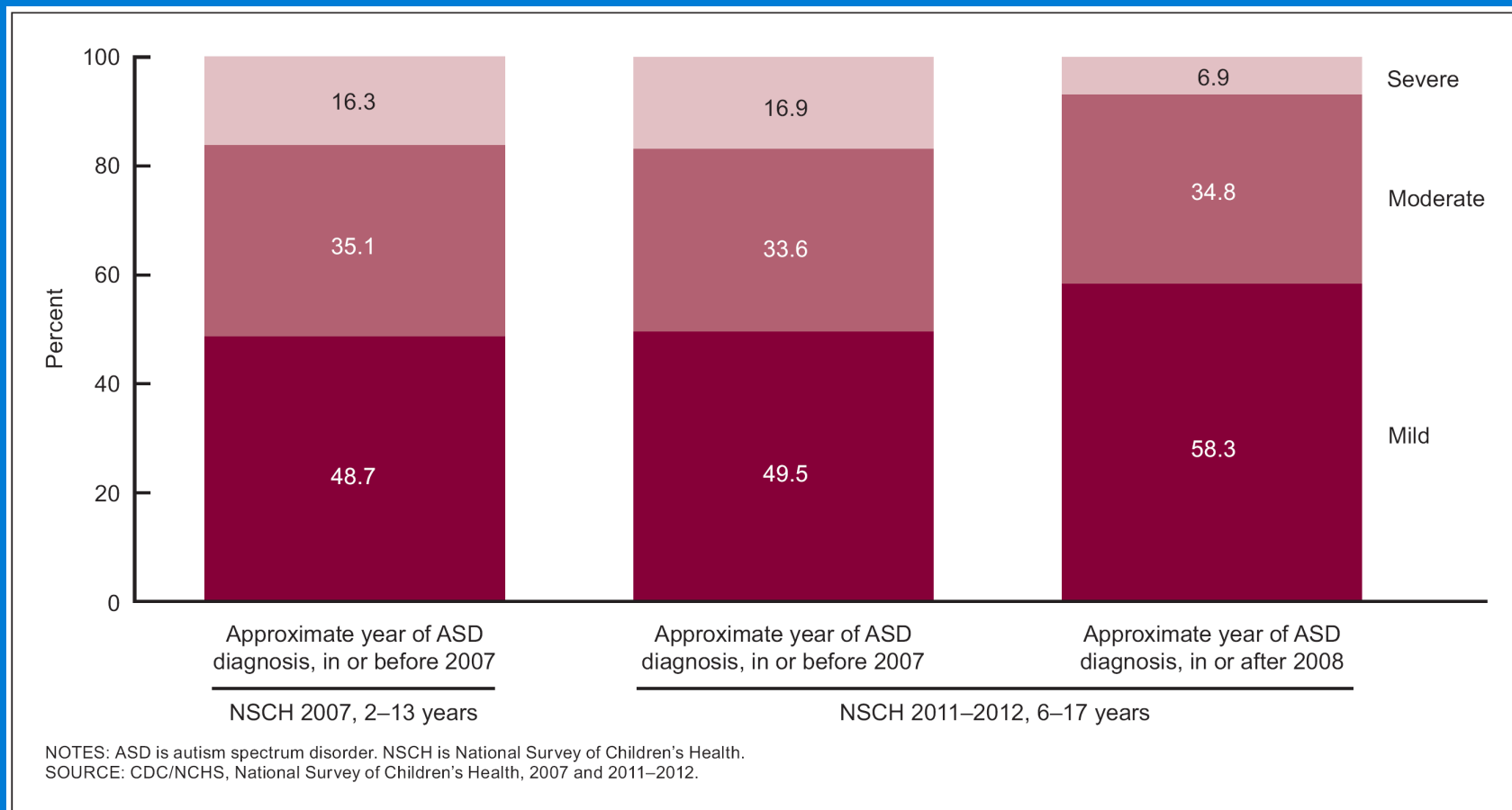


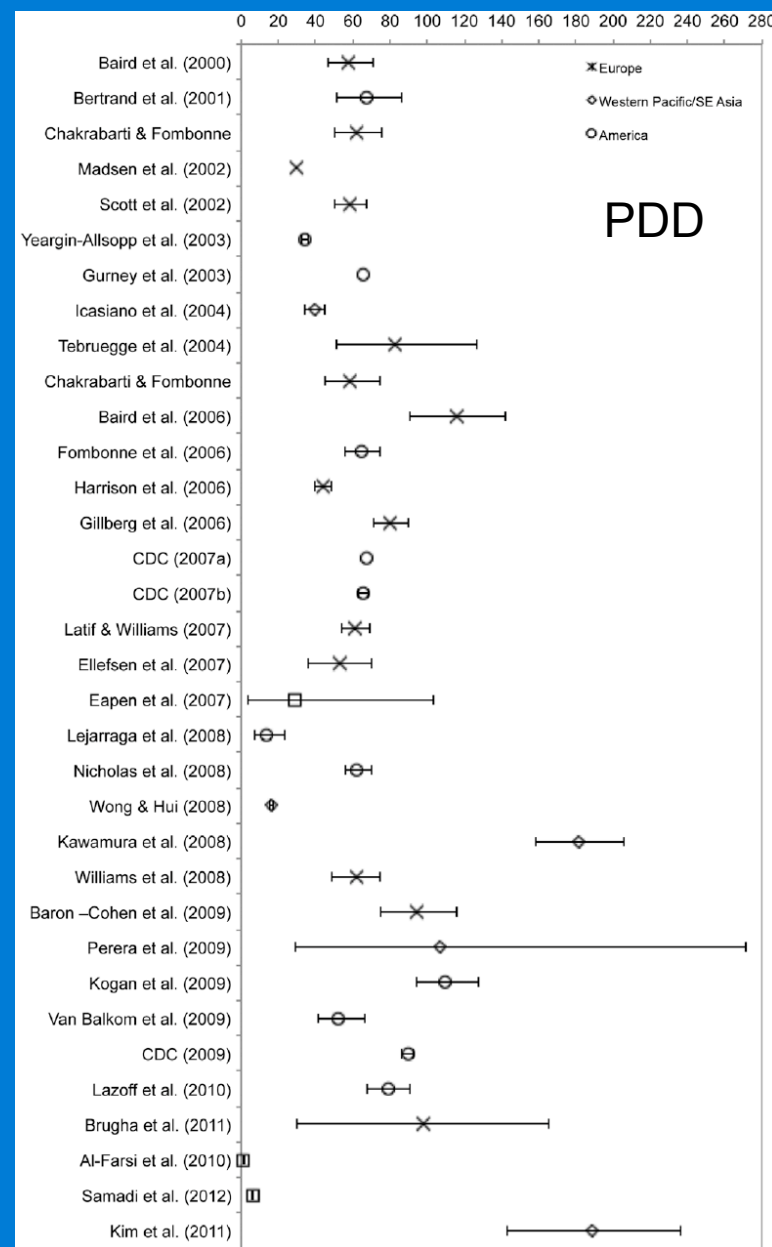
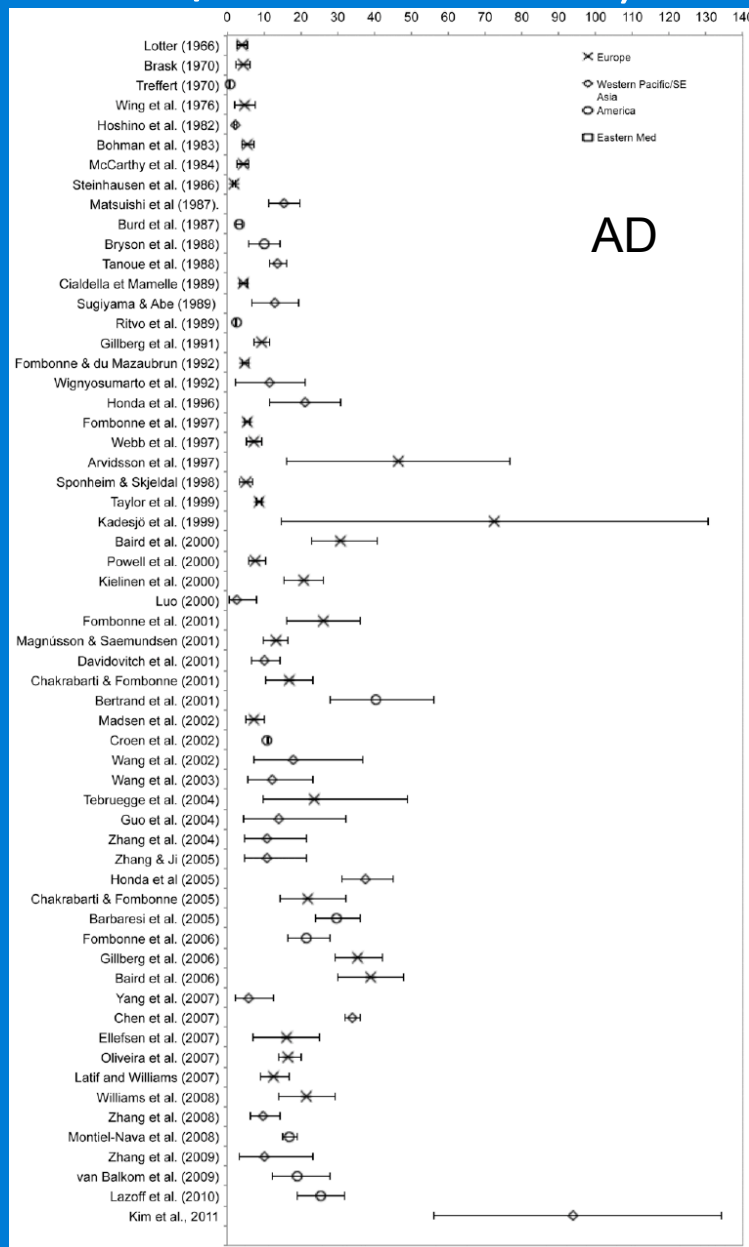
Figure 3. Percent distribution of parent-rated severity of autism spectrum disorder for children born in 1994-2005 who currently have autism spectrum disorder, by survey and approximate year when child was first diagnosed with ASD: United States, 2007 and 2011-2012

