

2. Febbraio

Una soluzione ai molteplici neuroenigmi della *sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie*

*Ma allora disse Alice
se il mondo non ha assolutamente alcun senso,
chi ci impedisce di inventarne uno.*

*Disse la regina
Qui devi correre più che puoi per restare nello stesso posto.
Se vuoi andare da qualche parte devi correre almeno il doppio.*

Lewis Carol

Da Alice's Adventures in Wonderland

Le persone con una forma della rara e alquanto misteriosa *sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie*, condizione in cui le persone che vedono o percepiscono parti del proprio corpo - così come quelle di altri e oggetti in proporzioni distorte, come se fossero anormalmente grandi, potrebbero un giorno avere migliori opzioni diagnostiche e terapeutiche da quando è stato mappato un circuito neuronale implementato nella condizione

Descritta per la prima volta nel 1955, la ***sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie (AIWS)*** è un disturbo percettivo caratterizzato da distorsioni della percezione visiva (metamorfopsie), dello schema corporeo e dell'esperienza del tempo. Il nome si riferisce al famoso libro per bambini di Lewis Carroll *Alice's Adventures in Wonderland* in cui Alice sente (tra le altre cose) il suo corpo diventare sempre più grande



Dopo 60 anni di relativa oscurità, ***l'AIWS*** ha iniziato a ricevere attenzione scientifica. Questo rinnovato interesse è in parte dovuto all'attuale possibilità di esplorare ***le reti cerebrali responsabili della mediazione dei sintomi con l'aiuto di tecniche di imaging funzionale.*** I sintomi dell'***AIWS*** hanno conseguenze sia diagnostiche che terapeutiche che differiscono sostanzialmente da quelle dei disturbi dello spettro della schizofrenia e di altre sindromi allucinatorie.

Il termine sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie fu introdotto nel 1955 dallo psichiatra britannico John Todd (1914-1987) per coprire un gruppo di sintomi "... *intimamente associati all'emigrania e all'epilessia, sebbene non limitati a questi disturbi*".

TODD J.

The syndrome of Alice in Wonderland.
Can Med Assoc J. 1955 Nov 1;73(9):701-4.

Come previsto da Todd, il gruppo comprendeva *derealizzazione, depersonalizzazione, iperschemia, iposchemia e dualità somatopsichica*, nonché cambiamenti illusori nella dimensione, distanza o posizione di oggetti stazionari nel campo visivo; sensazioni illusorie di levitazione; e alterazioni illusorie nel senso del trascorrere del tempo.

Per inciso, Todd sapeva bene di non essere stato il primo a descrivere quei sintomi individuali. Molti di essi erano apparsi in precedenza nella letteratura sull'isteria sulla neurologia generale e sui soldati con ferite occipitali dopo la prima e la seconda guerra mondiale. Del resto, nel 1933 e nel 1952, rispettivamente Coleman e Lippman, avevano fatto dei paragoni tra quei sintomi e le esperienze di Alice nel Paese delle Meraviglie, senza però trasformare il nome in un eponimo.

Lippman fu anche il primo a suggerire che i cambiamenti corporei sperimentati da Alice potrebbero essere ispirati dalle illusioni dello schema corporeo che Lewis Carroll aveva sperimentato lui stesso.

Lippman CW.

Certain hallucinations peculiar to migraine.
J Nerv Ment Dis. 1952 Oct;116(4):346-51.



Carroll (pseudonimo del matematico britannico Charles Lutwidge Dodgson, 1832–1898) soffriva di emicranie e i suoi diari indicano che i suoi attacchi erano talvolta preceduti da fenomeni uditivi.

