



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Tesi di laurea triennale

*Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie: una revisione
sistematica della letteratura*

Alice in Wonderland Syndrome: A Systematic Literature Review

Relatrice

Prof.ssa Mariagrazia Ranzini

Correlatrice esterna

Dott.ssa Maria Daniela Cortese

Laureanda **Susanna Girino**

Matricola **2012377**

Anno Accademico **2022/2023**

ai miei nonni

Abstract

Introduzione La sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie è un disturbo della percezione caratterizzato da distorsioni visive, somestesiche o miste. Nella costellazione di sintomi con cui si manifesta, alcuni sono ritenuti cardine, altri appaiono solo in casi rari. La sindrome si presenta generalmente in brevi episodi dell'ordine di secondi o minuti in cui il paziente sperimenta distorsioni transienti del reale, in una distruzione dell'immagine visiva coerente, dello schema corporeo, dello spazio e del tempo e della loro integrazione con il sé.

Obiettivo Presentare una revisione sistematica della letteratura, facendo riferimento all'eziologia, alle osservazioni di neuroimmagine e ai relativi limiti.

Metodo È stata condotta una ricerca sistematica su PubMed utilizzando le parole chiave: "Alice in Wonderland syndrome", "AIWS", "Todd's syndrome" e sono risultati 169 articoli, pubblicati dal 1973 all'Aprile 2023, che contengono almeno una di esse in titolo o abstract. Sono stati revisionati gli articoli in lingua italiana, inglese, francese e spagnola, escludendo articoli in altre lingue, non liberamente accessibili e non pertinenti, mantenendo infine 129 lavori. Si presenta un caso diagnosticato e trattato presso la Casa di Cura Istituto Sant'Anna di Crotona: una paziente di 70 anni che sviluppa distorsioni attribuibili alla AIWS conseguentemente a ictus emorragico e sindrome di Bálint-Holmes.

Risultati La letteratura riporta casi di comorbidità con patologie psichiatriche, neurologiche e/o infettive o di relazione con l'assunzione di farmaci o droghe, in casi pediatrici e adulti. La diagnosi avviene per anamnesi del paziente, il trattamento è rivolto alle condizioni patologiche sottostanti e la risoluzione è spontanea, anche se esistono casi di recidiva. Dalle osservazioni neurofisiologiche emergono deficit di integrazione dei segnali in ingresso nelle varie modalità sensoriali associati ad anomalie nella giunzione temporo-parieto-occipitale, nelle aree sensoriali primarie e associative, nei lobi frontali e in strutture sottocorticali profonde. Un limite della maggior parte degli studi consiste nell'assenza di gruppi di controllo.

Conclusione La AIWS incorpora uno spettro complesso di sintomi. Il suo riconoscimento è auspicabile al fine di escludere la diagnosi di patologie che ne condividono alcune manifestazioni e forse un substrato patofisiologico comune. Il caso di sindrome di Bálint-Holmes mostra come sia possibile riscontrare sintomi di AIWS in pazienti con danno cerebrale causato da ictus e permette di discutere quanto i correlati neuroanatomici delle due sindromi siano in parte comuni.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Storia della sindrome e casi storici	1
1.2	Casi clinici rappresentativi	3
2	Razionale	7
3	Metodo	8
3.1	Revisione sistematica della letteratura	8
3.2	Presentazione di un caso clinico	10
4	Risultati della revisione sistematica	12
4.1	Eziologia e comorbidità	12
4.2	Sintomatologia	14
4.3	Diagnosi e diagnosi differenziale	18
5	Discussione	23
5.1	Distorsioni nella percezione del tempo	23
5.2	Basi neurali e correlati anatomici e funzionali	25
5.2.1	Revisione sistematica e studio di lesion mapping estratti dalla letteratura	25
6	Presentazione di un caso clinico	31
6.1	Discussione	32
7	Limiti	38
8	Conclusioni	39
	Bibliografia	40
	Appendice	44
	Ringraziamenti	45

1 Introduzione

1.1 Storia della sindrome e casi storici

Jean-Martin Charcot (1825-1893) nel 1887 tiene una “Lezione del Martedì” alla clinica parigina Salpêtrière durante la quale prende in esame il caso clinico di un paziente di 37 anni che presenta sintomi di carattere somestesico, verbale e motorio. In particolare, lamenta pesantezza degli arti, sensazione che, iniziando dalle dita, le mani si gonfino, ma è cosciente del carattere distorto della percezione e riconosce che sia un vissuto incoerente con la realtà. La sensazione si espande progressivamente al braccio, alla spalla, alla gamba e in tutto il lato sinistro del tronco, la lingua è violentemente dislocata nel lato destro della bocca. La parziale macrosomatognosia precede l’afasia transiente che emerge tra gli episodi, in fase interictale, seguita, a sua volta, da emicrania e da difficoltà nell’impugnare una penna e nello scrivere. Il neurologo diagnostica emicrania ed epilessia a carattere sensoriale, con sintomi a carattere motorio. Egli attribuisce i sintomi ad un’attività cerebrale anomala associata ad una elaborazione errata degli stimoli sensoriali. I disturbi percettivi riportati sembrano generalmente dovuti a disfunzioni della corteccia parietale dell’emisfero non dominante; in questo caso clinico, la lateralizzazione dei sintomi sull’emicorpo destro e la loro associazione con l’afasia, indica il coinvolgimento dell’emisfero sinistro. La disfunzione motoria è conseguente probabilmente da un’anomalia di funzionamento della corteccia somatosensoriale secondaria situata sul confine superiore della scissura laterale di Silvio (Brigo et al., 2022). Secondo Brigo e colleghi, quanto riportato rappresenta la prima testimonianza nella letteratura neurologica e psichiatrica della Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie (*Alice in Wonderland Syndrome*, AIWS).

In tempi successivi, altri specialisti si trovano ad affrontare sintomi simili e a riportarne le caratteristiche cliniche, arricchendo lo scenario scientifico delle testimonianze che, solo nel XX secolo, portano alla definizione di una sindrome che si considera rara benché le manifestazioni accompagnino un gran numero di condizioni sane e patologiche. Nel 1952 Caro W. Lippman descrive la percezione soggettiva di sette pazienti con emicrania, di distorsione di breve durata, ma ricorrente, dell’immagine corporea alterata nella misura e nella forma. Nel 1955 lo psichiatra britannico John Todd porta l’attenzione su un gruppo di sintomi intimamente associati ad emicrania ed epilessia, tra i quali, un bizzarro disturbo dell’immagine corporea. Todd propone l’eponimo di Alice nel Paese delle Meraviglie come nome della sindrome, a cui in seguito ci si riferirà anche con “Sindrome di Todd”. Tale appellativo richiama immediatamente la rappresentazione di ciò che Lewis Carroll (1832-1898)

racconta dell'esperienza di Alice in "Le avventure di Alice nel Paese delle Meraviglie" (1865) e che confessa nei suoi diari (probabilmente lo stesso autore soffriva di emicrania ed esperiva distorsioni percettive simili a quelle narrate nel romanzo; Figura 1). Todd etichetta le stravaganti vicissitudini percettive di Alice con i termini tecnici di metamorfopsia, iperschemazia, iposchemazia, derealizzazione, depersonalizzazione, dualità somatopsichica, macropsia, micropsia, teleopsia, pelopsia, sensazioni illusorie di levitazione, distorsioni uditive dei suoni e alterazione nella percezione dello scorrimento del tempo.

Egli riporta sei casi clinici di pazienti, di cui uno pediatrico, con anamnesi familiare e personale di emicrania, epilessia, nevrosi d'ansia, nevrosi ossessiva, cefalea, vertigini, palpitazioni, scotoma scintillante, fotofobia, parestesia. Il vissuto patologico soggettivo è accompagnato da ansia e paura dovute al timore che esso costituisca una sorta di preludio di pazzia, che possibilmente esacerbano la distorsione del percepito che, vicendevolmente, inficia lo stato della condizione in comorbidità. Gli studi elettroencefalografici, quando effettuati, presentano disritmie e anomalie parossistiche dei lobi temporali. Alcuni pazienti, nella descrizione della loro condizione, si riferiscono ad Alice nel Paese delle Meraviglie, sono consapevoli che si tratti di distorsioni e mantengono un corretto giudizio della realtà (Todd, 1955). Coleman, nel 1933, descrive il caso di una paziente con schizofrenia che, come Alice, sperimenta macrosomatognosia e microsomatognosia: a volte sente di essere più piccola, a volte più grande di quanto fosse un tempo (Coleman, 1933).



Figura 1. Estratta da Blom, 2016
Alice sperimenta la macrosomatognosia totale

In studi più recenti, si enfatizza il grado di diffusione dell'infezione da mononucleosi e la frequenza della sua associazione con l'encefalite, della quale si è individuata una relazione causale con alcuni sintomi percettivi di distorsione visiva su pazienti pediatrici (Copperman, 1977). Un altro studio coinvolge due pazienti pediatrici con una diagnosi di frequenti mal di testa e con un'anamnesi familiare di emicrania. Le manifestazioni cliniche apparivano in assenza di processi infettivi, convulsioni, ingestione di sostanze tossiche o disturbi psichiatrici. Esse erano caratterizzate da ricorrenti perturbazioni nel senso del tempo, distorsioni percettive relative all'immagine corporea e all'analisi visiva dell'ambiente. Si tratta di un esempio di Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie in casi pediatrici di emicrania (Golden, 1979).

1.2 Casi clinici rappresentativi

Di seguito si presentano alcuni casi clinici presenti nella letteratura relativa alla AIWS. Sono stati suddivisi in paragrafi in base all'eziologia o alla sintomatologia.

Casi di AIWS in comorbidità con disturbi psichiatrici

Ci sono evidenze di AIWS come sospetto precursore di un disturbo depressivo in un paziente di 54 anni che, per una durata di tre mesi prima dell'ammissione in ospedale, presenta un'esperienza del tempo sproporzionata e alterazioni nel senso dello stesso, fenomeno di quick-motion e distorsione dell'immagine corporea; questi ultimi sintomi sono perdurati per quasi due giorni, senza soluzione di continuità (Mizuno et al., 1998). Un'altra evidenza compare in una lettera, dove viene riportato il caso di un paziente di 74 anni. In questo caso sembra, al contrario di quello appena riportato, che la relazione sia invertita: il disturbo depressivo è sospettato essere la causa della manifestazione della Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie. Il paziente presenta un Disturbo Depressivo Maggiore con caratteristiche psicotiche comparso tre mesi dopo un intervento. Manifesta umore depresso, anedonia, abulia, disturbo del sonno, faticabilità e astenia, perdita dell'appetito, rallentamento psicomotorio, illusioni di carattere persecutorio (violazione di proprietà, furto) e somatico (contaminazione). Dieci giorni dopo il ricovero, sviluppa ulteriori sintomi somatici: "credeva di avere mani e piedi più corti del solito ed era convinto che i suoi vestiti si fossero ristretti". Non si sono rilevate distorsioni del senso del tempo. Tali "illusioni" somatiche, come chiamate dall'autore, potrebbero invece essere identificate come "distorsioni": episodi percettivi di differente natura. Il paziente è stato dimesso, a completa remissione dei sintomi depressivi e psicotici. Coerentemente con la letteratura, i sintomi di AIWS sembrano perdurare più a lungo, se presenti in comorbidità con un disturbo depressivo. Nella lettera

di presentazione del caso si fa riferimento alla sindrome di Cotard, che si manifesta con la credenza di essere morti o che gli organi interni siano gravemente compromessi o mancanti. Poiché essa è frequentemente associata a sintomi depressivi, è possibile che le manifestazioni psicotiche somatiche sperimentate dal paziente fossero una variante della stessa. Rimane da definire se tali sintomi siano meglio attribuibili alla AIWS oppure a quella di Cotard e analogamente, rimane da indagare più profondamente il meccanismo eziologico imputato alla depressione. In più, è importante discernere le espressioni patologiche di una psicosi da quelle di una distorsione percettiva basata su una mispercezione degli stimoli sensoriali reali (Bui et al., 2010).

Casi di AIWS associata all'assunzione di farmaci o di sostanze stupefacenti

Un paziente che frequentemente faceva uso di uno sciroppo per la tosse a base di codeina, all'età di 46 anni sviluppa AIWS. All'ingestione di una grande quantità di benzodiazepine della classe degli ipnotici, si manifesta delirio. La peculiarità della sua manifestazione clinica deriva da singolari allucinazioni (o più precisamente, distorsioni), chiamate Lillipuziane, che persistono anche dopo la scomparsa di sintomi di AIWS e deliranti. Si pensa che l'eziologia di tali manifestazioni corrisponda al farmaco per la tosse (Takaoka, Takata, 1999). In un altro esempio di AIWS indotto da sostanze, viene descritto come il topiramato, un farmaco per l'emicrania, sia una probabile causa di sviluppo della palinopsia e potrebbe essere associato alla sindrome in tre pazienti con sintomi di tipo visivo, ma il meccanismo rimane indefinito. Nell'articolo viene descritto come si creda che le distorsioni si originino da un malfunzionamento principalmente del lobo parietale posteriore non dominante. La completa risoluzione dei sintomi si è ottenuta un mese dopo la sospensione della terapia con topiramato (Evans, 2006).

In letteratura sono presenti altre evidenze di induzione di AIWS da parte di un farmaco. Ad esempio, il Montelukast è un farmaco terapeutico per l'asma, di cui si conoscono come effetti collaterali sintomi neurologici di confusione, vertigine, parestesie e convulsivi e psichiatrici come disturbi di umore, sonno e comportamento. La Sertralina, un farmaco SSRI, è stata individuata come possibile fattore causale di AIWS in un paziente in trattamento per un disturbo depressivo, che presenta percezione alterata del proprio corpo e degli oggetti esterni (micro e macrosomatognosia, micropsia e teleopsia), sensazione di levitazione, ma che rimane orientato e consapevole (Vilela et al., 2020). Infine, un caso di eziologia multipla, la cui più probabile è l'assunzione di un farmaco per l'ADHD è rappresentato da un paziente di dodici anni, trattato, ulteriormente, con antibiotico e sciroppo per la tosse a base di codeina per una bronchite. Il paziente sperimenta micropsia e macropsia, che scompaiono al

riadattamento del dosaggio dei farmaci, ma che ricompaiono in associazione con un episodio di febbre, per poi scomparire alla risoluzione dello stesso (Dugauquier & Bidgoli, 2020).

Il Disturbo Percettivo Persistente da allucinogeni (HPPD, hallucinogen persisting perception disorder) compare nel DSM-5 e comporta il ripresentarsi di esperienze percettive passate di carattere visivo, dopo che gli effetti fisiologici della sostanza sono svaniti; in altre parole, implica la ricomparsa di flashback e altri sintomi percettivi sperimentati durante l'uso dell'allucinogeno, anche in un momento differito rispetto a quello relativo all'uso della sostanza (Kring et al., 2017). Un paziente di 26 anni con una storia di 5 anni di uso sporadico a scopo ricreativo di cannabis, alcol e LSD, soddisfacente i criteri del DSM-5 per disturbo da uso di tabacco, arriva all'attenzione clinica in stato ansioso e di preoccupazione dovuto alla persistenza di percezioni anomale che associa all'utilizzo di LSD, anche dopo la sospensione dell'assunzione della sostanza. Il paziente riporta quattro sintomi visivi ricorrenti, quali macropsia, micropsia, teleopsia e pelopsia, che appaiono all'osservare oggetti statici o in movimento e persone. Gli autori ipotizzano che l'intossicazione da sostanze abbia condotto ad una compromissione temporanea e reversibile delle vie visive a livello del nucleo genicolato laterale (NGL) inficiando l'azione delle cellule parvocellulari, che modulano l'elaborazione di forme e sagome (da qui, macropsia e micropsia) e dei neuroni magnocellulari, che modulano la percezione del movimento di oggetti fermi (da qui, pelopsia e teleopsia o cinetopsia). In particolare, potrebbe essersi innescato un processo patologico di disinibizione/inibizione del tratto ottico e talamo, nonché di danno corticale (Lerner & Lev-Ran, 2015).