Prevalenza in Europa, Asia, Africa ed America

Elsabbagh et al "Global prevalence of Autism and other Pervasive Developmental Disorders". *Autism Res* 2012 Jun; 5(3): 160-79

- Più di 600 studi esaminati
- Differenze metodologiche nella definizione e nel reperimento dei casi
- Grande variabilità di stime:
 - TRA anni
 - TRA ed ENTRO aree geografiche

Prevalenza in Europa, Asia, Africa ed America (prevalenza/10000 e 95% CI)



Prevalenza in Europa, Asia, Africa ed America (prevalenza/1000; studi pubblicati dal 2000)

Regione	AD			PDD		
	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 W	1.2	0.3-9.4	12	-	-	3
Asia SE	-	-	1	-	-	1
Medio-Oriente	-	-	0	-	-	3
Africa	-	-	0	-	-	0
Totale	1.7	0.3-9.4	36	6.2	0.1-18.9	33

Prevalenza in Europa, Asia, Africa ed America

- Prevalenza AD dal 2000 non è significativamente diversa tra America, Pacifico W ed Europa
- Prevalenza PDD dal 2000 non è significativamente diversa tra America ed Europa

Prevalenza in Europa, Asia, Africa ed America

Studi a partire dal 2000 convergono su stime mediane di prevalenza:

- AD = 1.7/1000 (1 su 588)
- PDD = 6.2/1000 (1 su 160) MA stime molto più alte in alcune aree
 - Baird et al 2006, South Thames (UK): AD=3.89/1000 (2.99-4.78), PDD=11.61/1000 (9.04-14.18)
 - Kawamura et al 2008, Japan: PDD=18.11/1000 (15.85-20.59)
 - Kim et al 2011, South Korea: AD=9.4/1000 (5.6-13.4), PDD=18.9/1000 (14.3-23.6)

Prevalenza in differenti regioni del mondo

Tsai LY "Impact of DSM-5 on epidemiology of Autism Spectrum Disorders". Res ASD 2014; 8: 1454-1470

- Aggiornamento della survey di Elsabbagh
- Periodo di pubblicazione degli studi: 1966-2013
- Studi di prevalenza: AD n =72, PDD/ASD n = 61
- Prevalenza mediana di AD:
 - 1966-2000 = 0.56/1000 (65.5% stime nel range 0.1-1/1000)
 - 2001-2013 = 1.91/1000 (41.8% stime nel range 1.1-2/1000)
- Prevalenza mediana di PDD/ASD:
 - 2000-2014 = 6.19/1000 (stime molto variabili equidistribuite nel range 0.14 [Oman, 2010] - 26.4/1000 [Korea, 2011])

Prevalenza nel Regno Unito

Taylor et al "Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years". *BMJ Open* 2013 Oct 16; 3(10)

General Practice Research Database (GPRD) =
database medico elettronico attivato nel 1990

Stime del tasso di prevalenza di disturbo (dello spettro?) autistico nei bambini UK di 8 aa di età nel periodo 2004-10 si aggirano stabilmente attorno al 4/1000, risultando molto inferiori alle stime USA (11.7/1000) e a quelle inglesi del South Thames (11.6/1000)

Table 1 Prevalence and incidence rates of boys aged 8 for years 2004–2010

Year	Number of boys aged 8 years in GPRD	Number of prevalent cases	Prevalence rate per 1000	95% CI	Number of incident cases	Incidence rate per 1000	95% CI
2004	145 483	521	3.58	3.28 to 3.80	172	1.18	1.01 to 1.37
2005	143 721	535	3.72	3.41 to 4.05	170	1.17	1.00 to 1.35
2006	147 049	568	3.86	3.56 to 4.19	190	1.29	1.12 to 1.49
2007	142 229	540	3.79	3.49 to 4.13	173	1.21	1.05 to 1.41
2008	138 847	543	3.91	3.59 to 4.25	170	1.22	1.05 to 1.42
2009	138 317	566	4.09	3.77 to 4.40	180	1.30	1.02 to 1.50
2010	132 143	515	3.90	3.57 to 4.24	135	1.02	0.86 to 1.20

GPRD, UK General Practice Research Database.

Prevalenza in Italia

Piemonte

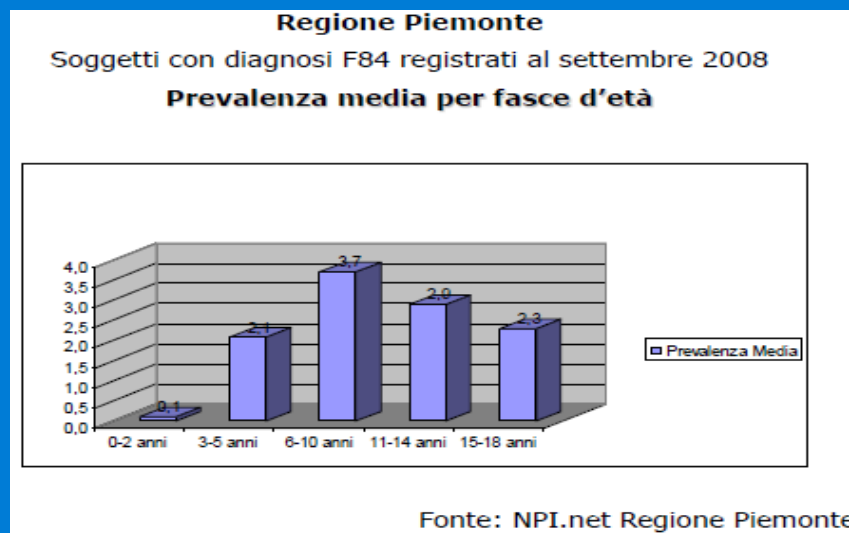
Fonte: NPI.net

Prevalenza F84 (/1000)

Anno:	2008	2010	2011
Totale:	2.5	2.9	3.1
0-2 aa:	0.1	0.2	(0.6)
3-5 aa:	2.1	2.9	(3.6)
6-10 aa:	3.7	4.2	(4.5)
11-14 aa:	2.9	3.6	(4.1)
15-18 aa:	2.3	2.6	2.8

Popolazione 0-18 anni 2010: 721689

Casi ASD 0-18 anni 2010: 2097



Regione Emilia Romagna (Fonte: ELEA) **Prevalenza F84 (/1000)**

Emilia Romagna

Fonte: USR

Prevalenza allievi F84 (/1000)

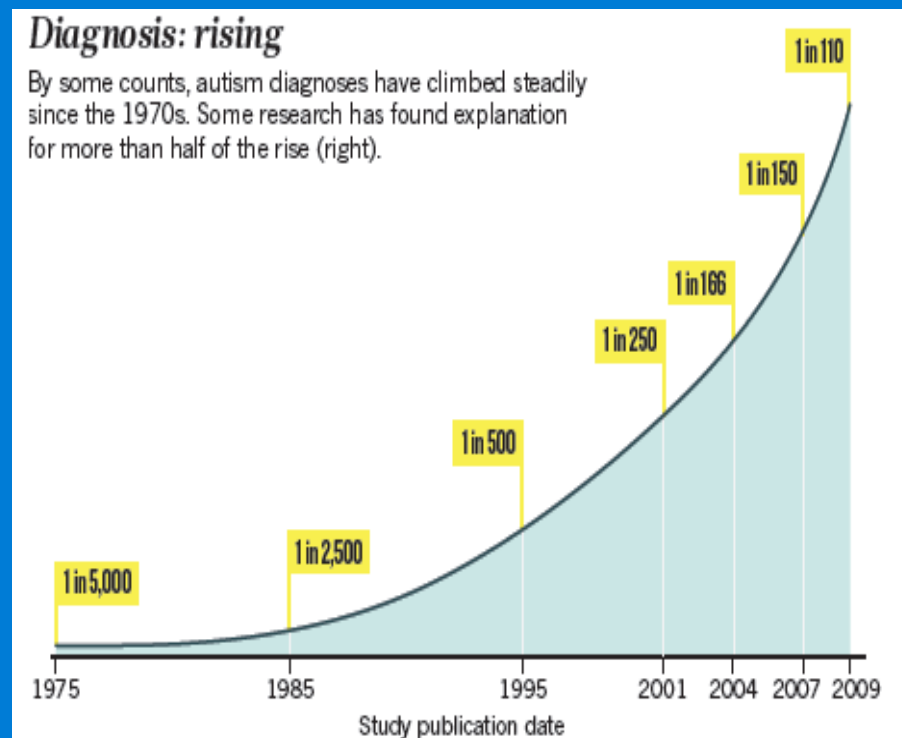
Anno scolastico:

	2007-08	2011-12
Totale:	1.6	2.2
infanzia:	1.7	3.0
primaria:	2.1	2.8
I grado:	1.7	2.1
II grado:	0.9	1.5

	0-2 anni	3-5 anni	6-10 anni	11-13 anni	14-17 anni	Totale
2006	1.0		2.5	1.9	1.6	1.8
2008	0.3	2.2	2.8	2.4	1.9	2.0
2009	0.2	2.6	2.5	2.3	2.0	2.0
2010	1.2*	3.0	2.4	2.3	1.7	2.2**
2011	1.2*	3.0	2.8	2.3	1.9	2.3**

* 1-2 anni; ** 1-17 anni

Variabilità fra anni (aumento della prevalenza) e fra zone geografiche (differenti stime di prevalenza): quali spiegazioni?