Tuttavia, gli storici considerano l'**ipotesi di Lippman** inconcludente, poiché i diari non riescono a dimostrare che Dodgson abbia sperimentato alcun fenomeno uditivo prima di scrivere il suo libro. Un'ipotesi alternativa è che Dodgson fosse a conoscenza, o forse avesse sperimentato, il fungo allucinogeno **Amanita muscaria**. Qualunque sia stato l'esatto corso degli eventi, con *Alice nel Paese delle Meraviglie*, Dodgson ha creato un personaggio che piaceva tanto ai medici quanto al pubblico a cui era rivolto il libro. E Todd, adottando il nome, scelse un soprannome memorabile per un gruppo di sintomi fino ad allora descritti separatamente gli uni dagli altri.

Miscellanea della AIWS

Epidemiologia

Non sono disponibili dati epidemiologici *sull'AIWS* nella popolazione in generale. Sebbene si presuma generalmente che la sindrome sia rara, studi clinici condotti su pazienti affetti da emicrania indicano che il tasso di prevalenza in questo gruppo può aggirarsi attorno al **15%**.

Fisiopatologia

Tuttavia, la maggior parte dei sintomi *dell'AIWS* sono attribuiti a popolazioni neuronali localizzate centralmente e persino a colonne cellulari che rispondono selettivamente a tipi specifici di input sensoriali (per la visione, in particolare le aree corticali V1-V5).

Eziologia

Le condizioni responsabili della mediazione dei sintomi dell'AIWS sono innumerevoli. presenta quelli finora descritti in letteratura, classificati in *8 gruppi principali*. Uno di questi gruppi è quello "indotto da sostanze", noto anche come **disturbo della percezione persistente da allucinogeni (HPPD)**, un costrutto nosologico presente nel DSM-5 e in altre classificazioni come categoria diagnostica separata che copre i sintomi percettivi che insorgono durante (o dopo la cessazione del) consumo di sostanze illecite. L'elenco delle condizioni associate *all'AIWS* è lungo e si prevede che diventerà ancora più lungo quando verranno pubblicati più casi e serie di casi.

Diagnosi e diagnosi differenziale

L'AIWS non figura nelle principali classificazioni come ICD-10 e DSM-5. Di conseguenza, nella pratica clinica la diagnosi di *AIWS* si regge e decade con un'adeguata anamnesi, un esame fisico approfondito (incluso un esame neurologico e spesso otologico e/o oftalmico) e una solida conoscenza dei numerosi e diversi sintomi caratteristici *dell'AIWS* e le loro possibili cause. I casi con sospetta origine centrale dovrebbero richiedere indagini ausiliarie tra cui esami del sangue, EEG e risonanza magnetica cerebrale, anche se le possibilità di trovare lesioni dimostrabili sono generalmente considerate basse.

La diagnosi differenziale *dell'AIWS* e dei suoi sintomi individuali è complessa, poiché coinvolge almeno 3 livelli di concettualizzazione. Innanzitutto occorre distinguere i sintomi da altri disturbi positivi della percezione come allucinazioni e illusioni, con i quali possono essere facilmente confusi. In secondo luogo, è necessario stabilirne la causa più probabile.

Trattamento e prognosi

La maggior parte dei casi clinici e non clinici *di AIWS* sono considerati benigni, nel senso che spesso si può ottenere la remissione completa dei sintomi, a volte spontaneamente e in altri casi dopo adeguato trattamento. Tuttavia, nei casi clinici con una condizione cronica di base (come l'emicrania e l'epilessia), i sintomi tendono a ripresentarsi in concomitanza con le fasi attive della malattia, e nei casi di encefalite la prognosi può anche variare. Di conseguenza, la necessità di trattare richiede un'attenta valutazione, un'adeguata conoscenza del decorso naturale delle varie condizioni sottostanti possibili e un'attenta spiegazione al paziente di cosa aspettarsi da quale terapia e in quali circostanze.

Limitazioni

Il numero di casi descritti *di AIWS* è piccolo, soprattutto considerando il fatto che la sindrome sembra essere seriamente sottodiagnosticata e che i sintomi individuali possono essere sistematicamente trascurati. Ciò può essere dovuto, almeno in parte, al fatto che le classificazioni

diagnostiche internazionali si sono finora astenute dall'includere la sindrome. La definizione operativa dell'AIWS e i suoi criteri diagnostici necessitano di ulteriore sviluppo.