Una paziente di 22 anni sviluppa l'AIWS associata ad una Sindrome Delirante da Misidentificazione (Takaoka, 2001). In questo caso, l'AIWS, presente con sintomi di déjà vu, distorsione dell'immagine corporea, macropsia, micropsia, senso di levitamento, distorsione nella percezione dello scorrimento del tempo e allucinazioni uditive, ha funto da precursore alla sindrome delirante, ma l'eziologia della prima è individuabile in una sostanza tossica, il toluene, inalata per anni come stupefacente prima della manifestazione psicotica. L'elettroencefalogramma (EEG) registrato cinque mesi dopo la cessazione dell'assunzione di toluene rientra nei limiti, mentre la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) rivela una leggera atrofia corticale. Dalla valutazione neuropsicologica emerge un punteggio di QI inferiore alla media, dunque si accerta la disfunzione cerebrale (Hung, Liao, 2001).

AIWS e distorsione nella percezione del tempo

Ci sono evidenze della manifestazione di distorsioni temporali in un paziente di una ventina d'anni, che lamenta episodi sporadici di emicrania associata ad AIWS, ma gli autori sono reticenti ad

attribuirle il ruolo causale. Il paziente soffre di episodi di distorsioni percettive dall'infanzia; non si tratta di un dato anomalo, altri autori hanno segnalato casi di persistenza della sindrome dall'infanzia e per oltre trent'anni. La peculiarità del caso risiede nella particolare esperienza del tempo: il paziente presenta una risposta ritardata, durante l'episodio di AIWS, rispetto a tempi di reazione normali. Riferisce di vivere situazioni e ascoltare persone che si svolgono e che parlano a velocità aumentata, il tempo sembra scorrere molto più rapidamente. Inoltre, presenta micropsia, teleopsia e distorsioni uditive dei suoni esterni e interni a sé, che sembrano essere ad un volume maggiore. La brevità e la spontaneità degli episodi non ne permette uno studio approfondito, ma si è utilizzato, quando possibile, uno strumento di misura dei tempi di reazione per l'indagine dell'esperienza e dell'elaborazione delle informazioni, nonché della risposta, all'interno del dominio del tempo (Jia & Miao, 2018). Le manifestazioni del paziente non sono uniche: Shamma (2020) raccoglie testimonianze di soggetti sani e pazienti con diagnosi di emicrania, epilessia del lobo temporale e ansia, senza che fossero definitive, che sperimentano il tempo e i movimenti come accelerati fino a tre volte la velocità normale e i suoni più forti di come siano abituati a sentirli al di fuori dell'episodio di AIWS.

2 Razionale

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura per riassumere quanto descritto dagli studi precedenti, per aggiornare e approfondire quanto individuato da recenti revisioni sistematiche sull'AIWS. Dalla ricerca in letteratura sono state recuperate e considerate 18 revisioni sistematiche, le più recenti risalgono al 2023; la tendenza è quella di evidenziare la relazione tra due fenomeni specifici, ad esempio, la revisione più recente (Frattale et al., 2023) indaga sui disturbi dello spettro visivo in casi pediatrici di emicrania, oppure, Piervicenzi et al. (2022) studiano le alterazioni della connettività funzionale in pazienti con emicrania in comorbidità alla AIWS o ancora, la stessa autrice elabora uno studio di lesion mapping su 30 pazienti con AIWS. Blom et al. nel 2021 pubblicano uno studio di revisione che viene intitolato “*A century of prosopometamorphopsia studies*”, spostando l'attenzione sulla manifestazione particolare di un disturbo nella percezione dei volti (Blom, Meuler, 2021). Uno studio prospettico (Mastria et al., 2021) indaga le caratteristiche e la prevalenza della Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie in una popolazione di pazienti adulti con emicrania; uno studio retrospettivo (Beh et al., 2018) mira ad evidenziare le caratteristiche cliniche della AIWS in una coorte di pazienti con emicrania vestibolare.

Si è svolta una ricerca su PubMed per individuare gli articoli relativi alla AIWS. Sono stati esclusi duplicati, testi in lingue straniere e articoli non scaricabili. Sono stati presi in considerazione 124 report relativi a 295 pazienti, includendo studi, report di casi singoli o di più pazienti e revisioni sistematiche, pubblicati dal 1973 al 2023 e sono state utilizzate le linee guida PRISMA. Lo scopo di questa revisione è non tanto porre l'attenzione sulle eziologie e ricostruire delle relazioni specifiche di una di esse con la sindrome in questione, quanto sviluppare una discussione sui sintomi e sulla loro frequenza di manifestazione, sui metodi e criteri diagnostici, sulla neuroimmagine che ne ha indagato i correlati neurali e sui limiti metodologici degli studi e delle precedenti revisioni.

3 Metodo

3.1 Revisione sistematica della letteratura

Utilizzando la banca dati digitale PubMed, è stata eseguita una ricerca preliminare della letteratura sulla Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie. L'obiettivo è quello di presentare una revisione sistematica, facendo riferimento all'eziologia, alla sintomatologia, ai metodi per la diagnosi, alle osservazioni di neuroimmagine e ai relativi limiti metodologici. La revisione è stata condotta facendo riferimento alle linee guida di PRISMA statement 2020, acronimo di *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*, al fine di riportare in modo dettagliato il metodo e il risultato del lavoro, cosicché altri autori o lettori possano valutarne l'attendibilità. Proposte primariamente per revisioni sistematiche relative alla Salute, i vari items sono, nel concreto, applicabili a revisioni relative a studi di diversa natura. Gli items di PRISMA sono rilevanti per lavori mixed-methods; quindi, includono studi quantitativi e qualitativi. A partire dagli anni Ottanta del Novecento, studiosi come Mulrow, Sacks e colleghi si impegnano a valutare la qualità dei report di revisione pubblicati su riviste mediche analizzando la frequenza di soddisfacimento di un totale di criteri scientifici. L'adeguatezza del reporting è stata giudicata scarsa: revisioni e metanalisi non rispettavano richieste di ordine sistematico. Nel 1999, viene sviluppata una guida internazionale per la sistematicità delle metanalisi, la QUOROM Statement, acronimo di Quality Of Reporting Of Meta-analyses. Nel 2009 viene aggiornata tenendo conto degli avanzamenti pratici e concettuali e viene rinominata PRISMA. Aggiornata nuovamente, ad oggi la versione più recente è quella pubblicata nel 2020. Il PRISMA statement 2020 include un documento di illustrazione e guida, un diagramma di flusso per la schematizzazione del numero di studi cercati, recuperati, esclusi e inclusi e una checklist dettagliata completa di tutti i punti salienti relativi a forma e contenuto, da integrare e che un lavoro sistematico deve soddisfare. È stata costruita, per questo lavoro, una flowchart schematica illustrativa riportata alla fine della sezione "Metodo" (Figura 2).

Le parole chiave selezionate sono "Alice in Wonderland Syndrome", "AIWS", "Todd's Syndrome". AIWS è l'acronimo di Alice in Wonderland Syndrome. L'unico filtro automatico inserito nel portale di ricerca come primo criterio di eleggibilità è che almeno una delle parole chiave attraverso cui è stata poi eseguita la ricerca fosse presente nel titolo o nell'abstract di ogni risultato ottenuto. I documenti risultati sono 169, pubblicati dal 1973 all'Aprile 2023. Essi sono stati raccolti in un documento Excel dove si riportano titolo, autori, citazione in stile APA (American Psychological Association), il nome

della rivista o il titolo del libro in cui appaiono, l'Università, il dipartimento, l'azienda, l'associazione a cui gli autori sono affiliati, l'anno di pubblicazione, i codici PMID e PMCID e il link DOI.

In tre casi si è notata la ripetizione di alcuni titoli o di titoli e abstract molto simili, di cui non sempre corrispondevano gli autori, si è sospettato che fossero duplicati leggermente più recenti di articoli pubblicati in precedenza; la lettura del testo integrale ha portato all'esclusione degli stessi. Una prima visualizzazione della serie di 166 titoli e abstract ha permesso l'iniziale eliminazione di dieci record. Essi non sono in nessun modo pertinenti con la ricerca effettuata, sono stati automaticamente selezionati siccome generalmente contengono la sigla "AIW(S)" all'interno dell'abstract, ma non si tratta dell'acronimo della sindrome studiata, bensì di un riferimento ulteriore. I 156 record che corrispondono alle caratteristiche di elezione sono stati catalogati all'interno di un secondo foglio di lavoro, in cui sono state inserite le informazioni relative al tipo di articolo o sezione di libro in questione, classificandoli come: "report di un caso", "revisione sistematica", "studio" o "altro". Ove si tratti un report di un caso, è stato indicato se sia di un caso singolo di paziente o di un report di più casi singoli (due o più pazienti); gli studi sono stati etichettati come studi su un singolo paziente, su gruppi di pazienti o su partecipanti sani. Sono stati indicati il numero di pazienti e/o di partecipanti sani e le rispettive età anagrafiche (in qualche caso è stato indicato un intervallo di anni che comprendesse le età dei partecipanti, in altri se i pazienti fossero adulti o pediatrici). Se presente, è stato riportato il gruppo di controllo, specificando di quanti soggetti è composto. Le informazioni finora riportate sono state estrapolate da titolo e abstract.

È iniziata quindi la fase di reperimento dei report attraverso il link DOI. È stato possibile scaricare 116 report sui siti in rete ufficiali delle fonti corrispondenti alle pubblicazioni che si sono ricercate. Nessuno dei 40 articoli disponibili a pagamento è stato scaricato. L'abstract di 30 di essi è disponibile alla libera consultazione, di 10 non era accessibile. Se le informazioni lì contenute costituivano una risorsa utile allo scopo di raccogliere il più alto numero di dati possibile, esse sono state inserite nel catalogo, ove è stato indicato che non erano state estrapolate dal corpo del testo completo, ma dal riassunto. Vista la parziale conoscenza del contenuto effettivo dell'articolo, tali dati sono stati consultati con cautela. Dalla lettura del testo integrale sono emerse informazioni attinenti a eziologia e comorbidità della manifestazione, sono stati riassunti i sintomi relativi alla sindrome e/o alla patologia e/o alla lesione. In alcuni casi il testo descrive la procedura diagnostica, riporta immagini neurali ottenute con il neuroimaging e la risoluzione dell'episodio, la persistenza della patologia o la remissione dei sintomi generali e specifici. È stato creato un apparato di note al fine di rendere più agile la consultazione della collezione di dati costruita.

Un ulteriore processo di esclusione è stato eseguito secondo i criteri seguenti:

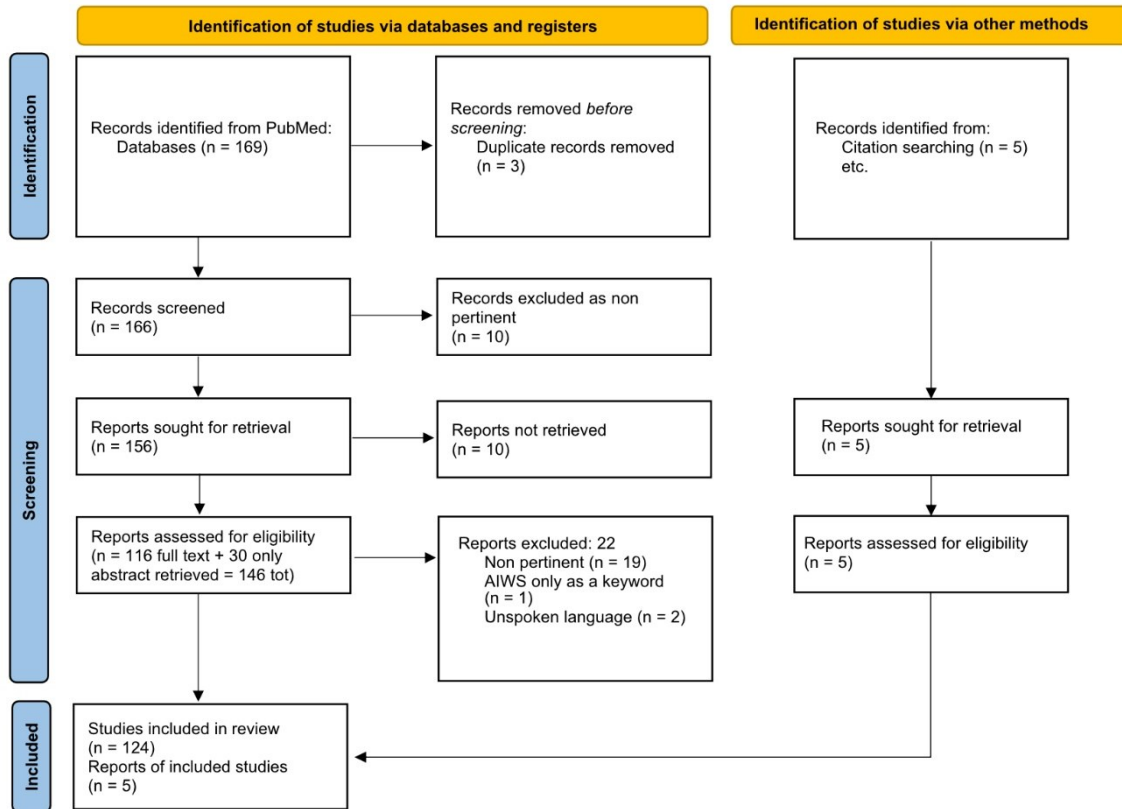
- Gli articoli non contengono informazioni strettamente pertinenti, rilevanti o significativi: sono stati scartati 19 articoli;
- Gli articoli non contengono le parole chiave richieste come criterio di eleggibilità, ma che le riportano nel testo o come parole chiave in sé: è stato escluso un articolo di quattro anche a causa della poca pertinenza con la ricerca, mentre gli altri tre sono stati mantenuti per le importanti informazioni che apportano;
- I testi sono in una lingua diversa da quelle italiana, inglese, francese e spagnola: sono stati scartati due testi. Di altri cinque è stato possibile consultare un abstract abbastanza indicativo per decidere di mantenere gli articoli

97 dei report inclusi nella revisione sono articoli o lettere riguardanti casi clinici, la maggior parte descrive la manifestazione in un paziente singolo, alcuni in più pazienti. Sono state incluse 16 revisioni sistematiche (review) e 11 studi originali, per un totale di 295 pazienti. Sono stati aggiunti ai 124 report finali tenuti in considerazione, un libro, tre articoli storici di rilevanza indubbia, giacché citati in pressoché tutti quelli revisionati e un “dizionario delle allucinazioni”, per un totale di 129 scritti. Per la descrizione di alcune psicopatologie cliniche è stato consultato un manuale di psicologia clinica, un manuale di neuropsicologia, e una review sistematica, lavori citati nella bibliografia. Infine, la checklist di item PRISMA 2020 ha funto da guida per punti per la stesura della revisione sistematica.