Weintraub K, Nature 2011, "Autism counts"

Variabilità fra anni e fra zone geografiche: quali spiegazioni?

- Metodologia dello studio
- Differenze nella probabilità di riconoscere e diagnosticare l'ASD
- Differenze nel rischio di sviluppare ASD

- **Metodologia dello studio**

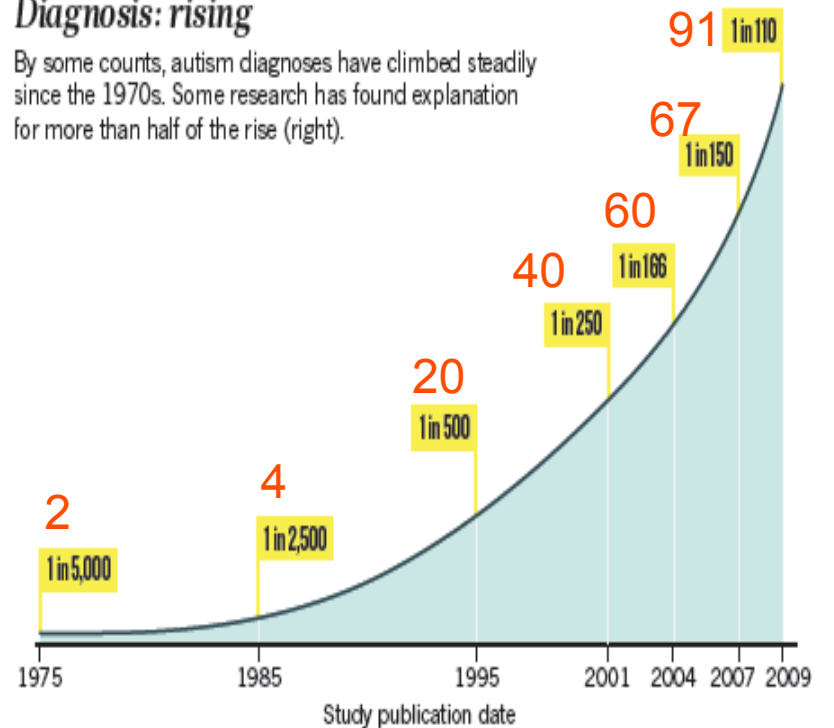
- studio realizzato ad hoc (riesame e rivalutazione di tutti i bambini all'interno di una popolazione) o studio basato su informazioni già raccolte (riesame e rivalutazione di record contenuti in registri – sanitari e/o sociali e/o scolastici)
- dimensione campionaria
- categoria diagnostica considerata (AD, ASD o PDD)
- fascia d'età considerata (0-18 aa, 6-10 aa, ...)

- Differenze nella probabilità che un bambino con ASD venga riconosciuto e diagnosticato come ASD
 - cambiamento dei criteri e degli strumenti diagnostici (inserimento manuali; aumento dei casi meno gravi)
 - spostamento delle diagnosi (da MR, LD a ASD)
 - anticipazione delle diagnosi
 - modificazione di fattori socio-economici (maggiore disponibilità dei servizi, più sensibilità sociale ed individuale al problema, ...)

Cambiamento nosografico

Diagnosis: rising

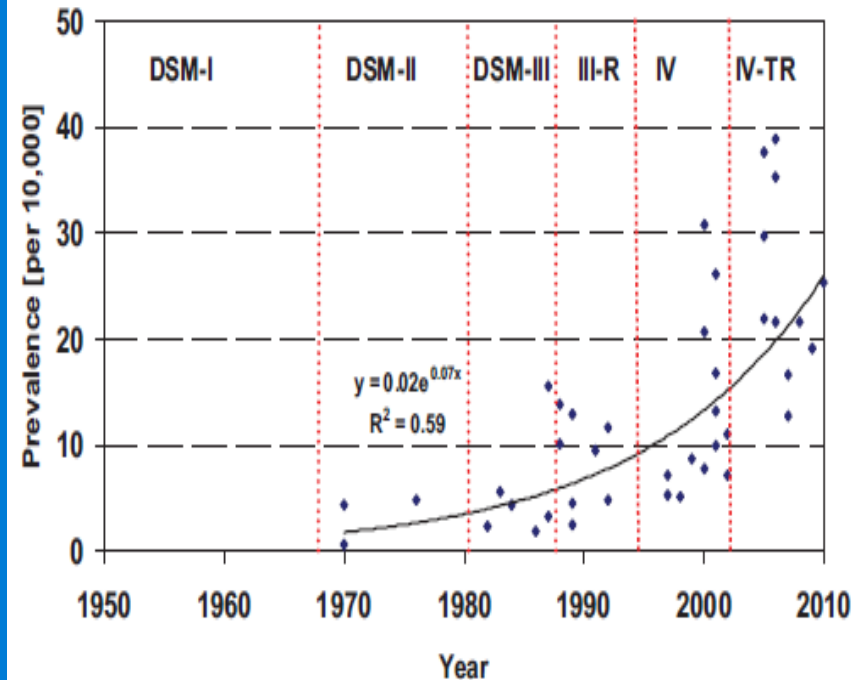
By some counts, autism diagnoses have climbed steadily since the 1970s. Some research has found explanation for more than half of the rise (right).



ASD prevalence*10000

Weintraub K, Nature 2011, "Autism counts"

Prevalence Studies of Autism 1970-2010



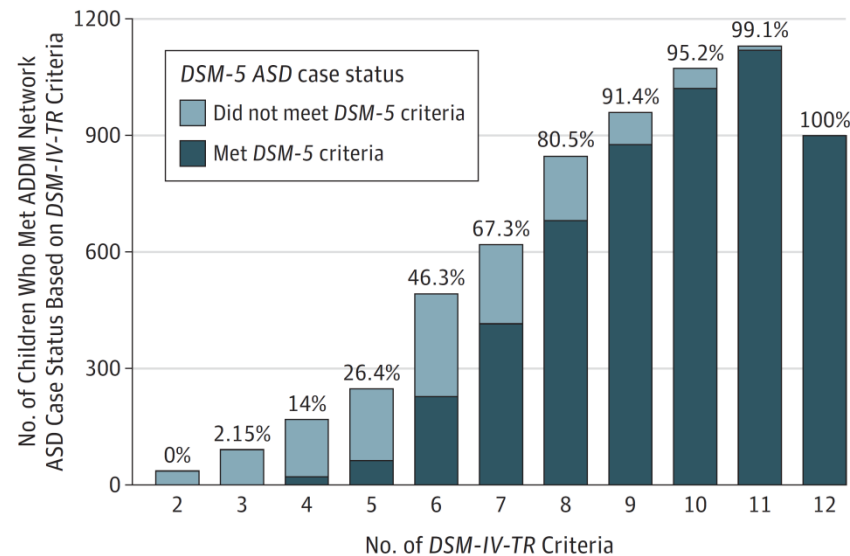
AD prevalence*10000

Fisch GS, American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2012, "Nosology and Epidemiology in Autism: Classification Counts"

Cosa accadrà con il DSM5?

Cambiamento nosografico

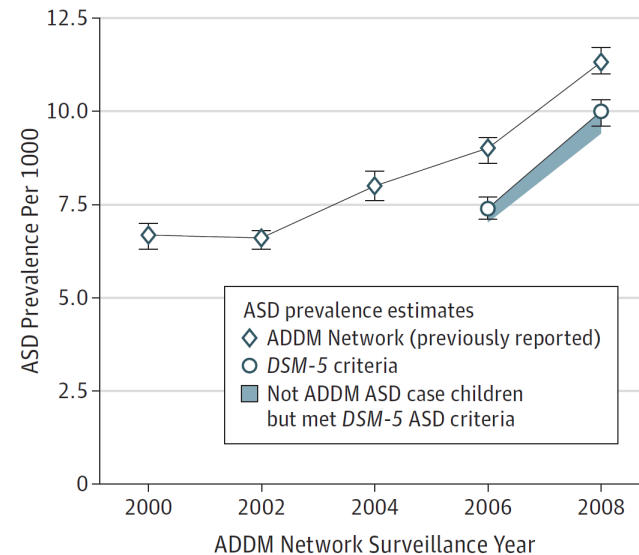
Figure 1. Children Who Met *DSM-5* Autism Spectrum Disorder (ASD) Criteria



The bar graph shows the proportion of children who met *DSM-5* ASD criteria among Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network ASD case children (N = 6577). Data are stratified by the number of *DSM-IV-TR* ASD criteria for surveillance years 2006 and 2008. Percentages denote those who met *DSM-5* criteria among children with a given number of *DSM-IV-TR* criteria.