Dal 1955 non sono state pubblicate più di 169 descrizioni di casi *di AIWS*. La letteratura indica che questa potrebbe essere solo la punta dell'iceberg, poiché molti sintomi individuali *di AIWS* vengono riscontrati (anche se occasionalmente e solo fugacemente) da una percentuale che arriva al **30%** degli adolescenti nella popolazione generale.

Complessivamente

Anche se in circa la metà dei casi clinici la rassicurazione sembra essere sufficiente, il sospetto di un'origine centrale dei sintomi dovrebbe indurre ad accertamenti ausiliari sotto forma di *esami del sangue, EEG e MRI cerebrale*.

Sebbene manchino prove concrete per giustificare queste indagini ausiliarie, le raccomando su basi cliniche a causa dello spettro di eziologie note e della prospettiva di un miglioramento dei risultati in un numero sostanziale di casi dopo un trattamento adeguato.

Il trattamento, se necessario, deve essere diretto alla sospetta causa sottostante. Per quanto riguarda la ricerca, sono necessarie dimensioni del campione di pazienti molto più ampie per consentire una potenza statistica sufficiente degli studi empirici *sull'AIWS* e sui suoi sintomi individuali. Inoltre, sono necessarie indagini epidemiologiche sulla popolazione in generale per stabilire dati attendibili sulla prevalenza.

Come strategia alternativa o adiuvante, si potrebbe prendere in considerazione la creazione di un database internazionale per i casi *di AIWS*, con particolare attenzione alle caratteristiche fenomenologiche, ai risultati diagnostici (incluso l'abuso di sostanze), al decorso naturale e ai risultati del trattamento. Affinché un tale database sia efficace, tutti i nuovi casi di *AIWS* dovrebbero essere sottoposti a una valutazione sistematica, compresa un'adeguata anamnesi, esami neurologici e altri esami fisici e indagini ausiliarie.

Nei casi cronici, le tecniche di imaging funzionale possono essere utili per stabilire specifici correlati neurobiologici dei sintomi individuali (anche se spesso ci sono vari ostacoli pratici da superare). L'*AIWS* necessita di un'adeguata rappresentanza nelle classificazioni diagnostiche internazionali come l'ICD (ad esempio sotto la voce "Malattie del sistema nervoso, disturbi episodici e parossistici" o "Altri disturbi del sistema nervoso") e il DSM (preferibilmente sotto una nuova rubrica chiamata "Disturbi percettivi", che nelle edizioni future potrebbe includere anche altri disturbi percettivi non psicotici come la *sindrome di Charles Bonnet*, la sindrome della testa che esplode e la cenestesipatia).

Ultimo ma non meno importante, la nostra comprensione della natura *dell'AIWS* potrebbe essere migliorata dalle analisi di rete delle relazioni reciproche dei sintomi individuali, nonché delle loro relazioni con le reti percettive sottostanti. Nel frattempo, però, è possibile portare avanti un attento iter diagnostico per aiutare questo gruppo di pazienti, parzialmente nascosto, ad ottenere una diagnosi corretta e, se possibile, un'adeguata rassicurazione e, se necessario, una terapia adeguata.

In sintesi

-L'AIWS è caratterizzata da distorsioni percettive piuttosto che da allucinazioni o illusioni e pertanto deve essere distinta dallo spettro della schizofrenia e da altri disturbi psicotici

-Quando i sintomi dell'AIWS sono transitori e non associati ad altre patologie, può essere sufficiente la rassicurazione che i sintomi stessi non siano dannosi

-Sulla base dell'ampio spettro di eziologie note e della prospettiva di risultati migliori, raccomando indagini ausiliarie per affrontare la ricomparsa dei sintomi che causano grave disagio o disfunzione, con o senza altra patologia

-Nei casi clinici, il trattamento deve essere diretto alle condizioni sottostanti