3.2 Presentazione di un caso clinico

In aggiunta alla revisione sistematica della letteratura sull'AIWS, si è presentato un caso diagnosticato e trattato presso la Casa di Cura Istituto Sant'Anna di Crotone, dalla Dott.ssa Cortese, correlatrice di questo lavoro. Si tratta di una paziente di 70 anni che sviluppa distorsioni attribuibili alla AIWS conseguentemente ad ictus emorragico e sindrome di Bálint-Holmes. Si discutono casi ad eziologia simile e le basi neurali sottostanti la condizione, nonché l'appartenenza ad una specifica categoria di sintomi.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 2. Diagramma di flusso PRISMA

4 Risultati della revisione sistematica

4.1 Eziologia e comorbidità

Di seguito si riporta una tabella (Tabella 1) costruita a partire dai dati raccolti nella presente revisione sistematica, il cui focus non è tanto quello di specificare quale tipo di patologia abbia portato a quale processo morboso, bensì quello di riportare quanti pazienti pediatrici o adulti presentassero uno dei disturbi raggruppati in cluster rappresentativi. Ad esempio, tutte le infezioni virali o batteriche che hanno portato allo sviluppo di encefaliti, sono state raggruppate sotto l'unica etichetta di "Encefalite infettiva", anche se la più ricorrente era l'infezione da virus di Epstein-Barr; analogamente si è proseguito per gli altri casi. Nelle categorie di "Epilessia", "Emicrania" e "Mal di testa aspecifico" si sono inclusi tutti i pazienti che presentassero una delle varie forme della patologia, ad esempio, in "Emicrania" sono stati inclusi anche i pazienti che soffrissero di "Abdominal migraine". Sono stati esclusi tutti i conteggi relativi alle precedenti revisioni e qualora il numero dei pazienti indicati in una categoria eziologica risultasse da uno o più studi di gruppo con numerosità variabili e non da report di casi singoli o di più casi singoli, è stato indicato tra parentesi il numero di studi. Ove fossero indicate più di una sola eziologia, il caso è stato conteggiato nella categoria "eziologia multipla", mentre i casi di cui non erano chiare le cause sono stati indicati come "altro (eziologia non chiara)". Non è presente una colonna di dati in percentuale per gli adulti poiché il totale dei pazienti è 100 ed è direttamente possibile confrontare i risultati.

Tabella 1. Numero e percentuale di pazienti per eziologia; se raccolti da studi, indicato il numero di studi tra parentesi

Eziologia/comorbidità	N pazienti <18 anni d'età	In %	N pazienti >18 anni d'età
Encefalite infettiva	88 (6)	45,4	2
Epilessia	1 (1)	0,5	2
Emicrania	29 (4)	14,9	61 (2)
Mal di testa aspecifico	8 (1)	4,1	4
Lesione SNC	3 (1)	1,5	1
Disturbi psichiatrici	1	0,5	5
Trattamento farmacologico	1	0,5	5
Stupefacenti	0	0	2
Eziologia multipla	7	3,6	10
Altro (eziologia non chiara)	56 (1)	28,9	8
Pazienti totali	194		100

Si nota che più del 45% dei pazienti pediatrici ha sviluppato AIWS in comorbilità con una patologia infettiva; 29 e 8 di essi (circa il 15% e il 4%) presentavano invece, rispettivamente, emicrania e varie forme di cefalea (mal di testa aspecifico). In letteratura appare l'epilessia come eziologia frequente di AIWS, dato non riscontrato in questa revisione. Si è osservato che tra i disturbi psichiatrici eziologici di AIWS, le forme di depressione sono le più ricorrenti, ma occorre specificare che nella maggioranza dei casi è presente una buona componente d'ansia. Rasmussen et al. (2019), scrive di come l'AIWS sia stata confusa in una paziente di sette anni diagnosticata con disturbo dello spettro autistico, con attacchi notturni di ansia. Nei bambini è stato spesso riportato come l'ansia sfoci in panico, negli adulti è accompagnata dal timore e la vergogna nel rivelare i sintomi e paura per la possibile degenerazione della condizione. Si è avanzata l'ipotesi che il vissuto d'ansia possa esacerbare i sintomi di AIWS e della patologia in comorbilità (Mastria et al., 2021). Per quanto riguarda l'eziologia di AIWS negli adulti, si osserva che per 61 casi è rappresentata da emicrania, ma si tiene in considerazione che tale dato origina oltre che da casi singoli, da studi di gruppo, ove i pazienti con emicrania sono selezionati a monte. Si nota che i pazienti che sviluppano AIWS a causa di un farmaco e in comorbilità con un disturbo psichiatrico sono cinque per una categoria e cinque per l'altra, a fronte di uno e uno per i bambini. Due casi adulti sono riportati con causa l'assunzione di stupefacenti, uno dei due presenta HPPD. Infine, si nota che i pazienti pediatrici circa il doppio dei pazienti adulti.

In generale, dalla revisione sistematica risulta che l'eziologia della Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie non è stata ancora completamente chiarita. Le patologie associate e descritte sono molto varie, ma un loro conteggio aiuta a visualizzare quali possano essere ritenute le cause più frequenti. Lo studio della AIWS verte alla precisa descrizione dei sintomi e della loro manifestazione; il riconoscimento della stessa, attraverso l'anamnesi del paziente, guida il clinico all'esclusione di patologie più gravi che necessiterebbero un trattamento farmacologico e un'attenzione medica assai differente. Di fatto, la rassicurazione del clinico al paziente sulla natura innocua della sindrome, è sufficiente e accompagna la spontanea remissione dei sintomi di AIWS. Escludendo i pochi casi di persistenza nel corso degli anni dei sintomi di AIWS (Liu et al., 2014), il panorama clinico suggerisce che sia sufficiente la cura della patologia sottostante che si presenta in comorbilità e che ne costituisce l'eziologia.

4.2 Sintomatologia

La Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie incorpora uno spettro complesso di sintomi. Per una loro classificazione, si farà riferimento alla revisione sistematica di Blom del 2016, dove sono presentati schematicamente. Una prima divisione di sintomi individuata è quella tra le distorsioni visive e le distorsioni somestesiche o non visive. Di seguito si riportano le manifestazioni più frequenti riscontrate nella letteratura (Tabella 2; 3).

Tabella 2. Sintomi visivi di AIWS e loro caratteristiche

Distorsioni visive (metamorfopsia)

<i>Tipo di metamorfopsia</i>	<i>Caratteristiche</i>
Acromatopsia	Limitata o assente abilità di percepire i colori
Discromatopsia	Confusione tra i colori
Cinetopsia	Movimento illusorio
Acinetopsia	Incapacità di percepire il movimento
Dismorfopsia	Linee e contorni percepiti come ondulati
Macropsia	Oggetti appaiono più grandi di come sono
Micropsia	Oggetti appaiono più piccoli di come sono
Palinopsia	Persistenza di un percetto visivo dopo la scomparsa dello stimolo
Visione a mosaico	Frammentazione degli oggetti percepiti simile a un mosaico
Pelopsia	Oggetti appaiono più vicino di come sono
Teleopsia	Oggetti appaiono più lontani di come sono
Microteleopsia	Oggetti appaiono più piccoli e lontani di come sono
Macroprossioptia	Oggetti appaiono più grandi e vicini di come sono
Prosopometamorfopsia	Distorsione dei volti
Visione a zoom	Fluttuazioni della visione tra micropsia e macropsia, o tra microteleopsia e macroprossioptia

Tabella 3. Sintomi somestesici e "altri/facoltativi" di AIWS e loro caratteristiche

Distorsioni somestesiche o non visive

Tipo di distorsione	Caratteristiche
Aschemazia	Rappresentazione inadeguata dello spazio occupato da una parte del proprio corpo
Iperschemazia	Sovrarappresentazione dello spazio occupato da una parte del proprio corpo
Iposchemazia	Sottorappresentazione dello spazio occupato da una parte del proprio corpo
Paraschemazia	Inadeguata rappresentazione dello spazio occupato da una parte del proprio corpo
Sensazione di levitazione	Sensazione di fluttuare nell'aria
Macrosomatognosia parziale o totale	Percezione del proprio corpo o di una sua parte come più grandi di quello che sono
Microsomatognosia parziale o totale	Percezione del proprio corpo o di una sua parte come più piccoli di quello che sono
Distorsioni temporali	Alterata percezione del tempo
Derealizzazione	Sperimentazione del mondo come irreale
Depersonalizzazione	Sperimentazione di sé come irreale

Nella letteratura si riscontra una ricorrente suddivisione dei sintomi relativi alla Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie, a cui non tutti gli autori e i clinici si conformano. Poiché Todd, colui che diede il nome alla sindrome e che tra i primi la studiò, non specificò alcuna divisione in cluster, appare artificioso forzare una schematizzazione che alcuni ritengono sterile; altri, in nome di chiarezza e trasparenza, optano per una nomenclatura specifica. La classificazione non è comunque esaustiva di tutte le manifestazioni. Si ritiene che lo studio delle cause patofisiologiche e morbose che portano allo sviluppo della sindrome possa costituire un criterio di classificazione, ma la ricerca riguardo i meccanismi eziologici peculiari di ognuna è ancora largamente da approfondire.

Accantonando le varie eziologie, si potrebbe più prolificamente sottolineare non tanto la causa, ma l'attività neurale sottostante l'episodio di distorsione del percepito. In tal modo, a posteriori dell'analisi dell'attività cerebrale specifica, si distinguerebbero forse due manifestazioni che si sono invece classificate, a priori, nel medesimo cluster. Podoll e colleghi ritengono che definire l'AIWS in base alla presenza di disturbi percettivi visivi piuttosto che somestesici sia uno stravolgimento della definizione della sindrome che elaborò Todd e lo definiscono un equivoco clinico, una divisione concettuale inservibile dal punto di vista scientifico. È efficace considerare i sintomi somestesici come il nucleo della sindrome, mentre le distorsioni visive e altri sintomi psichici complessi come facoltativi e non sufficienti per la diagnosi di per sé (Podoll et al., 2002); a questo proposito si definirebbe l'AIWS

come “distorsione parossistica dell’immagine corporea sperimentata in prima persona”, confinandola a sintomi di carattere somestesico (Brooks et al., 2019). Lanska ritiene che i sintomi più frequenti nel panorama degli episodi percettivi visivi possano talvolta accompagnare le manifestazioni che costituiscono il cuore della sindrome, ma definisce fuorviante basare una diagnosi di AIWS sulla manifestazione di disturbi percettivi della vista in quanto tale criterio non è commisurato alle descrizioni originali di Todd. Egli sottolinea come tali casi differiscano per età di insorgenza ed eziologia da quelli che presentano disturbi percettivi di tipo somestesico (Lanska & Lanska, 2018). Tale asserzione, contraddittoriamente, suggerisce un eventuale criterio altro di classificazione: è possibile differenziare le manifestazioni della sindrome in base ad una frequente associazione di un cluster specifico di sintomi all’età di insorgenza ed eziologia nei pazienti?

Una classificazione proposta da vari autori vede indicate tre categorie di pazienti: pazienti con sintomi percettivi somestesici, classificati come tipo A (circa il 9% dei casi), pazienti con sintomi solo visivi o di distorsione temporale ecc. (vedi sintomi facoltativi), classificati come tipo B (più del 75% dei casi), non descritti da Todd, ma paradossalmente il tipo più prevalente (in realtà ne descrive alcuni), e pazienti con co-occorrenza di sintomi somestesici e visivi considerati di tipo C (circa il 16% dei casi) (Mastria et.al, 2016). Viene riportata una tabella illustrativa (Tabella 4) di tale distinzione, estratta dalla revisione del 2016 di Mastria e colleghi.

Tabella 4. Classificazione dei tipi di AIWS a seconda dei sintomi obbligatori e facoltativi

Tipi	Sintomi obbligatori	Sintomi facoltativi
A	Aschemazia: macrosomatognosia o microsomatognosia parziali o totali; paraschemazia	
B	Macropsia e micropsia e/o teleopsia e pelopsia (se micropsia e teleopsia appaiono in concomitanza e per lo stesso oggetto: porropsia); distorsioni Lillipuziane	Derealizzazione, depersonalizzazione, dualità somatopsichica, compromissione del senso del tempo
C	Sintomi di tipo A e di tipo B	

Si è ulteriormente proposto e poi fortemente criticato, di discernere i pazienti di tipo A dai pazienti di tipo B e C, considerando che i primi presentano distorsioni percettive rispetto al proprio corpo, mentre il disturbo del secondo e del terzo tipo viene definito come AIWS-like syndrome, affine a quella del tipo A, ma non coincidente. La mancanza di una classificazione standard si traduce in un dubbio diagnostico per quanto concerne l’AIWS (Mastria et al., 2016).

Nella lettura dei casi riportati in questa revisione sistematica, si è incontrato un numero tutt'altro che esiguo e una varietà interessante di sintomi. Siccome lo stato dell'arte nello studio di questa sindrome non rende ancora possibile una categorizzazione alternativa, senza propendere per uno o l'altro criterio di classificazione, si è preferita una suddivisione metodologica intuitiva delle manifestazioni per tipi di sintomi. Sono stati esclusi tutti i conteggi relativi alle precedenti revisioni e qualora il numero dei pazienti indicati in una categoria sintomatica risultasse da uno o più studi di gruppo con numerosità variabili e non da report di casi singoli o di più casi singoli, è stato indicato tra parentesi il numero di studi. Ad esempio, per far sì che la lettura dei dati non risulti fuorviante, è da tenere in considerazione che alcuni studi includevano in particolare solo pazienti con distorsioni visive. Si è considerato che la percezione somestesica di alterazione di immagine e schema corporei propri, fosse da distinguere dalla percezione visiva alterata dell'informazione relativa a parti del proprio corpo. In altre parole, un paziente che “vede” le proprie mani ingrandirsi (macropsia) è classificabile di tipo B, mentre un paziente che “sente” di essere gigantesco appartiene al tipo A (macrosomatognosia totale), pur essendo entrambi i sintomi riferiti al proprio corpo o a una parte di esso. Si osserva (si veda Tabella 5) che l'appartenenza ad un tipo di categoria piuttosto che ad un altro potrebbe essere in associazione con l'età di esordio/manifestazione del sintomo. Per quanto riguarda i pazienti pediatrici, non si è raccolta testimonianza di casi con sintomi esclusivamente somestesici, mentre le distorsioni visive costituiscono la grande maggioranza delle manifestazioni. I sintomi misti (visivi e somestesici), cluster C, ricorrono in nove pazienti. Nessuno studio riporta pazienti di tipo A o B e di tipo A o C, mentre uno studio riporta nove casi di pazienti di tipo B (8) o C (1). Uno studio coinvolge venti pazienti di tipo A, B o C. Si conclude che i sintomi somestesici non si manifestano mai isolati da altri tipi di sintomi in pazienti pediatrici e che è molto più probabile che si manifestino sintomi di tipo B o misti. Per ciò che concerne i pazienti adulti, la maggioranza dei sintomi rimane di tipo B, ma si osservano anche sei casi in cui i pazienti soffrono esclusivamente di sintomi somestesici e sette in cui la sintomatologia è mista. Un report descrive due pazienti, uno con sintomi A, uno con sintomi B (categoria AB), uno studio coinvolge 40 pazienti di sintomatologia B o mista (C) (di cui 32 B e 8 C) e un altro studio riguarda tutti i tre tipi di sintomi. Si conclude che negli adulti è più frequente il manifestarsi di sintomi somestesici isolati o misti rispetto ai pazienti pediatrici.