Maenner MJ, JAMA Psychiatry 2014, "Potential impact of *DSM-5* criteria on Autism Spectrum Disorder prevalence estimates"

Figure 2. Comparison of Prevalence Estimates

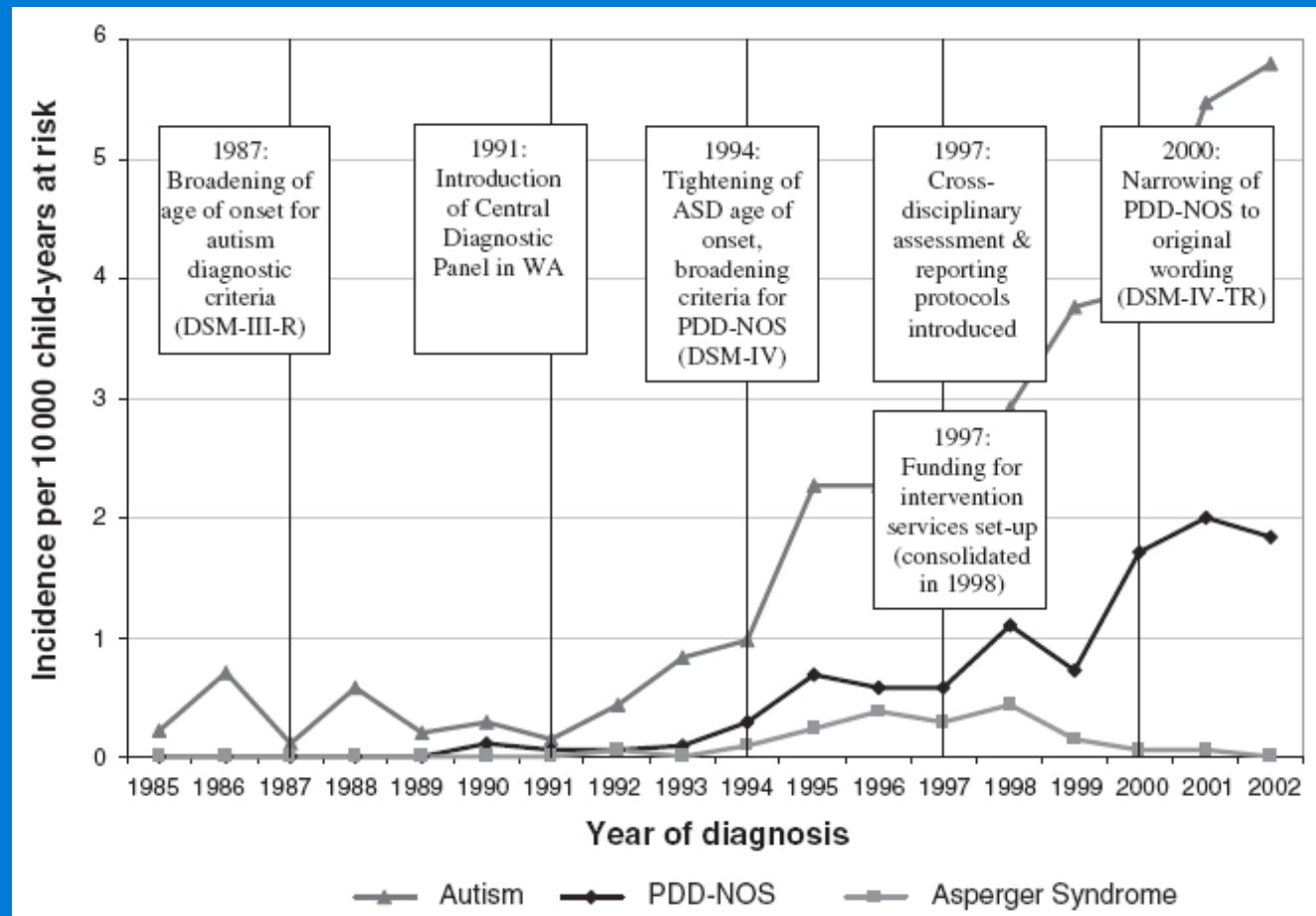


The graph shows a comparison of previously reported Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network autism spectrum disorder (ASD) prevalence estimates (2000-2008 surveillance years) to prevalence using *DSM-5* ASD criteria (2006-2008 surveillance years). The population size (or geographic area) for some ADDM Network sites varied from year to year. The data collection methods for the 2002 and 2004 surveillance years are not compatible with the application of *DSM-5* criteria. The line with diamonds indicates previously reported ADDM Network ASD prevalence estimates based on *DSM-IV-TR* criteria. The line with circles shows the prevalence of children meeting *DSM-5* ASD criteria. The shaded area shows the prevalence of children who are not currently meeting ADDM Network ASD case status but may meet ASD case status using *DSM-5* criteria. The error bars indicate 95% CIs.

Cambiamento nosografico – Politiche sociali

- Trend di prevalenza risente dei cambiamenti legislativi in materia di disabilità
- I cambiamenti nosografici riflettono ma a loro volta sostengono cambiamenti culturali

Nassar N et al,
International
Journal of
Epidemiology
2009, "Autism
spectrum
disorders in young
children: effect of
changes in
diagnostic
practices"
Western Australia



Switch delle diagnosi – LD

- 1993-1994: inserimento dell'Autismo come categoria specifica nel registro delle disabilità della Special Education

Variazione nella prevalenza 1994 – 2003

AD: OR = 1.21 (1.19-1.22)

LD: OR = 0.98 (0.97-0.98)

MR: OR = 0.97 (0.96-0.97)

Shattuck P, Pediatrics 2006, "The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of Autism in US Special Education"

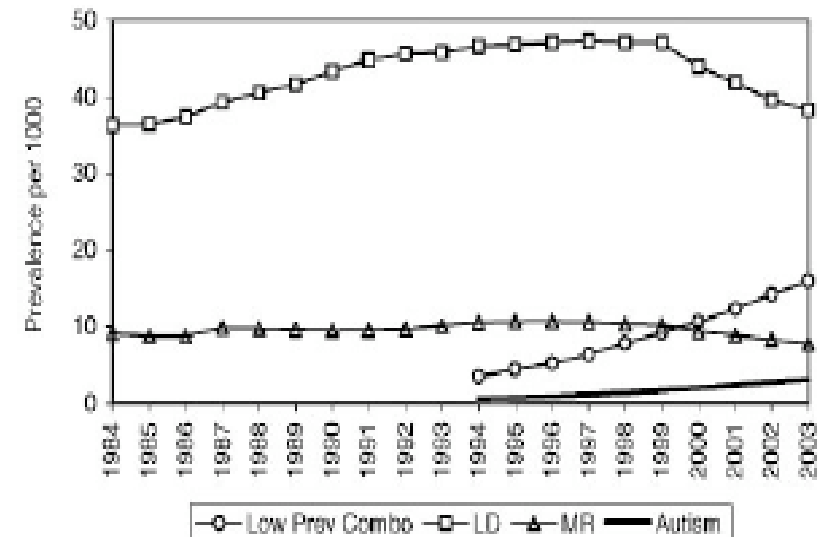


FIGURE 2

Prevalence of selected reporting categories in US special education among children aged 6 to 11: 1984–2003. Low Prev Combo indicates the combined prevalence of the autism, OHI, T&I, and DD categories as used in the analyses reported in Table 4.

Switch delle diagnosi – LD

- 38 soggetti adulti (15-31aa, 31M e 7F), con diagnosi pregressa di LD, rivalutati con ADI-R e ADOS

ADI-R e ADOS	SLI	PLI	Totale
Non affetti	12 (67%)	1 (5%)	13 (34%)
Dubbi	4 (22%)	8 (40%)	12 (32%)
AD e/o ASD	2 (11%)	11 (55%)	13 (34%)
Totale	18	20	38

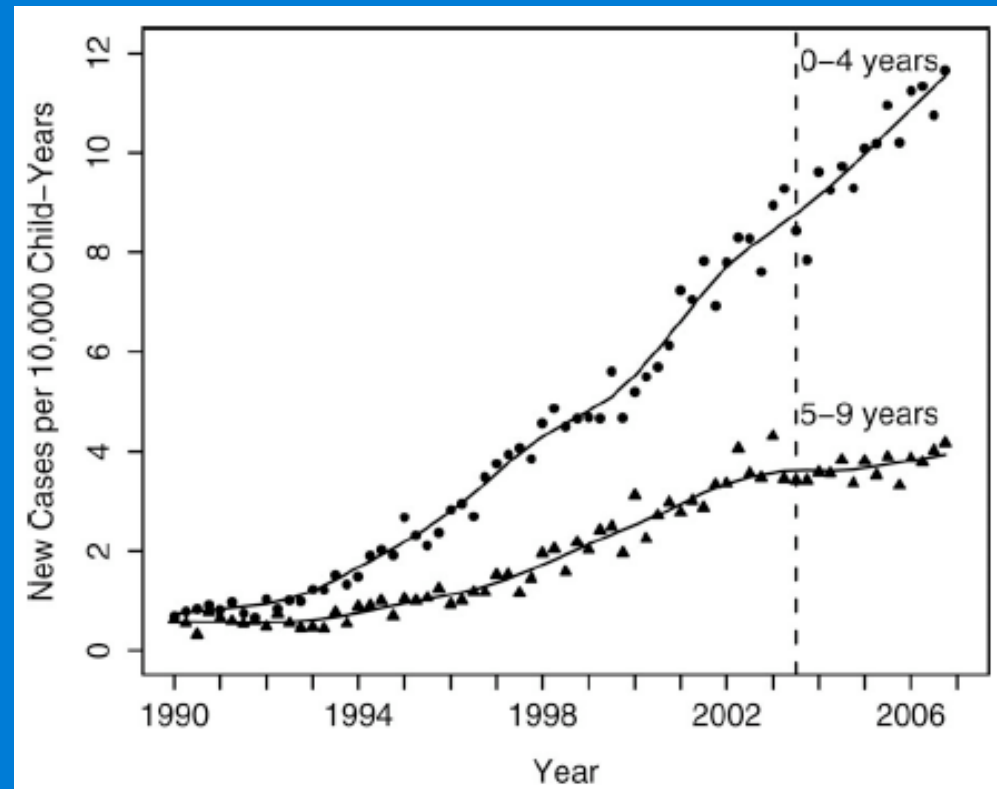
SLI = specific language impairment; PLI = pragmatic language impairment