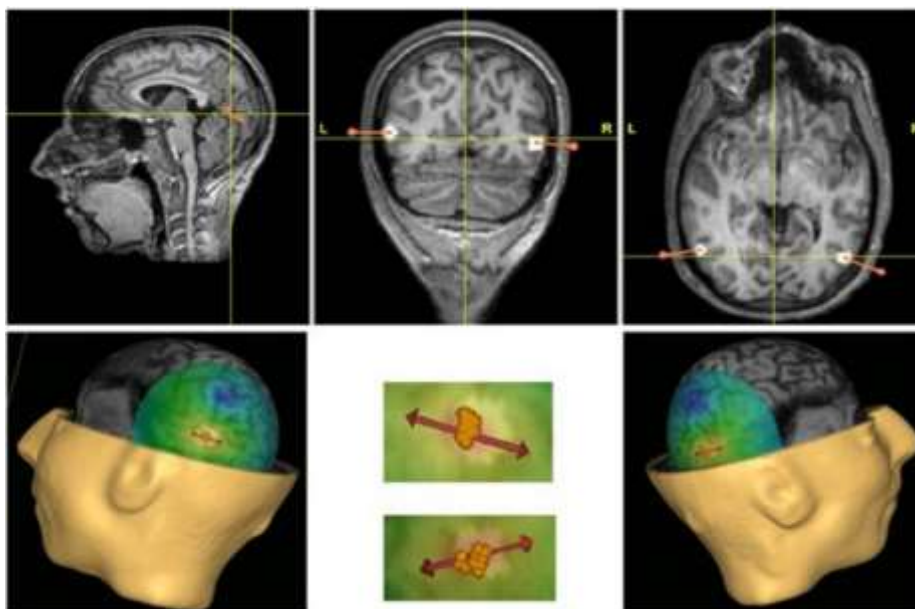
Il team del **Maximilian Friederich** del *Brigham and Women's Hospital di Boston*, Massachusetts, ha esaminato le scansioni di **37 casi** di sindrome di *Alice nel Paese delle Meraviglie*, causata da lesioni cerebrali, precedentemente descritte nello studio.



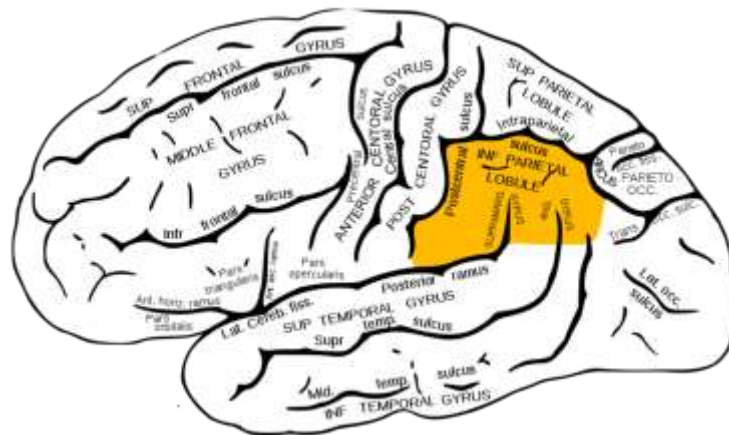
Utilizzando una tecnica **chiamata mappatura della rete di lesioni**, i ricercatori hanno confrontato queste scansioni cerebrali con quelle di **1000 persone** senza alcuna condizione neurologica nota. Il team ha scoperto che oltre **l'85%** delle lesioni che causano la sindrome erano collegate a due del cervello entrambi situati verso la parte posteriore del cervello:

EBA (Exstriate Body area)

parte del lobo occipitale, responsabile della percezione visiva si attiva quando qualcuno guarda un corpo o le sue parti come l'area corporea extrastriata destra