Tabella 5. Numero di pazienti pediatrici e adulti per tipo di AIWS, i dati compaiono anche in percentuale

Tipi	N pazienti <18 anni d'età	In %	N pazienti >18 anni d'età	In %
A	0	0	6	6,3
B	110 (3)	64,7	23	24,2
C	31 (2)	18,2	7	7,4
AB	0	0	2	2,1
AC	0	0	0	0
BC	9 (1)	5,3	40 (1)	42,1
<i>Di cui B</i>	8	4,7	32	33,7
<i>Di cui C</i>	1	0,6	8	8,4
ABC	20 (1)	11,8	17 (1)	17,9

Uno studio di Mastria e colleghi (2021) riporta interessanti statistiche riguardo la frequenza di manifestazione dei vari tipi di sintomi. Si tratta di uno studio longitudinale su una coorte di 210 pazienti adulti con mal di testa sottoposti a screening per i sintomi di AIWS con i metodi di questionario e colloquio clinico. 40 di essi hanno sperimentato sintomi di AIWS nel corso della loro vita associati a diagnosi di emicrania. I sintomi riportati sono di tipo B o di tipo C, mai di tipo A (somesestesico isolato). Mastria, in accordo con studi precedenti e con questa revisione, conclude che la forma visiva della AIWS sembra essere la più prevalente, seguita da forme visuo-somatosensoriali. L'assenza, nel suo studio, di pazienti che mostrano alterazioni unicamente somatosensoriali costituisce un dato incoerente con un lavoro di Beh et al. (2018) che, analogamente, coinvolge pazienti con emicrania e con la presente revisione.

4.3 Diagnosi e diagnosi differenziale

Questa revisione sistematica permette di osservare che la diagnosi della sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie avviene per esclusione di altre patologie. Essa si basa, in primo luogo su un colloquio clinico. Al paziente è richiesto di fornire un'anamnesi fisiologica e familiare dettagliata, facendo riferimento alla propria storia clinica e a quella dei familiari più prossimi. Per le patologie di origine genetica, la presenza di sintomi o patologie presso altri membri della famiglia, porta alla conferma dell'ereditarietà della patologia e di conseguenza della diagnosi sospettata per il paziente o ad una valutazione più seria dei fattori di rischio e delle predisposizioni familiari. La AIWS raramente insorge a sé, ma quasi in tutti i casi si individua un'eziologia comune ad una patologia co-occorrente. Di conseguenza, il clinico è portato a riconoscere la sindrome, se il paziente presenta una di una serie di

patologie ad essa frequentemente associate. Esistono in letteratura pochi casi in cui è stata eseguita una valutazione neuropsicologica standardizzata, in parte mirata al riconoscimento o all'esclusione di AIWS.

Caso di assessment neuropsicologico standardizzato nel contesto di AIWS

Si presenta qui un caso in cui la valutazione della condizione è stata effettuata attraverso una serie di strumenti standardizzati. Una paziente di 45 anni presenta una storia di depressione post-partum ricorrente (a venti e trent'anni) e di una caduta, avvenuta 15 anni prima della visita, che ha scatenato un episodio di perdita di coscienza e orientamento temporale durante due giorni. Sperimenta per qualche tempo successivo una cefalea persistente, la storia clinica si complica con una cefalea esplosiva, all'età di quarant'anni, associata ad un episodio transiente di confusione, disartria e intorpidimento del lato destro del volto. Un anno dopo inizia ad avere brevi "black out" caratterizzati da nausea, vertigini, caduta e perdita di coscienza. La paziente non presenta storia di emicrania, ma dopo gli eventi riportati, comincia a soffrire di cefalee intermittenti. Contestualmente a vari episodi di confusione quotidiani, si manifestano distorsioni visive e nella percezione del tempo, sintomi dissociativi di derealizzazione della durata di trenta secondi o un minuto e di depersonalizzazione. Tali sintomi sono coerenti con una diagnosi di AIWS.

L'assessment neuropsicologico ha previsto la somministrazione dei seguenti test: Shipley Institute of Living, DAAS Depression, Anxiety and Stress Scale, WMS-R Wechsler Memory Scale-Revised; WAIS-III Wechsler Adult Intelligence Scale III; COWAT Controlled Oral Word Association Test, HVLH Hopkins Verbal Learning Test, BVSMT Brief Visuospatial Memory Test, Category Naming 2s & 7s Selective Attention, BADS Zoo Map Test, WCST Wisconsin Card Sorting Test-64 e Stroop Test. La performance è stata deficitaria in attenzione, apprendimento e richiamo, specialmente per le informazioni visuospatiali, per il materiale non verbale e verbale relativo al ricordo di item nuovi. È stata riscontrata una disfunzione esecutiva comprendente un deficit di pianificazione, di flessibilità cognitiva e di astrazione. Quanto riportato è coerente con un'ipotesi di disfunzione frontotemporale (per le funzioni esecutive associate ai lobi frontali e per le funzioni mnesiche associate ai lobi temporali). La compromissione cognitiva riscontrata in attenzione, concentrazione e memoria è accompagnata da percezione persistente di depersonalizzazione e derealizzazione. Dalla scala DASS per la Depressione, l'Ansia e lo Stress si notano punteggi molto elevati di ansia. Data l'assenza di ulteriori dettagliati profili di compromissione neuropsicologica nella letteratura precedente, non è chiaro se le disfunzioni riscontrate nella paziente costituiscano un nucleo centrale della AIWS oppure se siano da interpretare generalmente come deficit secondari agli eventi clinici.

Proposta di un modello diagnostico

Dalla presente revisione della letteratura emerge una frequente co-occorrenza di AIWS con l'emicrania, di cui la sindrome ne viene a volte considerata una variante peculiare. Si è tentato di fornirne una panoramica del decorso clinico per bambini e adolescenti utilizzando i criteri della International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition Beta version ICHD-3 della International Headache Society (Rothner & Parikh, 2016). La sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie non è stata inserita nel DSM-5, nell'ICD-10 e nell'ICHD-3, per cui non gode di criteri diagnostici propri e quindi di un trattamento standardizzato, ma sono stati proposti dei criteri diagnostici per la sua occorrenza in associazione con emicrania (Valença et al., 2015) (Tabella 6). Un limite di questo modello diagnostico è rappresentato dalla specificità della eziologia della manifestazione della sindrome. Esso non tiene in conto che l'AIWS emerge in presenza di una pluralità di condizioni patologiche, ma fornisce un criterio di diagnosi limitato all'emicrania. Blom et al. (2016) raccomanda che venga rappresentata, nell'ICD, sotto la voce di "Disturbi del sistema nervoso, disturbi episodici e parossistici" oppure "Altri disturbi del sistema nervoso". Nel DSM potrebbe invece apparire sotto una categoria inedita "Disturbi percettivi", che includerebbe altre patologie non psicotiche come la sindrome di Charles Bonnet.

Tabella 6. Proposta di un modello diagnostico ed elenco dei criteri per AIWS associata ad emicrania

Criteri diagnostici proposti per AIWS associata a emicrania

-
- A.** uno o più episodi di distorsione dello schema corporeo o metamorfopsia
 - B.** durata inferiore di 30 minuti
 - C.** associazione con mal di testa o con storia di emicrania
 - D.** esami di MRI, CSF, EEG normali, VEP anormale
-

MRI = Magnetic Resonance Imaging, CSF = Cerebrospinal Fluid, EEG = Electroencephalogram, VEP = Visual Evoked Potentials

Per evitare errori di valutazione, è importante non solo definire come effettuare una diagnosi di AIWS, ma come escludere patologie che ne condividono sintomi o che si presentano in maniera simile. Per quanto concerne la diagnosi differenziale, occorre discernere tra alcune manifestazioni cliniche, benché i confini non siano precisi e lampanti. La sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie è un disturbo della percezione caratterizzato da distorsioni visive, somestetiche o miste. Essa si presenta generalmente in brevi episodi dell'ordine di secondi o minuti in cui il paziente sperimenta distorsioni transienti del reale, in una distruzione dell'immagine visiva coerente, dello schema corporeo, dello spazio e del tempo e della loro integrazione con il sé. Riprendendo Blom e il suo Dizionario delle Allucinazioni (Blom, 2010), Naarden propone una definizione di allucinazione, illusione e distorsione

(Naarden et al., 2019). Tale definizione (Tabella 7), delinea i margini entro i quali le tre diverse manifestazioni si verificano, rendendo più immediata la distinzione e permettendo di evidenziare come si contraddistingua l'AIWS da altre sindromi o disturbi percettivi.

Tabella 7. Definizione di allucinazione, illusione e distorsione

Definizione di allucinazione, illusione e distorsione

Allucinazione	Percepto, sperimentato da un individuo in stato di veglia, in assenza di uno stimolo dal mondo esterno
Illusione	Percepto, sperimentato da un individuo in stato di veglia, basato su uno stimolo presente nel mondo esterno, che viene percepito o interpretato in modo improprio
Distorsione	Percepto, sperimentato da un individuo in stato di veglia, basato su uno stimolo presente nel mondo esterno, di cui viene alterato un aspetto altamente specifico

Allucinazioni e illusioni sono espressioni tipicamente presenti in disturbi psichiatrici che comportano una psicosi, oltre che in condizioni di lesione al sistema nervoso, in patologie neurologiche o a seguito dell'assunzione di sostanze psicoattive. Nel caso di una psicosi, che avviene in pazienti con disturbo dello spettro schizofrenico, disturbo bipolare disturbo depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche, avviene un distacco, una fuga dalla realtà, attraverso una "perdita di coscienza", cioè una mancata consapevolezza dell'anomalia del sintomo, un negato riconoscimento dello stesso come estraneo alla realtà delle cose e del mondo e una compromissione del giudizio. Le distorsioni, invece, sono specifiche di una caratteristica di un oggetto, non vengono generalizzate a più elementi che costituiscano input sensoriali, il percepto anomalo è riconosciuto come tale poiché si mantiene un esame di realtà coerente. Tutti i pazienti che sperimentano AIWS ne riconoscono i sintomi e l'atipicità della manifestazione.

Caso di confusione tra diagnosi

In una lettera di Trevizol et al. (2018), viene descritto un caso di percezione visiva alterata come sintomo secondario all'infezione neurologica del virus Varicella zoster; in essa gli autori si riferiscono alla sindrome di Charles Bonnet, caratterizzata da allucinazioni visive molto vivide in pazienti con compromissione delle vie visive che presentano illusione di distorsione di forma, dimensione, movimento o colore, indistintamente dalla AIWS. La paziente, di 46 anni, presenta, tra molti, perdita della sensibilità somatica superficiale e profonda, visione sfocata e discromatopsia, a seguito di un trattamento farmacologico si riscontra un miglioramento dei sintomi generali e una persistenza della distorsione del colore, ma, venti giorni dopo una perdita parziale della vista, si sviluppano distorsioni

Lillipuziane. La MRI mostra iperintensità del segnale del nervo ottico in direzione caudale bilateralmente, del chiasma ottico e del tratto ottico. Analogamente, un segnale amplificato si riscontra dall'ipotalamo, dalla sostanza grigia periacqueduttale mesencefalica e dal V nervo cranico, il trigemino, senza evidenze di espansione del processo in altre regioni cerebrali (Trevizol et al., 2018).

In una lettera di risposta, si definiscono, contraddittoriamente alla precedente, la sindrome di Charles Bonnet (CBS) e la AIWS come disturbi distinti e dissociati. Esse condividono alcune anomalie visive, ma la peculiarità della CBS si esprime nella presenza di allucinazioni visive ripetitive e stereotipate, che poco hanno da spartire con le distorsioni tipiche della AIWS, ben diverse da illusioni e allucinazioni. In questo caso, si sottolinea come le distorsioni Lillipuziane siano attribuibili alla CBS e non alla AIWS, mentre in nessuna delle due sindromi si verificano illusioni. Si evidenzia inoltre come vengano erroneamente descritte le illusioni, come distorsioni di forma, dimensione, movimento o colore, quando per definizione si tratta di percezioni false di un oggetto reale non correttamente interpretato. Per quanto riguarda la discromatopsia lamentata dalla paziente, è probabile che sia dovuta alla disfunzione delle vie visive periferiche e non corticali, come invece si verifica nella AIWS, ove si vedono coinvolte regioni corticali sensoriali primarie e associative. L'assenza di altre distorsioni di tipo visivo o somestesico suggerisce l'esclusione della diagnosi di AIWS. Essa non comporta infatti alcun sintomo psicotico e non ne costituisce la causa; più verosimilmente, è da considerarsi come diagnosi differenziale ove non si presentino allucinazioni o illusioni. Analogamente, anche la CBS è da discernere da qualsiasi caso psicotico, nonostante le allucinazioni visive, poiché si verifica in assenza di altri tipi di allucinazione, deliri e disturbi formali del pensiero, nonché per la preservazione dell'analisi dell'anormalità del sintomo (Anand, 2019).

Episodio delirante con AIWS

Tu e colleghi (2023) presentano un caso di una paziente di 62 anni che soffre di disturbo bipolare di I tipo e di un tumore alla tiroide. Durante un episodio depressivo con caratteristiche psicotiche, sviluppa sintomi di distorsione nella percezione dello spazio, del tempo e dell'immagine corporea (macropsia, micropsia, macrosomatognosia e iperschemazia) in combinazione con episodi deliranti e accompagnati dalla compromissione dell'esame di realtà. La condizione si stabilizza all'interno di un intervallo di normalità solo dopo la rimozione del tumore e una terapia elettroconvulsiva. Nell'articolo si sottolinea la somiglianza psicopatologica tra la depressione con caratteristiche psicotiche e l'AIWS in termini di anomalie nell'esperienza del tempo, dello spazio e del proprio corpo. La comorbidità tra le due condizioni, non di rado osservata, potrebbe essere dovuta ad un meccanismo sottostante comune, che fornisce una prospettiva futura di indagine.

5 Discussione

Si sono descritte le varie eziologie e sintomatologie della AIWS secondo i risultati di questa revisione. Si riportano, invece, qui sotto due lavori che toccano aspetti, descritti precedentemente nel testo, di distorsione del tempo e di correlati anatomici e funzionali alla sindrome rispetto alle varie tipologie di sintomi. Si tratta di revisioni sistematiche assai informative e riassuntive di quelli che sono i casi anche più recenti della letteratura. Il fine è quello di generare una discussione critica e di porre le basi per la contestualizzazione del caso clinico che verrà illustrato più avanti.