Bishop DVM et al, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008, "Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder"

Età alla diagnosi

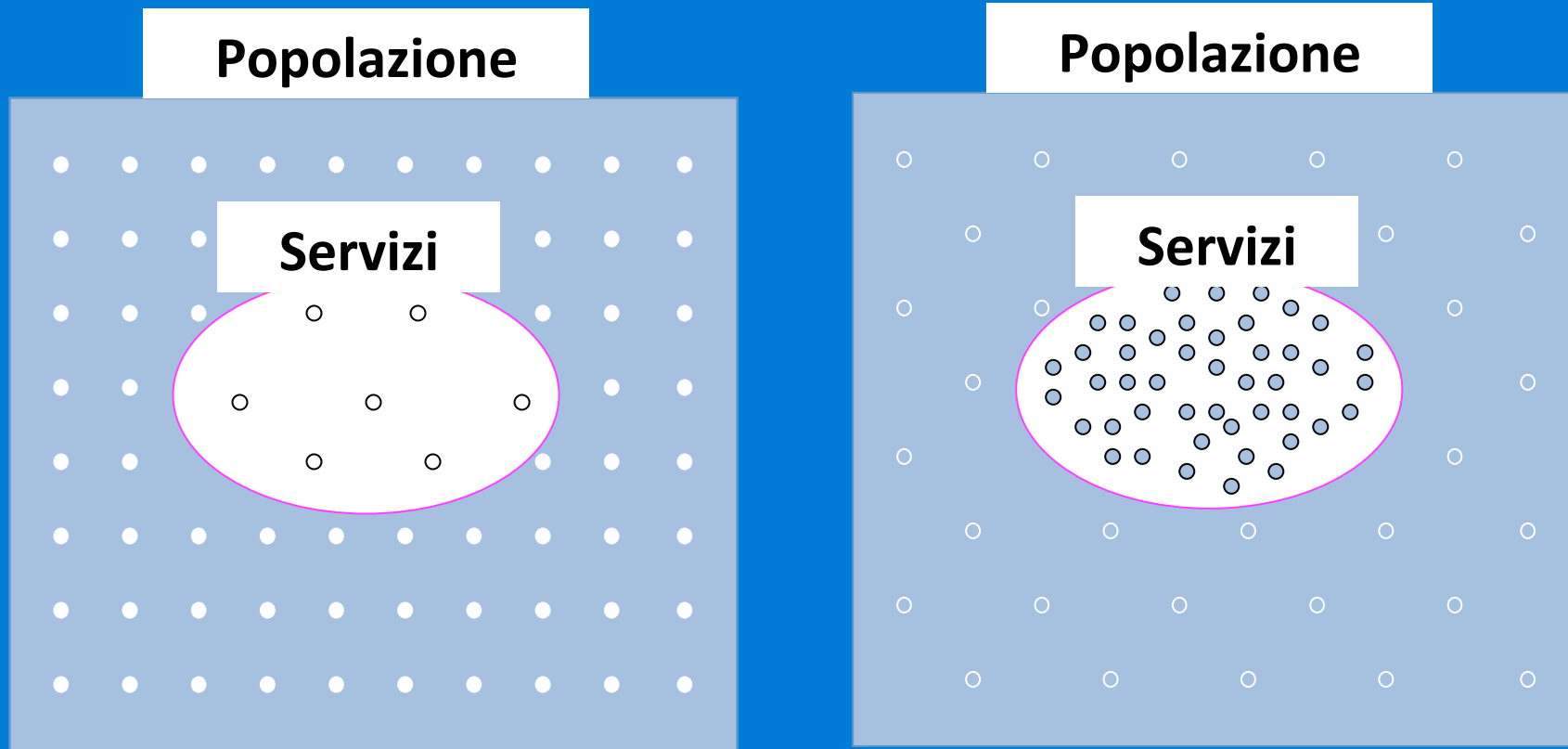
Incidenza per anno di calendario 1990-2007 per bambini di 0-4 aa e 5-9 aa di età (Database del Department Developmental Services, DDS)

- L'incidenza è aumentata con gli anni, in modo più marcato nei bambini di 0-4 aa (in particolare in quelli di 3 anni)
- L'aumento di incidenza nei bambini di 5-9 aa si è pressoché fermato dal 2003-4



Hertz-Picciotto & Delwiche, Epidemiology 2009

Accesso ai servizi



Basso accesso
ai servizi

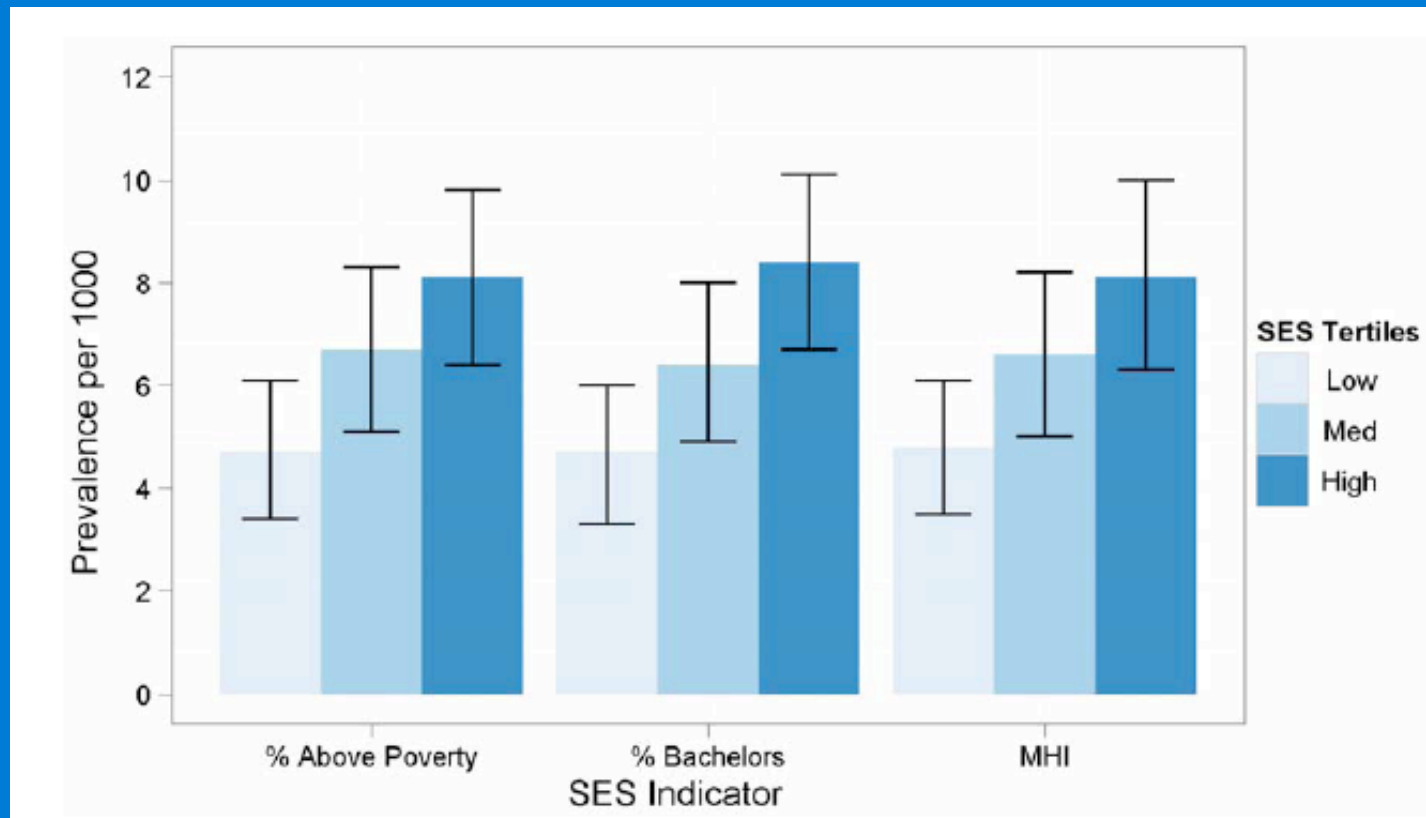
Stessa
Prevalenza

Alto accesso
ai servizi

Fattori socioeconomici

Alcuni studi sostengono che la probabilità di ricevere diagnosi di ASD aumenti all'aumentare dello stato socioeconomico

(Durkin et al, PlosOne 2010)



MHI, median household income (reddito mediano familiare)

Fattori socioeconomici

Vengono diagnosticati:

- più casi lievi che severi nei contesti agiati
- più casi severi che lievi nei contesti disagiati