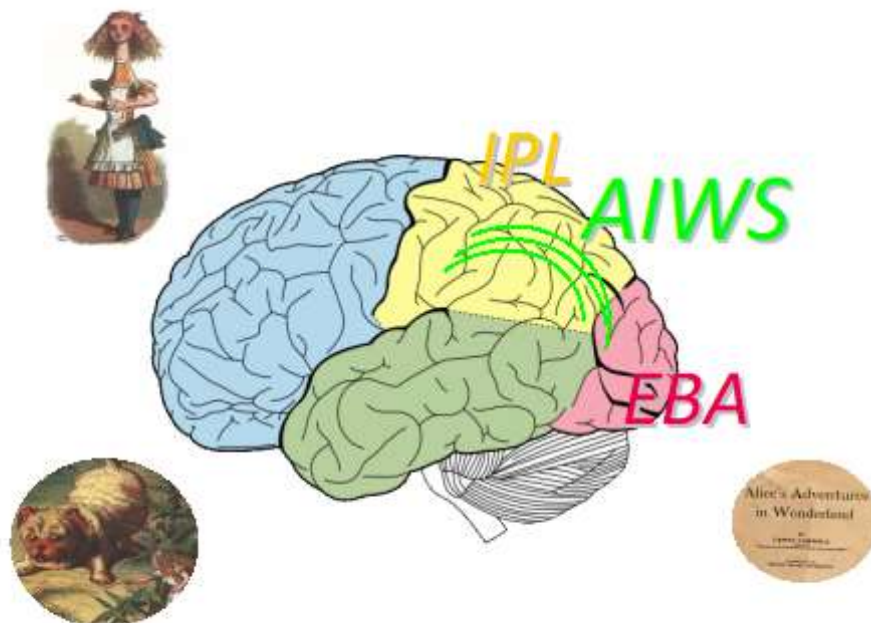
IPL o lobo parietale inferiore sinistro (IPL)
si attiva quando si misurano quantità, come le dimensioni.



entrambi situati verso la parte posteriore del cervello.

Successivamente, per verificare che fossero coinvolte solo le lesioni causate dalla sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie e non altre condizioni, il team ha analizzato le **scansioni MRI** di oltre 1000 persone con lesioni correlate ad altre 25 condizioni neurologiche.

Hanno scoperto che **un circuito** tra **l'EBA destro** e **l'IPL sinistro**



sembra essere esclusivo della *sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie.*



Joel Frank del *Duality Psychological Services* ritiene che la mappatura della rete delle lesioni AIWS effettuata inaugura un percorso promettente verso il perfezionamento della diagnostica e dei trattamenti per la sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie", Identificando le regioni correlate nel cervello, è possibile sviluppare strumenti diagnostici più precisi".

La sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie non prevede test diagnostici fissi, con le diagnosi che di solito coinvolgono le persone a cui vengono poste domande sui loro sintomi e i medici che escludono altre condizioni. Anche se lo studio è piccolo i risultati sarebbero stati più accurati se le scansioni fossero state presentate come tridimensionali per consentire una mappatura più precisa del circuito cerebrale.

Viatico

È una marmellata ottima, disse la regina.

Tanto oggi non ne voglio.

Anche se tu ne avessi voluta, non avresti potuto averne, ribatté la regina. La regola è marmellata domani e marmellata ieri, ma non marmellata oggi.

Ma prima o poi ci potrà essere marmellata oggi!, obiettò Alice.

No. replicò la Regina. La marmellata c'è negli altri giorni; e oggi non è un altro giorno, come dovresti sapere.

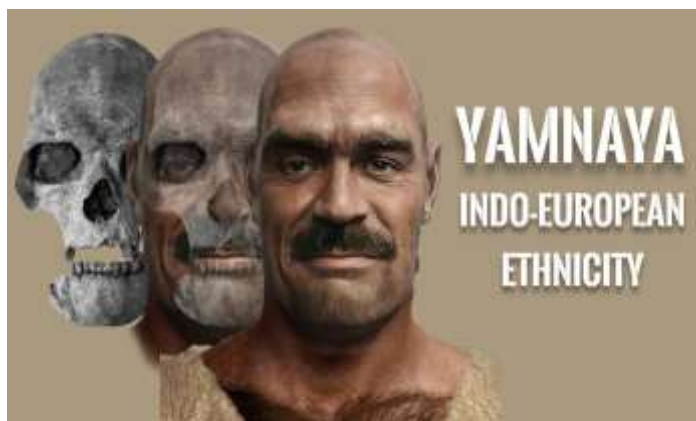
Non vi capisco, disse Alice. È spaventosamente confuso.