5.1 Distorsioni nella percezione del tempo

Una menzione speciale va fatta per i sintomi di distorsione del tempo, molto più rari, ma presenti. A riguardo, Blom e colleghi (2021) raccolgono 168 casi in una revisione sistematica per un'indagine qualitativa, di cui 84 pazienti vengono inclusi nell'indagine quantitativa. Gli autori distinguono cinque tipi di distorsioni temporali, individuando la percezione di rallentamento e accelerazione del passare del tempo come il fenomeno più comune. In base all'analisi dei dati, gli autori affermano che nel 39% dei casi, le distorsioni temporali sono di natura unimodale, mentre nel 61% si osserva l'implicazione di modalità visiva (49%), cinestesica (18%) e auditiva (14%). Complessivamente, il 40% delle distorsioni descritte è bimodale, il 19% trimodale e l'1% coinvolge quattro modalità sensoriali.

La percezione del tempo è un costrutto complesso e multidimensionale che permette un giudizio riguardo la durata e la velocità dello svolgersi degli eventi e del loro susseguirsi. Tale percezione è intrinsecamente connessa alle varie modalità sensoriali. Da essa dipende il senso di “essere nel mondo”, oltre che per un coerente senso di continuità e costanza degli eventi nello spazio e nel tempo, anche per quanto riguarda il senso del sé. La distorsione del tempo è descrivibile come un'alterazione sostanziale nell'esperienza percettiva della durata o della relazione temporale tra gli eventi, che non è in sintonia con lo stato fisico e mentale complessivo della persona. Le distorsioni caratteristiche della sindrome di AIW, per quanto riguarda il dominio temporale, sono: valutazione inadatta dello scorrere del tempo (sovrastima o sottostima della durata), del tempo passato in termini di “ritenzione” (inconsapevolezza di quanto tempo sia passato o a che velocità stia trascorrendo), fenomeni di rallentamento e accelerazione e alterazioni bizzarre come avere la sensazione che il tempo si sia fermato, che si muova in senso circolare o che vada all'indietro. Sono da escludere le alterazioni del

senso del tempo che si manifestano in contesti di mania o depressione, come il disorientamento, esperienza di frattura e salto, tachipsia, discontinuità, illusione di inesistenza, déjà vu, duplicazione e simultaneità di due esperienze temporali differenti, agnosia temporale e senso mistico di eterno presente. Al contrario delle distorsioni, le anomalie sono tipicamente in sintonia con le condizioni generali della persona. Non si esclude, tuttavia, che le distorsioni temporali in AIWS siano causate da meccanismi psicotici caratteristici dei disturbi dello spettro schizofrenico o dell'umore.

Per quanto riguarda le basi neurali del disturbo, nel 63% dei casi si è osservato il coinvolgimento dell'emisfero destro, che presenta lesione, il 23% dei pazienti riporta una lesione nell'emisfero sinistro, nel 10% dei casi la lesione è bilaterale e in un paziente si riscontra una lesione talamica. Le lesioni sono sparse tra regioni occipitali, parietali, temporali e frontali; i fenomeni visivi, ad esempio, non sono connessi esclusivamente al lobo occipitale e analogamente accade per i fenomeni uditivi. Il risultato più saliente riguarda il coinvolgimento della corteccia occipitale in lesioni che per il 53% sono lateralizzate a destra e per il 57% a sinistra. I meccanismi fisiologici responsabili dell'esperienza del tempo sono molteplici e integrativi. Intere popolazioni di cellule rispondo ad aspetti di valutazione della durata, aspettativa temporale, ordine temporale, sincronizzazione multimodale e rilevamento dell'asincronia. Meccanismi neuronali in V5 sostengono l'elaborazione della percezione del movimento, in particolare, la V5 laterale sinistra o bilaterale e la corteccia parietale posteriore destra sostengono un processamento di tipo temporale del percolato visivo. Alcuni autori hanno ipotizzato che tali strutture proiettino all'insula, che ha funzione di integrazione dei segnali endogeni.

La ritmicità e i processi di temporizzazione sono qualcosa di ridondante all'interno dell'organismo, scanditi dal "master clock", il nucleo soprachiasmatico ipotalamico, che presenta un ritmo intrinseco analogamente, ad esempio, alle singole cellule o ai loro organelli. Le informazioni sensoriali multimodali sono codificate ed orchestrate da circuiti locali e centrali, portando alla sincronizzazione per un'accurata esperienza del senso del tempo. La Teoria di temporizzazione scalare, proposta come modello di influenza per la comprensione dei processi del tempo, afferma che i "sincronizzatori" sistemici generano dei segnali che si accumulano; il numero e il grado di accumulazione sono tradotti in stime di durata di un intervallo. Mediante il confronto, che avviene nella memoria di lavoro tra questa stima e quella di altri intervalli, un'impressione della durata degli eventi viene creata.

Si pensa che le cortecce parietale e prefrontale siano coinvolte indirettamente attraverso attenzione e memoria e direttamente lungo la via cortico-striatale, nel processamento del tempo. La neurofisiologia mostra che la sincronizzazione delle oscillazioni neurali in reti corticali locali fa parte di un sistema di supporto alle rappresentazioni temporali costituito da un insieme integrato di strutture cerebrali quali

il nucleo soprachiasmatico, la corteccia prefrontale, la corteccia parietale posteriore, il talamo, i gangli della base, il cervelletto e l'area premotoria supplementare. La corteccia prefrontale detiene la capacità di rappresentare e integrare passato, presente e futuro. Attraverso sistemi effettori, si costruiscono dei circuiti di elaborazione sensomotoria e attraverso sistemi fronto-parietali si completa l'elaborazione dipendente da attenzione e memoria. Data l'associazione dei circuiti corticali frontali e delle regioni mesolimbiche e il ruolo di mediazione della dopamina nei nuclei basali per la temporizzazione degli intervalli (impulsi e accumulazione), si suggerisce che il substrato neurobiologico responsabile dell'esperienza temporale potrebbe essere costituito dai neuroni dopaminergici dei gangli della base. La dopamina, secondo numerose evidenze, svolge un'importante modulazione dell'esperienza di durata degli intervalli temporali alterando la velocità dell'orologio interno. Altri neurotrasmettitori implicati nei sistemi di costruzione del senso della struttura del tempo, sono glutammato, GABA e acetilcolina. Gli studi raccolti nella revisione concordano sulla cruciale implicazione dell'emisfero destro, in particolare del lobo parietale, nella discriminazione degli intervalli temporali (Blom et al., 2021).

5.2 Basi neurali e correlati anatomici e funzionali

In molti casi della letteratura vengono effettuati esami di neuroimmagine al fine di approfondire la comprensione delle condizioni cliniche del paziente. Le tecniche di neuroimmagine di elezione sono la risonanza magnetica strutturale e funzionale (MRI), la visualizzazione con tensore di diffusione (DTI), la tomografia computerizzata (CT o TC; assiale TAC) la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT), la tomografia a emissione di positroni (PET), l'elettroencefalografia (EEG) e i potenziali visivi e somatici evocati (ERP). Le tecniche di neuroimmagine presentano, nella maggior parte dei casi, il limite temporale di una visualizzazione differita rispetto all'episodio parossistico. Dalle osservazioni neurofisiologiche emergono deficit di integrazione dei segnali in ingresso nelle varie modalità sensoriali associati ad anomalie nella giunzione temporo-parieto-occipitale, nelle aree sensoriali primarie e associative, nei lobi frontali e in strutture sottocorticali profonde. Si riportano due casi rappresentativi trovati in letteratura.

5.2.1 Revisione sistematica e studio di lesion mapping estratti dalla letteratura

Nella presente revisione non si sono indagate ulteriormente le basi neurali sottostanti l'AIWS, ma si riporta un lavoro che ne fornisce un interessante insight. Una revisione sistematica della letteratura di

Piervincenzi et al. (2021) raccoglie 30 casi di AIWS comparsa in seguito a danni cerebrali e utilizza una classificazione dei pazienti in Tipo A (sintomi somestesici, n=5), B (sintomi visivi, n=22) e C (sintomi misti, n=3) per costruire uno studio di lesion mapping con un approccio basato sulla frequenza di lesioni visualizzate con TC e MRI. Di trenta lesioni esaminate e ricostruite, viene trovata una sovrapposizione spaziale molto ampia in sei casi. Le regioni coinvolte più spesso congruenti tra i casi coincidono con il lobo occipitale destro, in particolare con la corteccia visiva extrastriata, aree di Brodmann (BA) 18 (V2; Figura 3; 4) e 19 (V3 ventrale e dorsale, V4 e V5; Figura 5; 6), estese a tratti di sostanza bianca quali il fascicolo occipitale ventrale, il fascicolo fronto-occipitale inferiore, la forceps maior e il tratto ottico (Figura 10). Tra i pazienti di tipo B, i più numerosi, è possibile osservare le sovrapposizioni più importanti di lesioni in regione occipitale; tra i più rari pazienti, di tipo A e C, si osservano lesioni in posizioni più disparate nell'emisfero destro, che si estendono al lobo temporale, parietale e frontale.

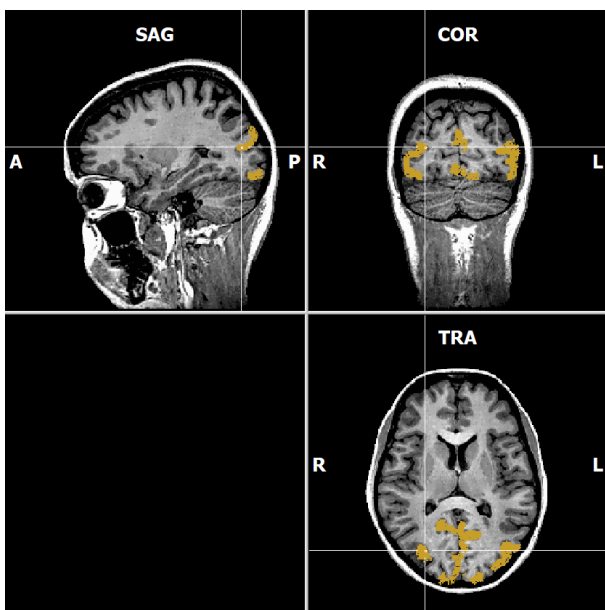


Figura 3. Ricostruita in 2D con Brain Voyager Tutor. Area di Brodmann 18 (convenzione radiologica). Sezioni: SAG: sagittale; COR: coronale; TRA: trasversale

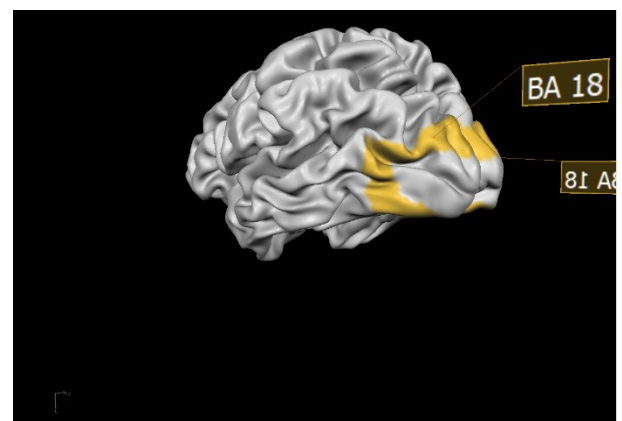


Figura 4. Ricostruita in 3D con Brain Voyager Tutor. Area di Brodmann 18

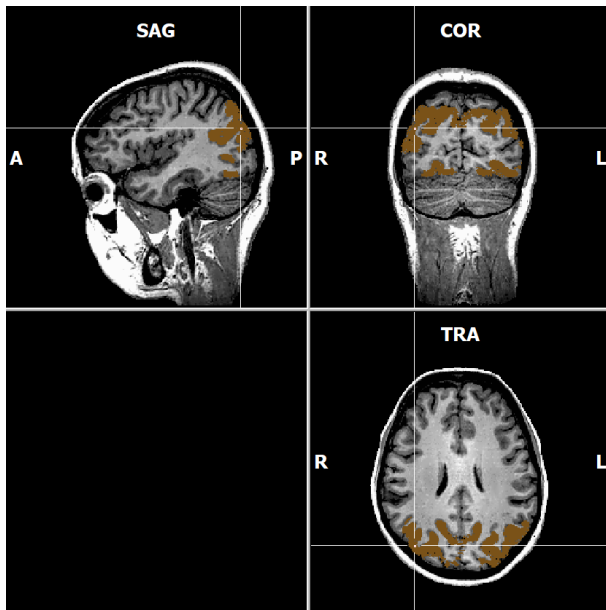


Figura 5. Ricostruita in 2D con Brain Voyager Tutor. Area di Brodmann 19 (convenzione radiologica). Sezioni: SAG: sagittale; COR: coronale; TRA: trasversale

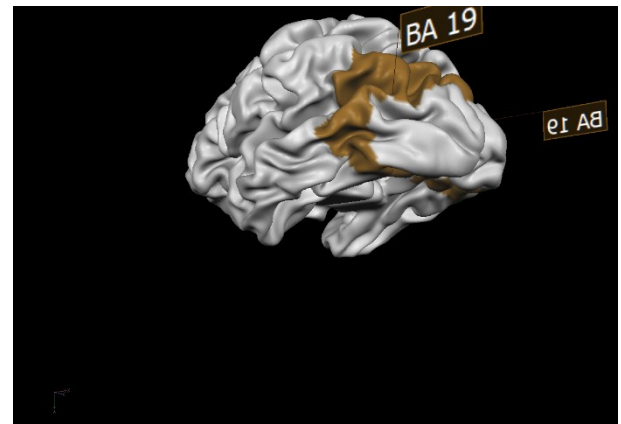


Figura 6. Ricostruita in 3D con Brain Voyager Tutor. Area di Brodmann 19

Varie sono le condizioni eziologiche che mediano la comparsa di sintomi appartenenti alla AIWS, ma non in tutti i pazienti l'individuazione risulta chiara e univoca. Solo in una minoranza di casi la causa è attribuibile a lesioni strutturali del sistema nervoso centrale. Non c'è totale accordo, tra la comunità scientifica, rispetto ai substrati neuroanatomici di questa sindrome. Si è proceduto collegando i sintomi neurologici a regioni cerebrali specifiche identificando le sovrapposizioni nella localizzazione delle lesioni tra i pazienti che presentano sintomi simili (dello stesso tipo). Il materiale è stato selezionato a seconda che soddisfacesse il criterio di eleggibilità quale: casi diagnosticati o sospetti di AIWS associata a lesioni in pazienti adulti, mentre sono stati esclusi tutti i risultati che non fornissero neuroimmagini utili all'analisi di lesion mapping o che non fornissero descrizioni cliniche dettagliate. Risulta che 23 casi riportano una lesione dell'emisfero destro, 3 casi di entrambi gli emisferi e 4 casi dell'emisfero sinistro. In 24 casi è coinvolto il lobo occipitale; la causa principale delle lesioni studiate è l'ictus emorragico o ischemico (24 casi), seguito da tumori, infezioni, malformazioni vascolari, lesioni chirurgiche e sclerosi temporale mesiale.