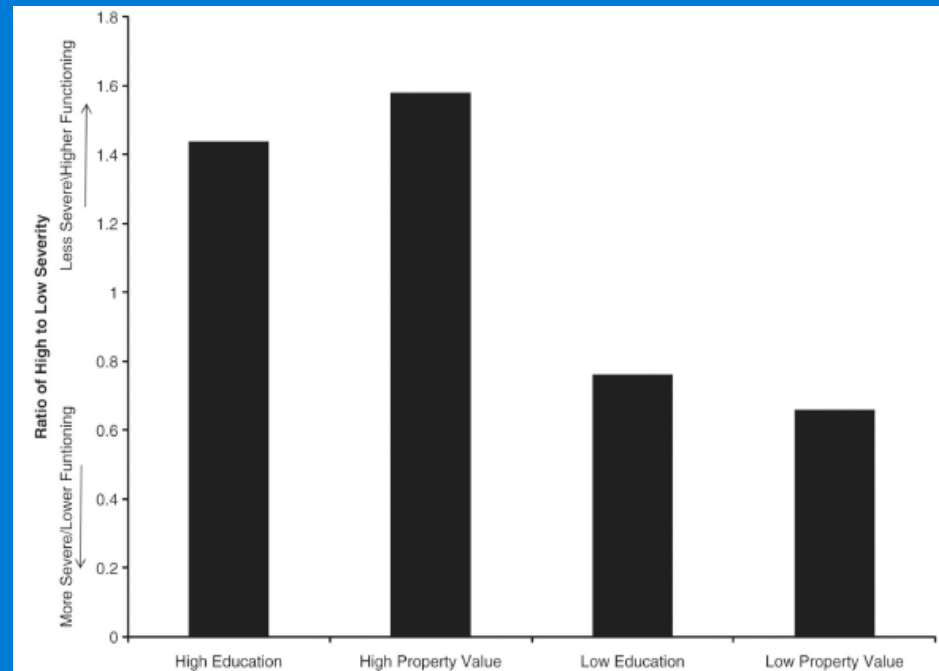
(King and Bearman, Am Sociol Rev 2011)

Attenzione: Un recente studio su un coorte svedese evidenzia che:

- basso SES → maggiore rischio per ASD

“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”

(Rai et al, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012)



- Differenze nel rischio di essere ASD, per bambini di coorti di anno di nascita o di aree geografiche diverse, legate a differenze:

- nella frequenza
- nell'effetto

di specifici fattori di rischio per l'autismo

Fattori di rischio per l'autismo: Genetici

- Ereditari

Tasso di concordanza tra gemelli

Rosemberg et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2009: 277 twin pairs

- Spettro autistico (ASD): 88% MZ vs 31% DZ

Liu et al, Demography 2010: 315 twin pairs

- Spettro autistico: 47.5% (MZ + DZ)

Hallmayer et al, Archives of General Psychiatry 2011: 192 twin pairs

- Autismo (AD): 58% MZ vs 21% DZ
- Spettro autistico (ASD): circa 60% MZ vs 35% DZ

Ricorrenza tra fratelli:

dagli anni '80 ad oggi vi è una variazione considerevole della stima riportata che va dal 3%-18% (Constantino et al, 2010: 1235 siblings; Ozonoff et al, 2011: 664 siblings)

Concordanza DZ > NT siblings



Importanza dei fattori ambientali prenatali

- Variazioni genetiche *de novo* (sia casi sporadici che familiari)

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

Rischio ASD

- | | | | |
|---|---|---|---|
| • Età dei genitori
(e dei nonni) | ↑ | ↑ | (King et al, 2009; Grether et al, 2010; Shelton et al, 2010; Hultman et al, 2011; Frans et al, 2013) |
| • Peso alla nascita | ↓ | ↑ | (Eaton 2001) |
| • SGA | ↑ | ↑ | (Hultman et al, 2004; Larsson et al, 2005) |
| • Apgar score | ↓ | ↑ | (Eaton et al, 2001) |
| • Distress fetale al parto | ↑ | ↑ | (Glasson et al, 2004) |
| • Infezioni perinatali
(neuroinfiammazione?) | ↑ | ↑ | (Varga et al, 2005; Atladóttir et al, 2010; Goines et al, 2011) |
| • Distanza tra le nascite
(< 1 anno) | ↓ | ↑ | (Cheslack-Postava et al, 2011) |
| • Sostanze neurotossiche
(vaccini, mercurio, inquinamento dell'aria, pesticidi, metalli, sostanze chimiche) | ↑ | ↑ | (Taylor et al, 2014; Yoshimasu et al, 2014; Hooker et al, 2014; Volk et al, 2013; Shelton et al, 2012, 2014; Grandjean and Landrigan, 2014) |

Età dei genitori

- Un aumento di 10 anni di età della madre risulta associato a un aumento del 38% del rischio di autismo (OR = 1.38, 95% CI: 1.32 to 1.44)
- Un aumento di 10 anni di età del padre risulta associato a un aumento del 22% del rischio di autismo (OR = 1.22, 95% confidence interval: 1.18, 1.26)

Grether et al, American Journal of Epidemiology 2009

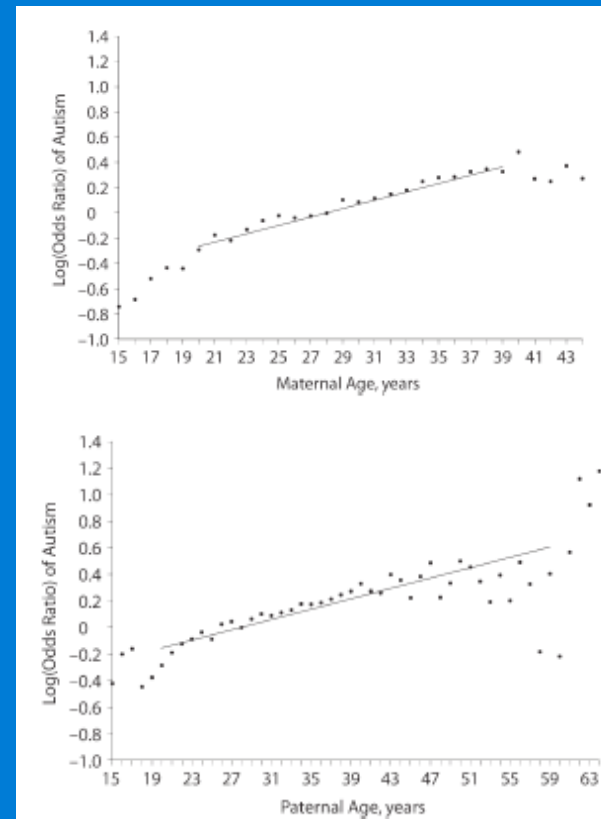
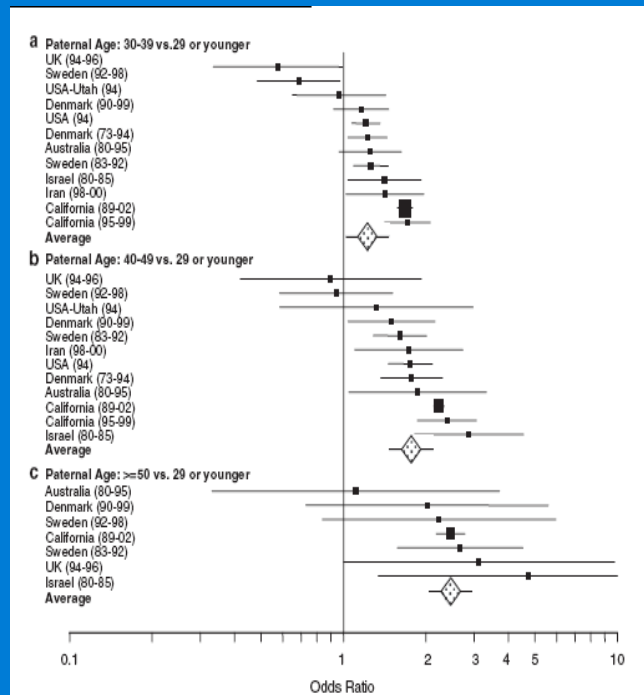


Figure 2. Paternal age and risk of autism, California resident births, 1989–2002. Children with autism are clients of the California Depart-

Una meta-analisi su studi effettuati in vari paesi dimostra l'associazione dell'età paterna con il rischio di autismo

Hultman et al, Molecular Psychiatry 2011

Età dei genitori e dei nonni

Frans et al, JAMA Psychiatry 2013

Il rischio di ASD aumenta all'aumentare dell'età che i nonni, materno e/o paterno, avevano al momento della nascita della madre o del padre del bambino

Results from logistic regression analyses on grandpaternal ages and autism risk

	No of controls (%) Model 1-3	No of cases (%) Model 1-3	OR	CI	OR	CI	OR	CI	OR	CI
			Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
Maternal grandfather age, years										
<20	675 (2.18)	122 (2.06)	0.96	0.79-1.18	0.91	0.74-1.12	0.91	0.73-1.12	0.90	0.73-1.11
20-24	6721 (21.73)	1253 (21.11)	1.00		1.00		1.00			
25-29	9801 (31.69)	1787 (30.10)	0.98	0.91-1.06	1.07	0.98-1.17	1.07	0.98-1.17	1.08	0.99-1.18
30-34	7082 (22.90)	1334 (22.47)	1.01	0.93-1.10	1.18	1.06-1.31	1.18	1.06-1.31	1.19	1.07-1.32
35-39	3868 (12.51)	808 (13.61)	1.10	1.00-1.22	1.33	1.17-1.50	1.32	1.16-1.50	1.31	1.15-1.49
40-44	1843 (5.96)	393 (6.62)	1.12	0.99-1.27	1.32	1.13-1.55	1.31	1.11-1.53	1.32	1.12-1.54
45-49	666 (2.15)	154 (2.59)	1.22	1.01-1.46	1.39	1.12-1.73	1.37	1.10-1.71	1.34	1.07-1.67
≥ 50	267 (0.86)	85 (1.43)	1.67	1.30-2.15	1.90	1.44-2.51	1.87	1.42-2.48	1.79	1.35-2.37
Paternal grandfather age, years										
<20	702 (2.27)	123 (2.07)	0.96	0.79-1.18	0.88	0.72-1.09	0.88	0.72-1.09	0.91	0.73-1.12
20-24	6293 (20.35)	1139 (19.19)	1.00		1.00		1.00			
25-29	9694 (31.35)	1793 (30.21)	1.02	0.94-1.11	1.09	1.00-1.19	1.09	0.99-1.19	1.10	1.00-1.20
30-34	7046 (22.79)	1387 (23.37)	1.08	0.99-1.17	1.18	1.06-1.31	1.17	1.05-1.30	1.17	1.05-1.30
35-39	4277 (13.83)	831 (14.00)	1.05	0.95-1.16	1.17	1.04-1.33	1.17	1.03-1.32	1.15	1.02-1.31
40-44	1971 (6.37)	405 (6.82)	1.11	0.98-1.26	1.26	1.08-1.47	1.24	1.06-1.46	1.23	1.05-1.44
45-49	672 (2.17)	180 (3.03)	1.45	1.22-1.74	1.64	1.34-2.02	1.62	1.32-1.99	1.60	1.30-1.97
≥ 50	268 (0.87)	78 (1.31)	1.56	1.20-2.02	1.76	1.32-2.35	1.72	1.29-2.30	1.67	1.25-2.24