Intricuing ideas del mese di Gennaio

Questa settimana ho letto sulle sorprendenti origini evolutive della **sclerosi multipla** che fanno luce su come l'autoimmunità possa derivare da *compromessi evolutivi* necessari per mantenere il sistema immunitario come un meccanismo di difesa costantemente in allerta, ma non troppo vigile.

Si è scoperto che alcuni dei geni che predispongono le persone alla SM sono sorti in una popolazione di pastori nomadi chiamata **Yamnaya**, che viveva in alcune parti di quelle che oggi identifichiamo con Ucraina, Romania e Bulgaria.



Circa 5000 anni fa, gli **Yamnaya** si diffusero verso ovest attraverso l'Europa, spostando o incrociando le popolazioni che già vivevano lì. I geni della sclerosi multipla divennero più comuni negli **Yamnaya** e nei loro discendenti, probabilmente perché aiutavano le persone a combattere alcuni batteri e virus comuni nel bestiame a cui le persone venivano recentemente esposte.

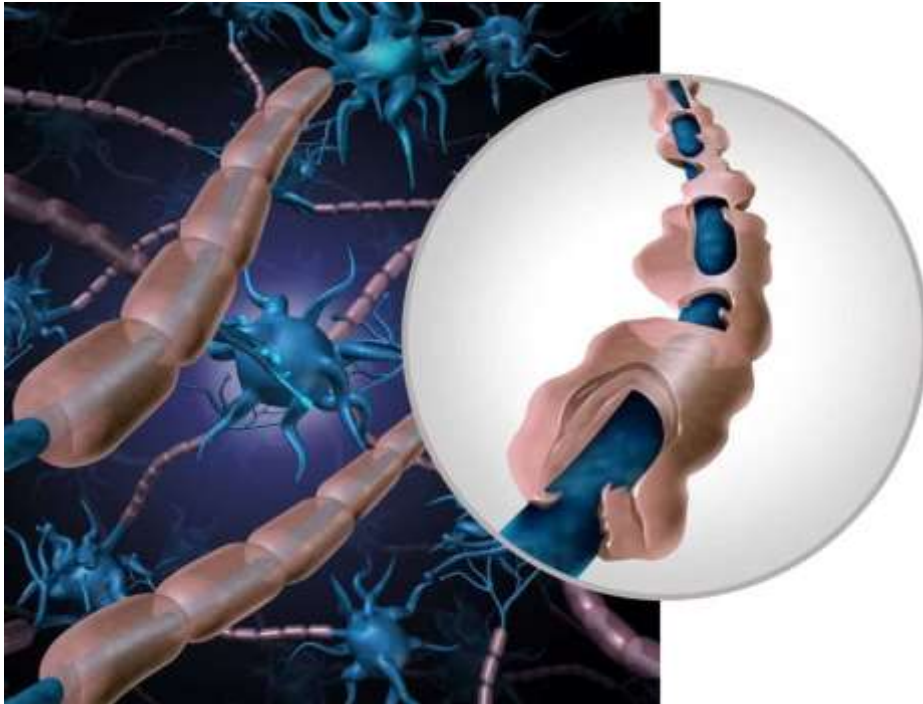
Per molto tempo, le uniche opzioni di trattamento che avevamo per le malattie autoimmuni erano i farmaci che sopprimono il sistema immunitario, come i farmaci steroidi. Questi aiutano molte persone a convivere con condizioni come **l'artrite reumatoide**, ma possono avere effetti collaterali, come una maggiore suscettibilità alle infezioni.