5.2.1.1 Substrati anatomici in casi di tipo A

Sono rari i casi in cui si presentino isolatamente sintomi di tipo somestesico; in questo studio ne sono stati trovati cinque, ma diverse popolazioni di pazienti con AIWS nella letteratura ne mostrano una percentuale minore. Un limite di questo studio, in merito a questo tipo di pazienti, oltre a quello della bassa numerosità del campione, è costituito dalla scarsa sovrapposizione spaziale delle aree coinvolte, che rende difficile trarre delle conclusioni. Nonostante le lesioni coinvolgano regioni cerebrali

differenti, esse si localizzano tutte nell'emisfero destro. Due pazienti mostrano lesioni talamiche; è stata osservata, tramite DTI, una disconnessione anatomica tra il talamo posteriore e la corteccia ipsilaterale per le regioni di insula, corteccia somatosensoriale primaria, precuneo e lobulo parietale superiore. Tali lesioni, a causa della loro localizzazione in una struttura deputata al controllo del flusso dell'informazione sensoriale afferente alla corteccia, potrebbero spiegare le distorsioni somestetiche sperimentate dai soggetti.

Altri due pazienti mostrano lesioni dell'insula, struttura che costituisce un nodo corticale multisensoriale, ricevendo, processando e trasmettendo input nocicettivi, vestibolari e sensoriali di altro tipo ad aree che hanno ruolo di controllo cognitivo ed emozionale. Le distorsioni dello schema corporeo potrebbero essere il risultato di un'interruzione dell'influenza del sistema vestibolare nella rappresentazione spaziale del corpo e dello spazio mediata dall'insula, come risulta da un'evidenza costruita su immagini di fMRI (Piervicenzi et al., 2023). Un ultimo paziente mostra una lesione del lobo frontale destro, che si estende a corpo calloso e giro cingolato superiore e frontale. Il paziente è deceduto poco dopo aver subito l'ictus, quindi non è stato possibile verificare con DTI, ma è stata ipotizzata, sulla base di riferimenti a studi precedenti, una disconnessione di fibre bianche tra la corteccia prefrontale e la corteccia sensoriale associativa, costitutiva di un danno alle connessioni fronto-parietali che ha provocato i sintomi di AIWS.

5.2.1.2 Substrati anatomici in casi di tipo B

In questo studio, i pazienti di tipo B sono i più numerosi (22), dato coerente con la letteratura. Le lesioni sono prevalentemente localizzate nell'emisfero destro, ma non esclusivamente. In due casi esse sono localizzate a sinistra, in altri sono bilaterali o riguardano le fibre posteriori del corpo calloso. Nel complesso, si denota una forte implicazione delle vie visive del lobo occipitale; le sovrapposizioni spaziali più rilevanti riguardano la corteccia extrastriata V3, V4 e la sostanza bianca che la connette ad altre strutture. Le aree extrastriate sono deputate all'elaborazione visiva del movimento, al riconoscimento visivo degli oggetti, alla trasmissione del segnale dalla corteccia visiva primaria V1 ad aree associative di alto livello di elaborazione dell'informazione, situate in regioni parietali e temporali. Alcune evidenze su primati non umani suggeriscono che V3 potrebbe essere ulteriormente implicata nel collegamento dei circuiti associativi temporali e parietali. Per quanto riguarda le proiezioni della sostanza bianca, si è osservato il coinvolgimento del fascicolo occipitale ventrale (VOF), di tratto ottico, forceps maior (che connette le cortecce occipitali destra e sinistra), fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOI, via visiva ventrale), fascicolo longitudinale inferiore (ILF, via visiva ventrale), radiazione ottica (che proietta a V2 e V3). Evidenze recenti, sviluppate con DTI, dimostrano che il VOF costituisce l'unico tratto di materia bianca che connetta la corteccia visiva dorsolaterale

con quella ventrolaterale, passando per la giunzione temporo-parieto-occipitale (TPO), regione di cruciale importanza per l'associazione somestesico-visiva. Un danno al VOF e il conseguente sviluppo di sintomi di AIWS avvalorano l'ipotesi che la giunzione TPO sia un territorio di integrazione sensoriale tra i più critici.

5.2.1.3 Substrati anatomici in casi di tipo C

Non si è rilevata sovrapposizione spaziale delle lesioni dei tre pazienti con sintomi misti, situate prevalentemente nell'emisfero destro. Nel primo paziente, la lesione si localizza nella regione temporo-occipitale destra, dove si trovano la fusiform face area (FFA; Figura 7; 8), che risponde a stimoli visivi relativi ai volti umani e il suo corrispettivo, l'extrastriate body area (EBA; Figura 9), nucleo responsabile dell'elaborazione visuoperceptiva di parti del corpo o corpi umani. Il secondo paziente soffre di epilessia che ha genesi nell'ippocampo destro, lesionato, strettamente in contatto con la FFA e l'EBA. I sintomi del terzo paziente sembrano insorgere da una manipolazione chirurgica della corteccia parieto-occipitale destra e da lesioni lungo la radiazione ottica. Sintomi di tipo C sembrano insorgere anche a seguito di danno a fibre del corpo calloso o del giro del cingolo o a connessioni frontoparietali (Piervincenzi et al., 2021).

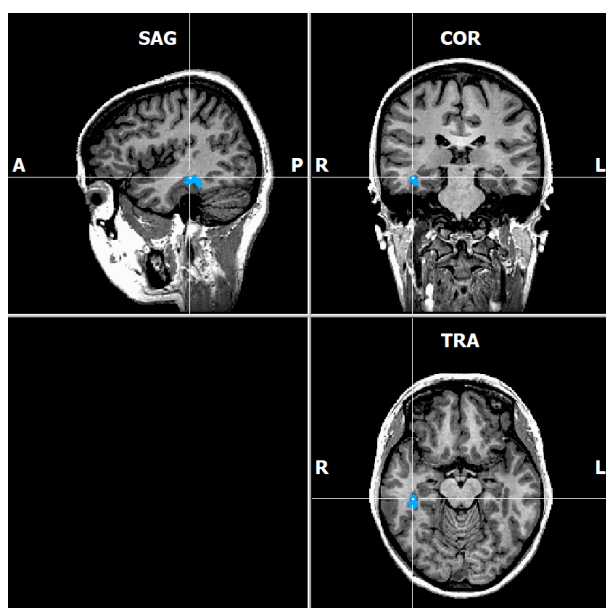


Figura 7. Ricostruita in 2D con Brain Voyager Tutor. Area Fusiforme dei Volti (FFA) (convenzione radiologica).
Sezioni: SAG: sagittale; COR: coronale; TRA: trasversale

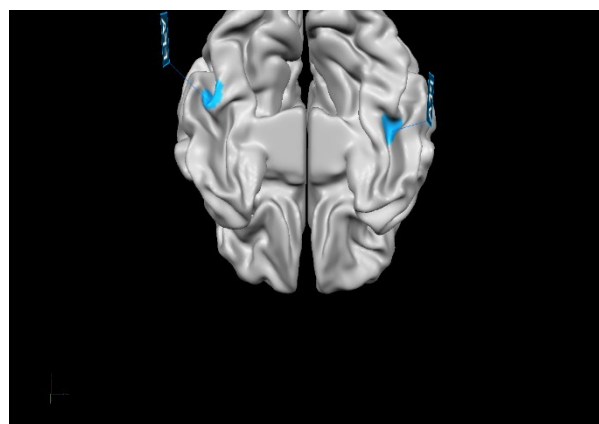


Figura 8. Ricostruita in 3D con Brain Voyager Tutor. Area Fusiforme dei Volti (FFA), vista in direzione ventro-dorsale

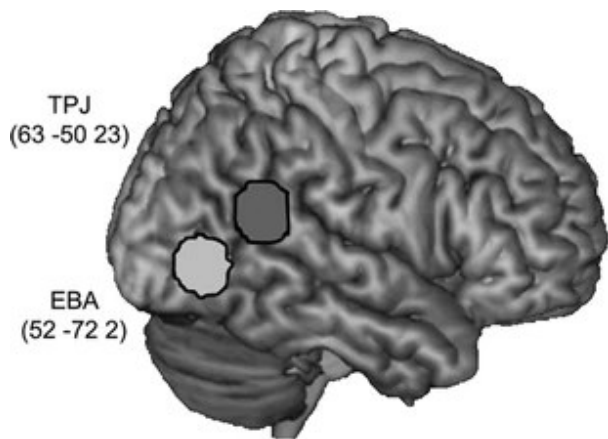


Figura 9. Estratta da Cazzato et al., 2015
 Si osserva la Extrastriate Body Area (EBA) in grigio chiaro e la giunzione temporo-parietale (TPJ) in grigio scuro

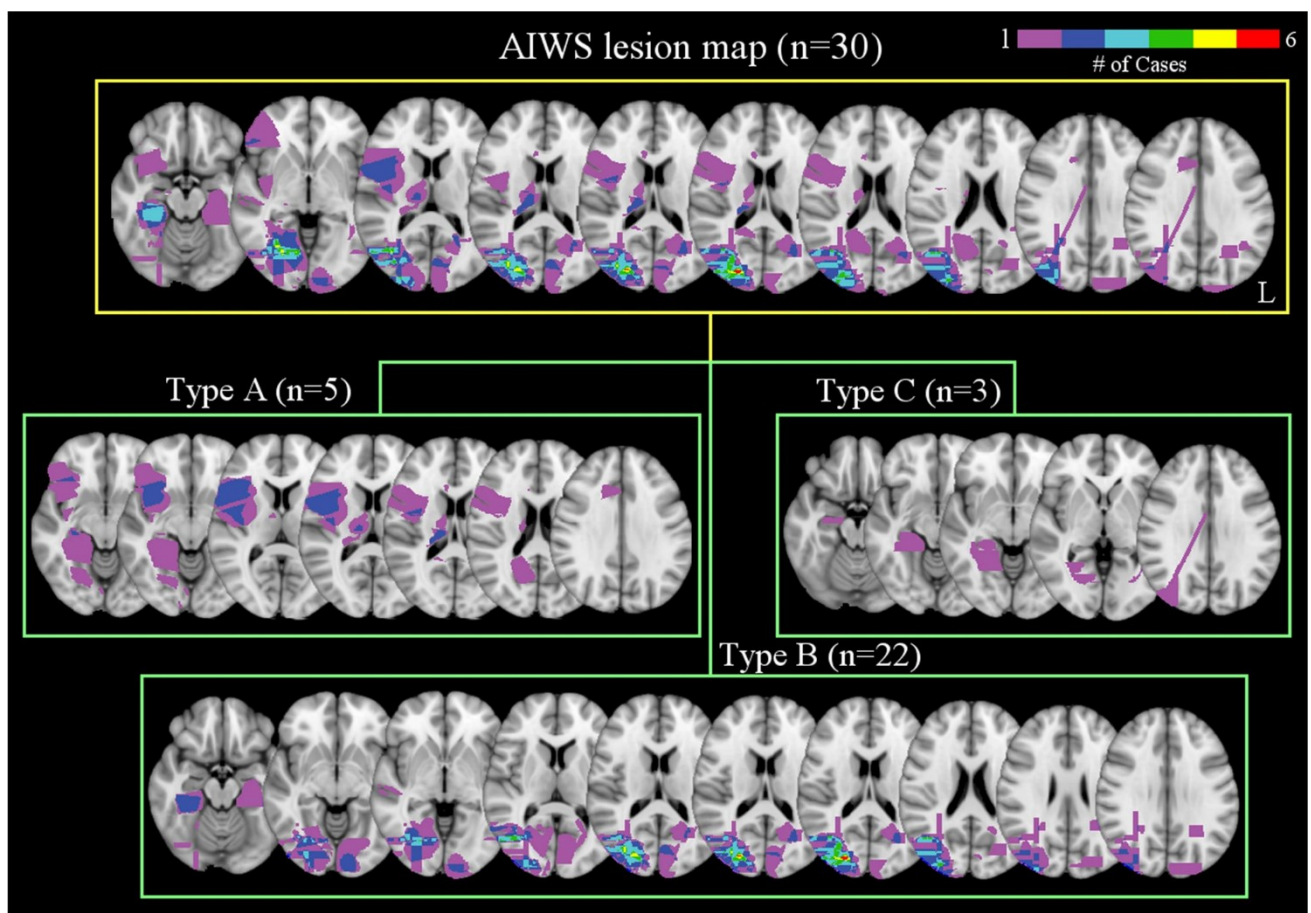


Figura 10. Estratta da Piervincenzi et al., 2021
 L'immagine mostra le sovrapposizioni delle lesioni associate ad AIWS. Si utilizza la convenzione radiologica di visualizzazione: l'emisfero di sinistra si trova sulla destra dell'immagine e viceversa. Si mostrano sezioni trasversali, di un cervello normalizzato, a varie profondità. Il grado di sovrapposizione è codificato per colore, dove il viola corrisponde al minimo e il rosso al massimo (6 lesioni coincidenti). Si osserva prima un risultato generale e più in basso si dividono i pazienti per tipo di sintomi

6 Presentazione di un caso clinico

Descrizione di un caso di ictus emorragico in una paziente che sviluppa sindrome di BÀlnt-Holmes con sintomi della Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie

Si presenta qui un caso diagnosticato e trattato presso la Casa di Cura Istituto Sant'Anna di Crotona, dalla Dott.ssa Cortese, correlatrice di questo lavoro. Una paziente di 70 anni, destrimane, presenta un focolaio emorragico parieto-occipitale bilaterale e una neoformazione parietale posteriore sinistra di verosimile natura meningiomatosa. Ad una valutazione neuropsicologica iniziale, la paziente è vigile e collaborativa, facilmente affaticabile e spaventata rispetto alla propria condizione, ma consapevole di una serie di difficoltà, rispetto alle quali è capace di fornire una descrizione esaustiva. Non sono presenti deficit relativi alla sfera linguistica, l'eloquio è integro per forma e contenuti e la comprensione è conservata. Vengono somministrati una serie di test: Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Copia di disegni, Memoria di prosa, Digit span, Fluenza verbale in fonemica e semantica. Di seguito (Tabella 8) viene riportato un riepilogo illustrativo dei test somministrati.

Tabella 8. Risultati ai test neuropsicologici ottenuti in punteggi grezzi, corretti ed equivalenti, e i relativi cut-off

Test	P.g.	P.c.	P.e.	Cut-off
MMSE	15	12.7		23
FAB	11	10.8	0	13.48
Copia di disegni				
Semplice	3	3.6	0	7.8
Copia elaborata con elementi di programmazione	16	17	0	61.85
Memoria di prosa	6.5	5.5	0	
Digit span	4	3.75	1	
Fluenza verbale				
Fonemica	26	25	2	
Semantica	35	35	2	

Dalla valutazione strutturata e dall'osservazione sistematica iniziale si riporta un deficit parziale dell'orientamento temporale e spaziale e un'aprassia dello sguardo: malgrado lo "sforzo" nel dirigere lo sguardo, gli occhi non si muovono verso la direzione richiesta, ma si rileva solo il movimento del capo. Tale sintomo è presente solo nella fase iniziale ed è tra i primi a rientrare. La paziente presenta

deficit di memoria e ridotta attenzione selettiva, non riesce a “prestare attenzione” contemporaneamente a più oggetti presenti o individuare immagini figura/sfondo. Ad esempio, per oggetti presenti sul comodino o nel beauty case: ne può vedere solo uno alla volta, oppure afferma di non riconoscerne nessuno. Il problema non si presenta su un solo oggetto, ma si osserva sulle parti relative al singolo oggetto. I colori vengono riconosciuti solo se presentati singolarmente; se richiesto di scegliere un colore specifico tra altri, la paziente riferisce di non vederlo, malgrado siano tutti posti all’interno del campo visivo. Tale manifestazione è sinonimo di simultagnosia.