OR:Odds ratios

CI: 95% Confidence Intervals

Model 1: Adj for birth year, sex

Model 2: Adj for birth year, sex, age of spouse

Model 3: Adj for birth year, sex, age of spouse, family history

Model 4: Adj for birth year, sex, family history, highest education, county

Model 1-3: controls=30923 cases=5936

Model 4: controls=30904 cases=5933

Età dei genitori e dei nonni

Results from logistic regression analyses on parental ages and autism risk (sample with grandparental ages)

	No of controls (%) Model 1-3	No of cases (%) Model 1-3	OR	CI	OR	CI	OR	CI	OR	CI
			Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
Paternal age, years										
<20	244 (0.79)	49 (0.83)	1.11	0.81-1.53	0.98	0.70-1.37	0.97	0.69-1.36	1.00	0.71-1.40
20-24	3452 (11.16)	650 (10.95)	1.00		1.00		1.00			
25-29	9685 (31.32)	1716 (28.91)	0.96	0.87-1.06	1.04	0.94-1.16	1.05	0.94-1.17	1.06	0.95-1.19
30-34	9989 (32.30)	1836 (30.93)	1.02	0.92-1.12	1.14	1.02-1.29	1.15	1.02-1.30	1.18	1.04-1.33
35-39	5236 (16.93)	1051 (17.71)	1.13	1.01-1.26	1.22	1.07-1.40	1.23	1.08-1.41	1.24	1.08-1.42
40-44	1711 (5.53)	429 (7.23)	1.41	1.23-1.62	1.47	1.24-1.73	1.47	1.24-1.73	1.45	1.23-1.71
45-49	460 (1.49)	149 (2.51)	1.82	1.49-2.24	1.87	1.49-2.34	1.85	1.47-2.31	1.83	1.46-2.30
≥ 50	146 (0.47)	56 (0.94)	2.23	1.61-3.07	2.25	1.61-3.15	2.23	1.59-3.12	2.26	1.61-3.18
Maternal age, years										
<20	826 (2.67)	191 (3.22)	1.19	1.01-1.42	1.23	1.02-1.48	1.22	1.02-1.47	1.15	0.96-1.39
20-24	6255 (20.23)	1216 (20.49)	1.00		1.00		1.00			
25-29	11256 (36.40)	2009 (33.84)	0.93	0.86-1.01	0.89	0.81-0.97	0.89	0.82-0.97	0.93	0.85-1.01
30-34	8726 (28.22)	1586 (26.72)	0.98	0.90-1.06	0.86	0.78-0.95	0.87	0.78-0.96	0.92	0.83-1.02
35-39	3305 (10.69)	772 (13.01)	1.27	1.15-1.41	1.02	0.90-1.16	1.02	0.90-1.16	1.11	0.97-1.26
≥ 40	555 (1.79)	162 (2.73)	1.59	1.32-1.92	1.13	0.92-1.40	1.13	0.92-1.40	1.26	1.02-1.56

OR:Odds ratios

CI: 95% Confidence Intervals

Model 1: Adj for birth year, sex

Model 2: Adj for birth year, sex, age of spouse

Model 3: Adj for birth year, sex, age of spouse, family history

Model 4: Adj for birth year, sex, family history, highest education, county

Model 1-3: controls=30923 cases=5936

Model 4: controls=30904 cases=5933

Frans et al, JAMA Psychiatry 2013

Il rischio di ASD aumenta all'aumentare dell'età del padre (≥ 30 aa)

Il rischio sembra essere più alto anche quando la madre è molto giovane (< 20 aa) o di età più avanzata (≥ 35-40 aa)

Stile di vita materno ed esposizione chimica

Lyall K et al 2014 Int J Epidemiology 443-464

Rassegna su studi a partire dal 2003, selezionati per: presenza di un campione di controllo; dimensione del campione > 50; focus sui fattori caratterizzanti lo stile di vita materno (e modificabili) e/o fattori di esposizione ambientale come sostanze chimiche; misurazione dei fattori sotto esame nel periodo precedente il concepimento/periodo prenatale.

Fattori di rischio	
Fattori materni	Fattori chimici ambientali
Acido folico e vitamine ▼ soprattutto in fase preconcezionale	Inquinamento atmosferico ▲ soprattutto in gravidanza e nel primo anno di vita
Consumo alimentare di pesce	Pesticidi persistenti e non persistenti: ▲ soprattutto per gli organofosfati e soprattutto durante la gravidanza
Omega-3, Vitamina D	Altre sostanze chimiche: ftalati
Fumo	
Alcol	

Periodi critici di suscettibilità















Trimester	First									Second			Third		
Gestational Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20	22	28	38	
															
Brain pathology															
Neurogenesis ^{145,151,152}	Weeks 1-20														
Neuronal migration ^{145,153}	Weeks 1-16														
Neuronal maturation ^{145,154}	Weeks 1-24														
Exposure															
Freeway proximity ⁹²													3 rd trimester		
Traffic-related Air Pollution ⁹³	1 st , 2 nd , and 3 rd trimesters														
Pesticides ^{109,110}	Days 26-81														
Prenatal vitamins ¹⁵⁵	1 st month and 3 months before														
Folic acid ^{27,29}	1 st Month ^a														
Rubella infection ^{144,156}	Weeks 1-8														
Fever ^{142,157}	1 st and 2 nd trimesters														
Thalidomide ¹⁵⁸				Days 20-24											
Valproic Acid ^{8,159}				Day 22-28											
SSRI ^{84,160}	1 st trimester ^b														
Prenatal stressors ¹⁶¹													Weeks 25-28		

Figure 1. Critical periods of susceptibility indicated from studies of autism spectrum disorders. Neuropathology (autopsy and imaging) studies of brains of individuals with autism spectrum disorders found evidence of dysregulated neurogenesis, neuronal migration and neuronal maturation compared with brains of typically developed individuals, processes that generally occur in the first half of pregnancy. Figure shows windows of critical periods indicated by evidence from epidemiological studies of environmental factors demonstrating an association with autism spectrum disorders. Not all exposures shown in the figure are covered in this review, but they are included as exemplary of critical time windows. Time periods of higher risk within pregnancy have variable results, but tend to congregate in the first half of pregnancy. Days = fetal days after conception. For exposures with more than one study, dark blue indicates overlapping period and light blue indicates timing suggested by one but not all studies. Images adapted from those in *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6th edition (1998). This material is reproduced with permission of John Wiley and Sons. ^aThe study by Suren *et al.*²⁹ indicated that up to 6 weeks prior to (and 6 weeks after) conception (4 weeks before LMP to 8 weeks after) was important. ^bThe study by Rai *et al.*¹⁶⁰ collected information on use since becoming pregnant at the first antenatal visit which usually takes place before the end of the first trimester (median 10 weeks of gestation).

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

SOSTANZE CHIMICHE

Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):330-8. Epub 2014 Feb 17.

Le disabilità del neurosviluppo (autismo, ADHD, dislessia e altri disturbi dell'apprendimento) colpiscono milioni di bambini nel mondo, e alcune diagnosi sembrano in aumento.

I prodotti chimici industriali che colpiscono il cervello in sviluppo sono tra le cause note dell'aumento di prevalenza.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

SOSTANZE CHIMICHE

Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):330-8. Epub 2014 Feb 17.

Sostanze chimiche e pesticidi mai testati per neurotossicità:
molte migliaia

Sostanze chimiche neurotossiche:

per le specie animali: ~1000

per l'uomo adulto: 202 (2006) 214 (2013)

per il neurosviluppo: 5 (2006) 11 (2013)

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

SOSTANZE CHIMICHE

Grandjean and Landrigan, 2014

Tra i prodotti finora documentati come tossici per il neurosviluppo vi sono:

- piombo
- metilmercurio
- PCB
- arsenico
- toluene

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

SOSTANZE CHIMICHE

Grandjean and Landrigan, 2014

... a cui più di recente si sono aggiunti:

- manganese
- fluoride
- chlorpyrifos
- diclorodifeniltricloroetano
- tetracloroetilene
- eteri difenilpolibrominati

In particolare, inquinamento dell'aria da traffico automobilistico e ftalati sono stati associati a un aumento di rischio per ASD

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

SOSTANZE CHIMICHE

Grandjean and Landrigan, 2014

Si ritiene che molte altre sostanze non ancora individuate possano avere effetto neurotossico.