Il trattamento ideale per l'autoimmunità sarebbe più specifico, disattivando solo alcune parti del sistema immunitario o anche solo le cellule immunitarie che reagiscono contro il corpo della persona.

E negli ultimi anni alcuni progressi su questo fronte sono stati fatti.

Un approccio radicale, utilizzato nella SM, consiste nel prendere di mira le cellule B, il ramo del sistema immunitario che crea anticorpi che riconoscono molecole specifiche, come quelle dei batteri e dei virus

Nella sclerosi multipla non sappiamo perché le cellule B di qualcuno iniziano ad attaccare i nervi, ma potrebbe essere perché sono stati precedentemente infettati da un virus che ha alcune molecole simili a quelle delle cellule nervose.

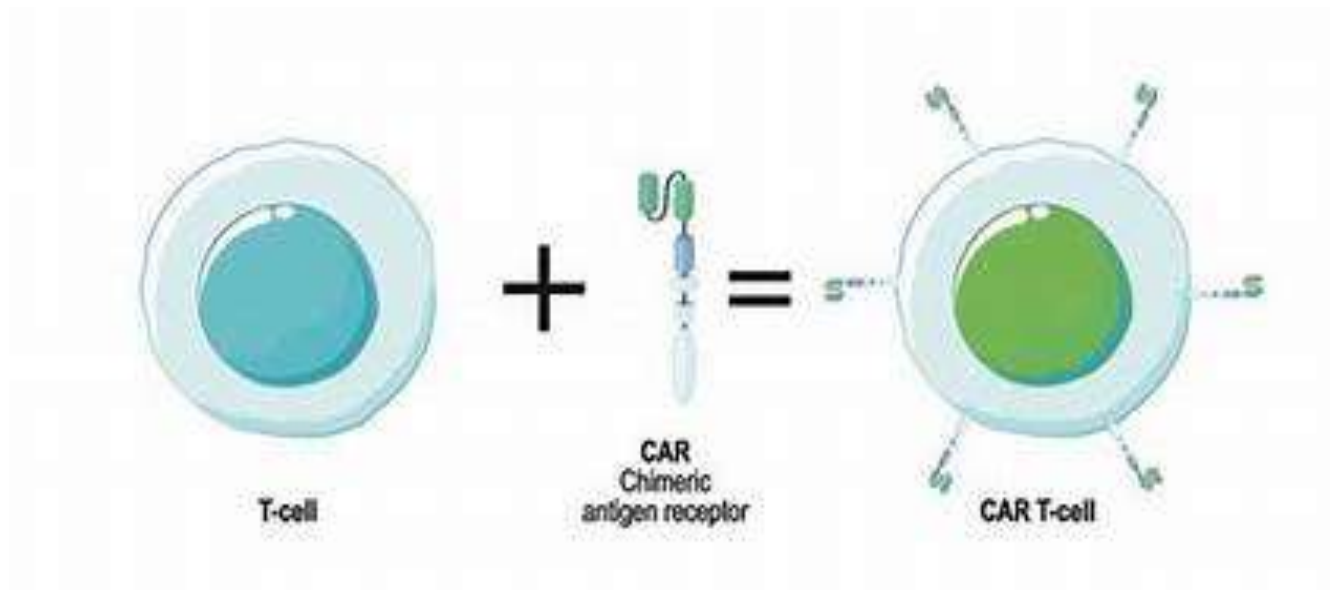


L'idea del nuovo trattamento è quella di resettare il sistema immunitario della persona sopprimendo le cellule B tramite farmaci chemioterapici e poi infondendole con un campione conservato delle cellule staminali del sistema immunitario, precedentemente estratte dal midollo osseo.

Una volta restituite al corpo , le cellule staminali dovrebbero iniziare a produrre cellule B sane che non attaccano i nervi.

In particolare si sta studiando un altro approccio per il lupus, in cui il sistema immunitario reagisce contro il DNA delle persone, causando una serie di sintomi debilitanti, come dolori articolari ed eruzioni cutanee.