La paziente deve fare appello alla propria esperienza per convincersi che le forbici non siano “enormi” o che l’albero visto oltre la finestra non sia “enorme” e non stia “venendoci incontro, muovendosi, per caderci addosso”. Si osserva dunque un’alterata percezione delle distanze e delle dimensioni, un adeguamento del gesto, con lo scopo dell’afferrarlo, basato sulla percezione alterata: ad esempio, le mani tendono all’oggetto in posizione allargata e si adattano alle reali dimensioni solo nel momento in cui toccano le forbici. Si rileva dismetria visuo-percettiva, in quanto la paziente non riesce ad afferrare gli oggetti una volta visti: riferisce di vedere l’oggetto tenuto in mano dall’operatore a varie distanze e in più posizioni del campo visivo, ma alla richiesta di prendere l’oggetto, i movimenti risultano fortemente imprecisi, seppur la direzione sia fortemente corretta: “Io lo vedo, ma non riesco a prenderlo... non capisco”. Tale manifestazione suggerisce la presenza di atassia ottica.

La prensione degli oggetti contemporaneamente con entrambi gli arti risulta difficoltosa, ma l’esecuzione rimane possibile con un arto solo alla volta, seppure migliore con il destro. A proposito, la paziente parla di “effetto calamita, non si stacca dal tavolino (l’oggetto); è pesante, devo fare forza per scollarlo”. Si riporta grave riduzione della capacità di ricopiare disegni sia su copia, sia in prove con elementi di programmazione e difficoltà di scrittura: le singole lettere risultano sovrapposte fino a rendere, in alcuni casi, illeggibile la parola scritta. Integri rimangono la lettura e il riconoscimento delle singole lettere. Sono evidenti le difficoltà di calcolo e il disorientamento destra/sinistra.

6.1 Discussione

Report di casi di ictus con AIWS

Nella letteratura selezionata per questa revisione sistematica, si incontrano quattro report che descrivono l’apparizione di sintomi di AIWS in cinque pazienti con lesione cerebrale derivante da

ictus. Si presenta una breve descrizione dei casi, tutti adulti, poiché condividono caratteristiche come eziologia ed età con la paziente il cui caso viene presentato sopra.

Chamaco Velasquez et al. (2016) riporta il caso di due pazienti di 55 e 74 anni d'età. L'evoluzione della patologia cerebrovascolare di cui soffrono scatena sintomi allucinatori atipici (in realtà vengono poi descritti, più propriamente, come distorsioni). Il primo paziente ha una storia di parestesia alla gamba sinistra che progredisce al braccio omolaterale, difficoltà linguistica articolatoria, eloquio incoerente, compromissione della memoria a breve termine e sensomotoria, lieve emiparesi, disorientamento nel tempo, atassia, strani comportamenti, di cui non ha consapevolezza. La distorsione visiva coinvolge le immagini dell'emicampo visivo sinistro e consistono in dismorfopsia, macropsia, teleopsia, distorsioni cromatiche e palinopsia. La consapevolezza che si tratti di distorsioni incoerenti con la realtà viene preservata. Il secondo paziente, a seguito di uno shock (qui non specificato), presenta un'improvvisa e totale incapacità percettiva relativa all'emicampo visivo sinistro, emianopsia e lieve neglect spaziale unilaterale sinistro. Inoltre, lamenta macropsia. Nel primo paziente la TC rivela ipodensità del segnale nel territorio dei rami talamoperforanti dorsolaterale e temporoccipitale dell'arteria cerebrale posteriore destra. Dall'EEG risulta un'attività epilettica focale nel lobo occipitale e un'attività lenta nell'area posteriore destra, coincidente con il territorio della lesione ischemica. Nel secondo paziente la TC rivela un'emorragia acuta nell'area occipitale destra; la MRI mostra un'elevata intensità di segnale alla periferia della lesione e una lesione iperintensa. I risultati sono compatibili con un'emorragia intraparenchimale nell'area cortico-sottocorticale occipitale destra che esercita un effetto massa; l'EEG è nella norma. In pazienti con AIWS, gli studi di neuroimmagine mostrano generalmente una tendenziale ipoattività nella corteccia visiva primaria dell'emisfero non dominante, coincidenti con le aree di Brodmann 18 e 19, corrispondenti al solco calcarino e al giro linguale. Si osserva anche iperattivazione del lobo parietale superiore destro e ipoperfusione dei lobi frontale e parietale destri. Nei casi in cui l'eziologia è emicranica, i VEP mostrano, tendenzialmente, maggiore ampiezza, dovuta probabilmente ad un'ischemia transitoria del tratto visivo. Nei due pazienti descritti, le cause dei sintomi di AIWS sembrano essere, rispettivamente, epilessia secondaria a lesioni ischemiche ed emorragiche; tali lesioni hanno coinvolto, in entrambi i casi, regioni occipitali (Chamaco Velasquez et al., 2016).

Si riporta un caso singolo di una paziente di 80 anni con anamnesi di emicrania e ictus emorragico. Presenta episodi di distorsioni visive (macropsia) rispetto alla propria immagine corporea della durata di 15 minuti, seguite da nebbia visiva e mal di testa, a sua volta seguito da emianopsia omonima e fotosensibilità. La MRI mostra un'emorragia nel lobo occipitale destro, l'EEG effettuato a diverse ore dall'episodio è nella norma (Brooks et al., 2019).

Garcia Cabo et al. (2019) riporta il caso di una paziente di 95 anni che ha subito un ictus ischemico. Dall'esame neurologico risulta soffrire di emianopsia omonima sinistra, senza ulteriori compromissioni neurologiche e cognitive. Mostra sintomi allucinatori limitati all'emicampo visivo sinistro (animali che si avvicinano da sinistra, assenti) e distorsioni visive (micropsia e macropsia): "gente con le mani molto piccole, familiari con la testa molto grande, se si avvicinano da sinistra, immagini distorte". La paziente è sempre consapevole che si tratti di disturbi percettivi. La TC rivela ipodensità nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore destra, inficiando il solco calcarino, situato nella regione occipitale; l'EEG dimostra un rallentamento del segnale posteriore destro, localizzazione coincidente con l'area della lesione (Garcia Cabo et al., 2019).

Un'evidenza suggerisce che un ictus ischemico probabilmente localizzato nel nucleo talamico ventrale posterolaterale (VPL) destro sia determinante per lo sviluppo di episodi di macrosomatognosia. In particolare, un paziente di 45 anni, presenta mal di testa in regione occipitale destra e tutta una serie di sintomi localizzati a sinistra: iperschemazia e paraschemazia (sintomi somestesici della AIWS) associati a deficit sensoriali, emianopsia emilaterale, emiparesi e atassia cerebellare. Un esame di DTI rivela che le connessioni più eloquenti delle proiezioni della lesione sono il precuneo omolaterale, il lobulo parietale superiore, la corteccia somatosensoriale primaria destra e in misura minore la corteccia motoria primaria destra. La MRI ha mostrato atrofia nel talamo laterale destro, nell'ippocampo destro, nel giro linguale e paraippocampale destro e nel cervelletto destro, altre anomalie compatibili con un insulto ischemico acuto nelle regioni occipitali destre, ischemia puntiforme negli emisferi cerebellari destro e sinistro e coinvolgimento della capsula interna destra. Si dimostra così che il nucleo talamico VPL destro è un importante mediatore nella formazione di distorsioni somestesiche, anche in assenza di una lesione diretta del lobo parietale, in un meccanismo di "diaschisi" (ElTarhouni et al., 2020).

Discussione del caso

Si presenta il caso di una paziente di 70 anni con lesione da ictus emorragico e una diagnosi di sindrome di Bálint-Holmes, che presenta, al di là dei classici sintomi, ulteriori interessanti sintomi riconducibili ad alcuni aspetti di AIWS, riassumibili in metamorfopsia. La sindrome di Bálint-Holmes viene descritta come un'entità clinica che combina un insieme di complessi disturbi del comportamento spaziale che appaiono a seguito di un danno parietale posteriore bilaterale, regione della via visiva dorsale. Essa consiste in una combinazione di sintomi visuomotori e percettivi, coinvolgendo cognizione spaziale, attenzione e controllo motorio. Si considera che i sintomi possano verificarsi isolatamente, ma essa si riassume in una triade specifica: atassia ottica, simultagnosia e aprassia oculare (Pisella et al., 2020).

Nel contesto della simultagnosia, si riscontra un deficit di natura attenzionale, in particolare riguardo attenzione selettiva. La paziente non riesce a “prestare attenzione” contemporaneamente a più oggetti presenti o individuare immagini figura/sfondo. Ad esempio, per oggetti presenti sul comodino o nel beauty case: ne può vedere solo uno alla volta, oppure afferma di non riconoscerne nessuno. Il problema non si presenta su un solo oggetto, ma si osserva sulle parti relative al singolo oggetto. I colori vengono riconosciuti solo se presentati singolarmente; se richiesto di scegliere un colore specifico tra altri, la paziente riferisce di non vederlo, malgrado siano tutti posti all'interno del campo visivo.

In uno studio prospettico longitudinale di Smith et al. (2015), si osservano 9 pazienti pediatriche per il periodo di un anno. I soggetti soffrono di emicrania in combinazione con allucinazioni e illusioni, ma soprattutto con distorsioni nella misura delle dimensioni, nel senso del tempo, nella percezione dei colori e del movimento. Nella letteratura riguardante l'AIWS è ricorrente la segnalazione di casi in cui il paziente riferisce una distorsione nella percezione dei colori. Tale riferimento non è chiarissimo, non viene fornita una spiegazione approfondita del sintomo. Blom et al., nella sua revisione sistematica del 2016, riporta che nel 10% dei casi di AIWS vengono descritti sintomi di distorsione cromatica. La difficoltà nella percezione dei colori sembra essere di tipo attenzionale, nella paziente con sindrome di BH, ma potrebbe anche trattarsi di una distorsione a livello dell'elaborazione cromatica relativa alla corteccia, l'acromatopsia, una limitata o assente abilità di percepire i colori, o meglio, la discromatopsia, una loro confusione.

La paziente deve fare appello alla propria esperienza per convincersi che le forbici non siano “enormi” o che l'albero visto oltre la finestra non sia “enorme” e non stia “venendoci incontro, muovendosi, per caderci addosso”. Si osserva dunque un'alterata percezione delle distanze e delle dimensioni, un adeguamento del gesto, con lo scopo dell'afferrarlo, basato sulla percezione alterata: ad esempio, le mani tendono all'oggetto in posizione allargata e si adattano alle reali dimensioni solo nel momento in cui toccano le forbici. Si tratta di una manifestazione di distorsione percettiva davvero lampante. Uno dei sintomi più diffusi nella AIWS è quello della macropsia o del suo corrispettivo, la micropsia: gli oggetti appaiono più grandi o più piccoli di come sono nella realtà. La paziente riporta tale sintomo nel caso delle forbici e dell'albero. Quest'ultimo si trova, ovviamente, al di fuori della stanza della paziente, oltre la finestra. Lei però deve sforzarsi di ricordare che lo sta percependo in maniera alterata, perché teme che possa “caderle addosso”. L'alterazione non è limitata alle dimensioni dell'oggetto, spropositate, ma anche alla distanza alla quale lo percepisce, che è ravvicinata, sintomo di pelopsia: gli oggetti appaiono più vicini di come sono nella realtà. Si rileva anche il sintomo di illusione di movimento, dato che l'albero sembra “muoversi” e “andarle incontro”, sintomo di cinetopsia. Per

quanto riguarda la precisa dicitura dei sintomi sopra riportati, si dice macroprossipopia la percezione che gli oggetti siano più grandi e più vicini della realtà. Tale visione sembra suggerire un'implicazione più percettiva che motoria in sé.

Nel manuale di neuropsicologia di Vallar e Papagno (2018) si descrive come i sintomi della sindrome di Bálint-Holmes si traducano, nella vita quotidiana, in difficoltà nella stima delle dimensioni e delle distanze degli oggetti. Nella paziente si rileva dismetria visuo-percettiva, in quanto non riesce ad afferrare gli oggetti una volta visti: riferisce di vedere l'oggetto tenuto in mano dall'operatore a varie distanze e in più posizioni del campo visivo, ma alla richiesta di prendere l'oggetto, i movimenti risultano fortemente imprecisi, seppur la direzione sia fortemente corretta: "Io lo vedo, ma non riesco a prenderlo... non capisco". Tale manifestazione suggerisce la presenza di atassia ottica. Ogni descrizione di distorsione esperita dalla paziente è il frutto di una consapevolezza ferma dell'anomalia percettiva delle relazioni spaziali degli oggetti dell'ambiente che la attornia. Tali rappresentazioni potrebbero, inoltre, non essere tradotte correttamente in uno schema motorio coerente. Pacheva e Ivanov, nel loro studio del 2013, raccolgono 111 partecipanti pediatrici che soffrono di emicrania associata a manifestazioni di AIWS. Tra i sintomi che elencano, si nota l'atassia. Nella revisione di Pisella e colleghi (2020), si interpreta come un mismatch tra la rappresentazione corporea costruita su una serie di informazioni di feedback propriocettivo e la rappresentazione visiva dell'ambiente, risultante da un deficit di localizzazione.

Date le manifestazioni sintomatiche della paziente, potrebbe essere collocata nella categoria di Tipo B di AIWS, sintomi di distorsione percettiva visiva. Nella categoria A (si veda Tabella 4), rientrano i pazienti che sperimentano distorsioni percettive somestesiche o non visive, come un'anomala rappresentazione del proprio schema o della propria immagine corporea, dello spazio occupato e dalle sue dimensioni. Esiste una terza categoria, Tipo C di AIWS, dove ricadono tutti i soggetti che condividono esperienze di tipo A e di tipo B. La paziente riporta una lesione bilaterale a sede parieto-occipitale e una neoformazione, che esercita effetto di massa in zona parietale posteriore sinistra. Dato che la paziente è destrimane, non si può affermare che questa seconda lesione sia localizzata nell'emisfero non dominante, dato incoerente con la letteratura. Si deve però tenere in considerazione la lesione emorragica bilaterale, che si situa in una regione fortemente implicata nello sviluppo di AIWS, secondo le evidenze di neuroimmagine. I risultati di lesion mapping su pazienti di tipo B dello studio di Piervincenzi et al. (2021) sopra illustrato, sono coerenti con la localizzazione della lesione della paziente e sostengono l'ipotesi che attribuisce i sintomi ad una manifestazione di AIWS. La paziente non lamenta distorsioni somestesiche come quelle sopra descritte, ma dalla sua manifestazione di atassia ottica scaturisce una riflessione sulla rappresentazione di immagine o schema

corporeo e della loro incongruenza, nonché sulle ripercussioni a livello attuativo dello schema motorio, che potrebbe più o meno coerentemente essere adattato ad una o all'altro.