Per controllare la pandemia della neurotossicità dello sviluppo, si propone una strategia di prevenzione globale:

le sostanze chimiche non possono e non debbono essere ritenute sicure per la salute fino a che la loro presunta sicurezza non venga dimostrata.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

INQUINAMENTO DELL'ARIA: Studio CHARGE

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. **Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism.** JAMA Psychiatry, 2013

Studio caso-controllo, con 279 casi e 245 controlli

Sostanza	Periodo	Rischio
TRP	Gravidanza	OR = 1.98, 95%CI = 1.20 to 3.31
	1° anno	OR = 3.10, 95%CI = 1.76 to 5.57
NO2 regionale	Gravidanza	OR = 1.81/2SD, 95%CI = 1.23 to 2.65
	1° anno	OR = 2.06/2SD, 95%CI = 1.37 to 3.09
PM2.5	Gravidanza	OR = 2.08/2SD, 95%CI = 1.93 to 2.25
	1° anno	OR = 2.12/2SD, 95%CI = 1.45 to 3.10
PM10	Gravidanza	OR = 2.17/2SD, 95%CI = 1.49 to 3.16
	1° anno	OR = 2.14/2SD, 95%CI = 1.46 to 3.12

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

INQUINAMENTO DELL'ARIA: Studio CHARGE

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. **Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism.** JAMA Psychiatry, 2013

L'esposizione a TRP, NO₂, PM_{2.5}, and PM₁₀ durante la gravidanza e il primo anno di vita è risultata associata all'autismo, ma occorrono ulteriori studi epidemiologici e tossicologici sui possibili pathways biologici per determinare se tale associazione sia causale.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

PESTICIDI: Studio CHARGE

Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. **Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study.** Environ Health Perspect; 23 June 2014

Circa un terzo delle madri vivevano, durante la gravidanza, entro 1.5 km da un luogo dove erano stati utilizzati pesticidi agricoli

Sostanza	Periodo	Rischio
Organofosfati	I, II, III trimestre	ASD: +60%
	III trimestre	OR=2.0, 95%CI 1.1 - 3.6
Chlorpyrifos	II trimestre	ASD: OR=3.3, 95%CI 1.5 - 7.4
Piretroidi	Pre, III trimestre	ASD, DD: OR=1.7 - 2.3
Carbammati	Non identificato	DD: rischio ↑

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

PESTICIDI: Studio CHARGE

Shelton et al, 2014

- Uso di organofosfati: 1960-1990 ↑ , 2005- ↓ (Chlorpyrifos → Piretroidi; Williams et al, 2008)

MA:

- Ciflutrin ≥ Chlorpyrifos per (studio condotto *in vitro*, Mense et al. 2006):
 - effetto tossico su crescita, sopravvivenza e funzione degli astrociti umani fetali primari;
 - azione infiammatoria degli astrociti che può causare neurotossicità.
- Fipronil ≥ Chlorpyrifos per (studio condotto *in vitro*, Lassiter et al. 2009):
 - stress ossidativo;
 - riduzione della conta delle cellule per il PC12 non differenziato;
 - blocco dello sviluppo delle cellule a livelli inferiori;
 - danno per lo sviluppo delle cellule neuronali.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali PESTICIDI: Studio CHARGE

Shelton et al, 2014

PERTANTO:

si ritiene opportuno avvisare le donne di evitare il contatto diretto con i pesticidi durante la gravidanza, ad esempio attraverso l'uso di una dieta 'biologica' (*organic*)

VOLUME 114 | NUMBER 2 | February 2006 • Environmental Health Perspectives

Organic Diets Significantly Lower Children's Dietary Exposure to Organophosphorus Pesticides

Chensheng Lu,¹ Kathryn Toepel,² Rene Irish,² Richard A. Fenske,² Dana B. Barr,³ and Roberto Bravo³

¹Department of Environmental and Occup

²Department of Environmental and Occup
Center for Environmental Health, Centers

Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet[☆]

Liza Oates^{a,*}, Marc Cohen^a, Lesley Braun^{b,1}, Adrian Schembri^c, Rilka Taskova^d

^a School of Health Sciences, Wellness Group, RMIT University; PO Box 71, Bundoora, Victoria 3083, Australia

^b Centre of Ethics in Medicine and Society, Department of Medicine, Monash University; Pharmacy Department, The Alfred Hospital, Melbourne, Australia

^c CogState Limited, Melbourne, Australia

^d AsureQuality Laboratories, Wellington, New Zealand

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

MERCURIO

Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. **A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood.** Neurotoxicology. Epub 2014 Jun 19

Meta-analisi (letteratura pubblicata entro Aprile) per due fonti di esposizione:

- (1) Esposizione clinica: thimerosal (etilmercurio) contenuto nei vaccini;
- (2) Esposizione ambientale (essenzialmente: dieta e inquinamento).

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

MERCURIO

Yoshimasu et al, 2014

- (1) Esposizione da Thimerosal: non vi è associazione significativa con un aumento di rischio di ASD o ADHD (ASD: OR globale = 0.99, 95% CI = 0.80 to 1.24; ADHD/ADD: OR globale = 0.91, 95% CI = 0.70 to 1.13).
- (2) Esposizione ambientale: associazione significativa (ASD: OR globale = 1.66, 95% CI = 1.14 to 2.17; ADHD: OR globale = 1.60, 95% CI = 1.10 to 2.33).

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

MERCURIO

Yoshimasu et al, 2014

“The summary ORs were similar after excluding studies not adjusted for confounders. Moderate adverse effects were observed only between environmental inorganic or organic mercury exposures and ASD/ADHD. However, these results should be interpreted with caution since the number of epidemiological studies on this issue was limited and still at an early stage. Further studies focused on subjects with genetic vulnerabilities of developmental disorders are warranted for better understanding of the effects of such environmental exposures.”

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

MERCURIO

Hooker B, Kern J, Geier D, Haley B, Sykes L, King P, Geier M. Methodological Issues and Evidence of Malfeasance in Research Purporting to Show Thimerosal in Vaccines Is Safe. Biomed Res Int, Epub 2014 Jun 4.

Oltre 165 studi hanno dimostrato la pericolosità del Thimerosal (Hg), usato come preservante in molti vaccini destinati ai neonati e bambini. Di questi, 16 sono stati condotti per valutare specificamente l'associazione con morte, patologie gravi e disturbi del neurosviluppo, tra cui ASD.

In uno studio condotto da epidemiologi dei CDC, è stato individuato un aumento di rischio di autismo di 7.6 volte in seguito all'esposizione infantile a Thimerosal. Ciononostante, sulla base dei risultati di altri 6 specifici studi epidemiologici sponsorizzati dai CDC, i CDC sostengono che il Thimerosal è sicuro e non è associato ad ASD.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

MERCURIO

Hooker et al, 2014 (gruppo di Geier & Geier)

Le possibili ragioni che vengono addotte per spiegare l'incongruenza tra i risultati dei 6 studi rispetto agli altri comprendono:

- modifica dei criteri di inclusione negli studi ecologici;
- appaiamento troppo stringente fra casi e controlli;
- esclusione di risultati importanti dalla pubblicazione finale;
- conclusioni non generalizzabili al di fuori degli USA a causa di programmi di vaccinazione molto diversi per dosi e tempi di somministrazione.

NB: Gli studi che hanno trovato una associazione significativa tra Thimerosal e il ritardo di parola, di linguaggio, l'ADHD e l'autismo, sono stati condotti essenzialmente dai gruppi di Geier DA & Geier MR, e Gallagher C & Goodman M.

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

VACCINI

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

Meta-analisi di studi di coorte e studi caso-controllo per la valutazione dell'associazione tra vaccini e autismo (letteratura pubblicata entro Aprile 2014) :

- (1) Vaccini (in generale);
- (2) MMR;
- (3) Measles;
- (4) Thimerosal;
- (5) Mercurio (Hg).

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

VACCINI

Taylor et al, 2014

- Studi di coorte (n=5, 1256407 bambini)

Vaccini e ASD: OR = 0.98, 95% CI = 0.92 to 1.04

MMR e ASD: OR = 0.84, 95% CI = 0.70 to 1.01

Thimerosal e ASD: OR = 1.00, 95% CI = 0.77 to 1.31

Hg e ASD: OR = 1.00, 95% CI = 0.93 to 1.07

- Studi caso-controllo (n = 5, 9920 bambini)

Vaccini e ASD: OR = 0.85, 95% CI = 0.76 to 0.95

MMR e ASD: OR = 0.69, 95% CI = 0.53 to 0.90

Thimerosal e ASD: OR = 0.89, 95% CI = 0.78 to 1.00

Measles e ASD: OR = 1.00, 95% CI = 0.59 to 1.67

Fattori di rischio per l'autismo: Ambientali

VACCINI

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

Casi indice	Totali			SENZA fratello maggiore ASD			CON fratello maggiore ASD		
		ASD n	Prev %		ASD n	Prev %		ASD n	Prev %
2aa									
Totali	94985	79	0.08	93071	66	0.07	1914	13	0.68
Non vacc	15769	19	0.12	15249	13	0.09	520	6	1.15
1 dose	79216	60	0.08	77822	53	0.07	1394	7	0.50
5aa									
Totali	95727	743	0.78	93798	639	0.68	1929	104	5.39
Non vacc	8004	79	0.99	7735	56	0.72	269	23	8.55
1 dose	41359	390	0.94	40495	339	0.84	864	51	5.90
2 dosi	46364	274	0.59	45568	244	0.54	796	30	3.77

GRAZIE