Si stanno utilizzando le cellule **CAR-T** in cui alcune delle cellule immunitarie della persona sono geneticamente modificate in modo da prendere di mira e distruggere le cellule B.

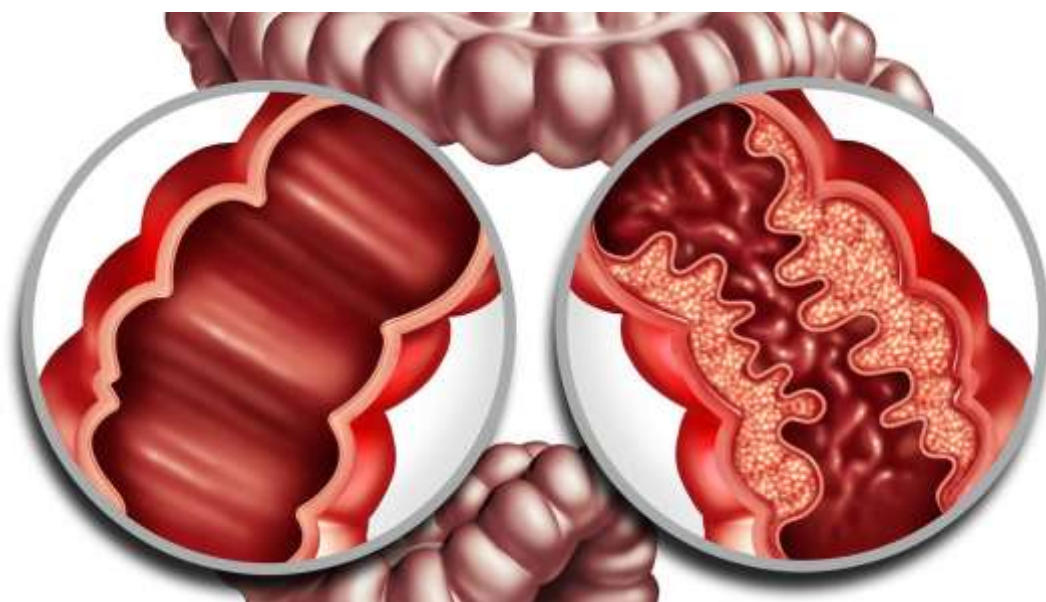


Originariamente sviluppate come trattamento per la leucemia, che si verifica quando le cellule B iniziano a moltiplicarsi senza controllo, le cellule **CAR-T** si sono mostrate promettenti in un piccolo studio sul lupus

E gli sviluppatori affermano che questo potrebbe, in linea di principio, essere utilizzato per qualsiasi condizione autoimmune in cui le cellule B rappresentano il problema principale.

Per ottenere un trattamento ancora più specifico, in cui vengano sopresse proprio le cellule immunitarie che causano il danno, potrebbe essere necessario sviluppare terapie ancora più sofisticate. Un approccio sperimentale consiste nel potenziare l'attività di cellule T-reg, il cui compito è respingere l'attacco immunitario.

Questo approccio è stato studiato negli studi in fase iniziale nella **malattia di Crohn**, in cui il sistema immunitario attacca un bersaglio sconosciuto nell'intestino.



Se si riuscisse a sviluppare modi per disattivare la risposta immunitaria contro molecole specifiche, sarebbe un enorme progresso medico e potrebbe essere potenzialmente utilizzato anche in condizioni non autoimmuni.

Ciò includerebbe la prevenzione di reazioni allergiche potenzialmente letali – ad esempio, quando le persone reagiscono contro composti innocui presenti negli alimenti – e significherebbe che le persone che hanno subito trapianti di organi non avranno più bisogno di assumere forti immunosoppressori per tutta la vita.

L'obiettivo di **creare tolleranza immunitaria** a molecole specifiche è, in un certo senso, l'opposto di un'altra grande scoperta medica: la vaccinazione. I vaccini, invece, permettono di attivare il sistema immunitario contro molecole specifiche.