Pitron e Vignemont (2017) riportano come l'AIWS sia stata descritta in letteratura come la distruzione dell'immagine corporea; si domandano se lo schema corporeo subisca la stessa alterazione. Notano che non vengono mai riportati deficit motori associati alle anomalie percettive, ma ciò potrebbe derivare da una mancata descrizione, piuttosto che all'assenza del disturbo. Gli autori illustrano cinque casi in cui i pazienti sperimentano una distorsione dell'immagine corporea, che però non inficia il movimento o l'azione in sé, pur modificando le aspettative sensomotorie; il movimento, eseguito correttamente come d'abitudine, senza tener conto della distorsione, non agisce come feedback su di essa. In particolare, viene discusso il caso di una paziente che, nell'azione motoria di camminare, percepisce il proprio corpo come molto piccolo, ma continua a camminare normalmente. In aggiunta, i passi, di normale lunghezza, non hanno alcun effetto e non cancellano la percezione di essere piccola. A questo proposito, gli stessi autori scrivono: "Immagine e schema corporeo possono funzionare indipendentemente l'uno dall'altro e non comunicare"; in caso di dissociazione tra i due, dovuta ad un'anomalia percettiva della prima o del secondo, le rappresentazioni si distinguono e contengono, rispettivamente, le informazioni per la percezione e per l'azione. Pitron et al., (2018) aggiunge che le due rappresentazioni si co-costruiscono, rispondendo ad una replica di Gadsby del 2018, che lo aveva invitato a chiarire il modello di influenza tra le due. Si evidenzia quindi un modello seriale, in cui lo schema corporeo detiene un primato sull'immagine corporea, che sembrerebbe essere una rappresentazione più a breve termine e più frequentemente aggiornata. Lo schema corporeo alimenta la costruzione di un'immagine corporea coerente, che può influenzare, a sua volta, il primo, se la discrepanza tra i due è sostanziale; la loro co-costruzione, in retroazione, minimizza le discrepanze. Nonostante ciò, si ritiene che possa comunque verificarsi una dissociazione finale tra i contenuti delle due rappresentazioni. Non si è a conoscenza di altri casi di sindrome di Bálint-Holmes in comorbidità con AIWS. Si tratta di due sindromi rare, la prima gode di un criterio di diagnosi ed è largamente riconosciuta nel panorama clinico e dalla comunità scientifica, mentre la seconda è carente sotto questi aspetti, anche se le evidenze si sommano le une alle altre incrementandone la consapevolezza.

7 Limiti

Le tecniche di neuroimmagine presentano il limite di una visualizzazione differita rispetto all'episodio. Pochi sono gli esami effettuati durante la manifestazione sintomatica, poiché essa è breve e spontanea. Un altro limite individuato riguarda la quasi totale assenza dei gruppi di controllo negli studi effettuati su coorti di partecipanti. Relativamente alla metodologia di questa revisione, non è sempre risultato possibile effettuare un conteggio univoco dei pazienti. Per quanto riguarda i sintomi e la loro frequenza, è stato possibile collocare solo parte dei pazienti all'interno di una categoria di sintomi (A, B o C), poiché le descrizioni spesso non sono esaustive o precise. Analogamente, gli stessi clinici riferiscono di risalire con difficoltà all'eziologia della sindrome, dunque sono stati conteggiati i casi dove tale distinzione fosse esplicita e definitiva.

8 Conclusioni

La letteratura non conta di un numero enorme di testimonianze della sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie. Si tratta di una sindrome considerata rara, implica distorsioni percettive di tipo visivo e somestesico, colpisce adulti e bambini. Nella presente revisione si è cercato di indagarne le cause e i sintomi, la frequenza di manifestazione relativamente all'età e le basi neurali. La diagnosi avviene per anamnesi del paziente, ma spesso non avviene un'identificazione precisa a causa della carenza di criteri diagnostici condivisi; la sindrome è considerata transitoria e benigna; dunque, il trattamento è rivolto alle condizioni patologiche sottostanti. Stante questo, è decisivo effettuare una diagnosi differenziale precisa, in un'ottica di intervento mirato al trattamento e alla risoluzione dei sintomi. In letteratura, si propone l'inserimento in una classificazione internazionale delle malattie o in un manuale statistico diagnostico. Esami di neuroimmagine sono utili all'eventuale riconoscimento e all'esclusione di tali condizioni patologiche, ma talvolta vengono effettuati con scopo di indagine delle basi neurali e dei correlati neuroanatomici e funzionali relativi alla sindrome. Il caso originale di sindrome di Bálint-Holmes che è stato presentato ha mostrato come sia possibile riscontrare sintomi tipici di AIWS in pazienti con danno cerebrale causato da ictus e ha permesso di discutere quanto i correlati neuroanatomici della sindrome di Bálint-Holmes e quelli associati ad AIWS siano in parte comuni.

Bibliografia

- Anand S. (2019). Alice in Wonderland Syndrome and Charles Bonnet Syndrome: Similar but not so similar!. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 53(6), 585. <https://doi.org/10.1177/0004867419844309>
- Beh, S. C., Masrour, S., Smith, S. V., & Friedman, D. I. (2018). Clinical characteristics of Alice in Wonderland syndrome in a cohort with vestibular migraine. *Neurology. Clinical practice*, 8(5), 389–396. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000518>
- Blom J. D. (2016). Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. *Neurology. Clinical practice*, 6(3), 259–270. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000251>
- Blom, J. D. (2010). *A dictionary of hallucinations* (p. 168). New York: Springer.
- Blom, J. D., Nanuashvili, N., & Waters, F. (2021). Time Distortions: A Systematic Review of Cases Characteristic of Alice in Wonderland Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, 12, 668633. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.668633>
- Blom, J. D., Nanuashvili, N., & Waters, F. (2021). Time Distortions: A Systematic Review of Cases Characteristic of Alice in Wonderland Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, 12, 668633. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.668633>
- Blom, J. D., Ter Meulen, B. C., Dool, J., & Ffytche, D. H. (2021). A century of prosopometamorphopsia studies. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 139, 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.03.001>
- Brigo, F., Zanchin, G., Martini, M., Lorusso, L., & Study Group on the History of Neurology of the Italian Neurological Society (2022). Jean-Martin Charcot (1825-1893) and the "Alice in Wonderland syndrome". *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(3), 2141–2144. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05531-5>
- Brooks, J. B. B., Prosdocimi, F. C., Rosa, P. B. D., & Fragoso, Y. D. (2019). Alice in Wonderland syndrome: "Who in the world am I?". *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(9), 672–674. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190094>
- Brumm, K., Walenski, M., Haist, F., Robbins, S. L., Granet, D. B., & Love, T. (2010). Functional magnetic resonance imaging of a child with Alice in Wonderland syndrome during an episode of micropsia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 14(4), 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2010.03.007>
- Bui, E., Chatagner, A., & Schmitt, L. (2010). Alice in wonderland syndrome in major depressive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(3), 352.e16–352.e16. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.3.352.e16>
- Camacho Velasquez, J. L., Rivero Sanz, E., Tejero Juste, C., & Suller Marti, A. (2016). Alice in Wonderland syndrome in cerebrovascular disease. *Síndrome de Alicia en el país de las maravillas en patología cerebrovascular. Neurología (Barcelona, Spain)*, 31(6), 418–420. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.009>
- Cazzato, V., Mian, E., Serino, A., Mele, S., & Urgesi, C. (2015). Distinct contributions of extrastriate body area and temporoparietal junction in perceiving one's own and others' body. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 15(1), 211–228. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0312-9>

- Coleman, S.M. (1933). Misidentification and Non-Recognition. *British Journal of Psychiatry*, 79, 42-51.
- Copperman S. M. (1977). "Alice in Wonderland" syndrome as a presenting symptom of infectious mononucleosis in children: a description of three affected young people. *Clinical pediatrics*, 16(2), 143–146. <https://doi.org/10.1177/000992287701600205>
- Dugauquier, A., & Bidgoli, S. (2020). Methylphenidate-associated Alice in Wonderland syndrome. *European journal of ophthalmology*, 1120672120978882. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1120672120978882>
- ElTarhouni, A. H., Beer, L., Mouthon, M., Erni, B., Aellen, J., Annoni, J. M., Accolla, E., Dieguez, S., & Chabwine, J. N. (2020). The right thalamic ventral posterolateral nucleus seems to be determinant for macrosomatognosia: a case report. *BMC neurology*, 20(1), 393. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01970-3>
- Evans R. W. (2006). Reversible palinopsia and the Alice in Wonderland syndrome associated with topiramate use in migraineurs. *Headache*, 46(5), 815–818. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00458_1.x
- Frattale, I., Papetti, L., Ursitti, F., Sforza, G., Monte, G., Voci, A., Proietti Checchi, M., Mazzone, L., & Valeriani, M. (2023). Visual Disturbances Spectrum in Pediatric Migraine. *Journal of clinical medicine*, 12(8), 2780. <https://doi.org/10.3390/jcm12082780>
- G Lerner, A., & Lev-Ran, S. (2015). LSD-associated "Alice in Wonderland Syndrome"(AIWS): A Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) Case Report. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 52(1), 67–68.
- Gadsby S. (2018). How are the spatial characteristics of the body represented? A reply to Pitron & de Vignemont. *Consciousness and cognition*, 62, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.04.011>
- García-Cabo, C., Fernández-Domínguez, J., García-Rodríguez, R., & Mateos Marcos, V. (2019). Alice in Wonderland syndrome as the initial and sole manifestation of ischaemic stroke. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas como primera y única manifestación de un ictus isquémico. *Neurología*, 34(7), 487–488. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.011>
- Golden G. S. (1979). The Alice in Wonderland syndrome in juvenile migraine. *Pediatrics*, 63(4), 517–519.
- Hamed S. A. (2010). A migraine variant with abdominal colic and Alice in Wonderland syndrome: a case report and review. *BMC neurology*, 10, 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-2>
- Hasan, A., & Cousin, G. C. (2015). Alice in Wonderland syndrome and hypermobility of the temporomandibular joint: association or coincidence?. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 53(3), 298. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.12.013>
- Jia, Y., & Miao, Y. (2018). Evidence for the Perception of Time Distortion During Episodes of Alice in Wonderland Syndrome. *The Journal of nervous and mental disease*, 206(6), 473–475. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000825>
- Kring A.M., Davison G. C., Neale J. M e Johnson S. L (2017). *Psicologia clinica*. Zanichelli
- Lanska, D. J., & Lanska, J. R. (2018). The Alice-in-Wonderland Syndrome. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 42, 142–150. <https://doi.org/10.1159/000475722>
- Lippman, Caro W. Certain Hallucinations Peculiar to. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 116(4):p 346-351, October 1952.

- Liu, A. M., Liu, J. G., Liu, G. W., & Liu, G. T. (2014). "Alice in wonderland" syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatric neurology*, 51(3), 317–320. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.007>
- Mastria, G., Mancini, V., Cesare, M. D., Puma, M., Alessiani, M., Petolicchio, B., Viganò, A., & Di Piero, V. (2021). Prevalence and characteristics of Alice in Wonderland Syndrome in adult migraineurs: Perspectives from a tertiary referral headache unit. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 41(5), 515–524. <https://doi.org/10.1177/0333102420968245>
- Mastria, G., Mancini, V., Viganò, A., & Di Piero, V. (2016). Alice in Wonderland Syndrome: A Clinical and Pathophysiological Review. *BioMed research international*, 2016, 8243145. <https://doi.org/10.1155/2016/8243145>
- Mehta, U. M., Thippeswamy, H., Bharath, R. D., & Satishcandra, P. (2015). Paraşemazinin Fenomenolojik ve Tanısal Kapsamı: Bir Olgu Sunumu [Phenomenological and Diagnostic Implications of Paraschemazia: A Case Report]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 26(2), 138–141.
- Mizuno, M., Kashima, H., Chiba, H., Murakami, M., & Asai, M. (1998). 'Alice in Wonderland' syndrome as a precursor of depressive disorder. *Psychopathology*, 31(2), 85–89. <https://doi.org/10.1159/000029027>
- Pacheva, I., & Ivanov, I. (2013). Acute confusional migraine: is it a distinct form of migraine?. *International journal of clinical practice*, 67(3), 250–256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12094>
- Perdices M. (2018). The Alice in Worderland Syndrome. *Neuropsychological rehabilitation*, 28(2), 189–198. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1224191>
- Piervincenzi, C., Petsas, N., Gianni, C., Di Piero, V., & Pantano, P. (2022). Alice in Wonderland syndrome: a lesion mapping study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(5), 3321–3332. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05792-0>
- Piervincenzi, C., Petsas, N., Viganò, A., Mancini, V., Mastria, G., Puma, M., Gianni, C., Di Piero, V., & Pantano, P. (2023). Functional connectivity alterations in migraineurs with Alice in Wonderland syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(1), 305–317. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06404-1>
- Piervincenzi, C., Petsas, N., Viganò, A., Mancini, V., Mastria, G., Puma, M., Gianni, C., Di Piero, V., & Pantano, P. (2023). Functional connectivity alterations in migraineurs with Alice in Wonderland syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(1), 305–317. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06404-1>
- Pisella, L., Vialatte, A., Khan, A. Z., & Rossetti, Y. (2021). Bálint syndrome. *Handbook of clinical neurology*, 178, 233–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821377-3.00011-8>
- Pitron, V., & de Vignemont, F. (2017). Beyond differences between the body schema and the body image: insights from body hallucinations. *Consciousness and cognition*, 53, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2017.06.006>
- Pitron, V., Alsmith, A., & de Vignemont, F. (2018). How do the body schema and the body image interact?. *Consciousness and cognition*, 65, 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.08.007>
- PLOS Medicine (OPEN ACCESS) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine* 2021;18(3):e1003583. doi: 10.1371/journal.pmed.1003583

- Podoll, K., Ebel, H., Robinson, D., & Nicola, U. (2002). Sintomi essenziali ed accessori nella sindrome di Alice nel paese delle meraviglie [Obligatory and facultative symptoms of the Alice in wonderland syndrome]. *Minerva medica*, 93(4), 287–293.
- Rasmussen, P. D., Vilmar, J. W., & Nielsen, J. E. K. (2019). *Ugeskrift for laeger*, 181(28), V02190105.
- Rothner, A. D., & Parikh, S. (2016). Migraine Variants or Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine and Other Unusual Pediatric Headache Syndromes. *Headache*, 56(1), 206–214. <https://doi.org/10.1111/head.12750>
- Shammas M. K. (2020). The Curious Case of the Fast Feelers: A Reflection on Alice in Wonderland Syndrome. *Pediatric neurology*, 111, 14–16. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.004>
- Smith, R. A., Wright, B., & Bennett, S. (2015). Hallucinations and illusions in migraine in children and the Alice in Wonderland Syndrome. *Archives of disease in childhood*, 100(3), 296–298. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305283>
- Takaoka K. (2001). 'Alice in Wonderland' syndrome as a precursor of delusional misidentification syndromes. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 5(2), 149–151. <https://doi.org/10.1080/136515001300375361>
- Takaoka, K., & Takata, T. (1999). 'Alice in Wonderland' syndrome and Lilliputian hallucinations in a patient with a substance-related disorder. *Psychopathology*, 32(1), 47–49. <https://doi.org/10.1159/000029066>
- Todd J (1955) The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J* 73:701–704
- Trevizol, A. P., Cerqueira, R., Brietzke, E., & Cordeiro, Q. (2018). Alice in Wonderland syndrome secondary to optical neuromyelitis caused by varicella. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 52(8), 805–806. <https://doi.org/10.1177/0004867418772348>
- Tu, H., Pilato, E., & Sienaert, P. (2023). Alice in Wonderland syndrome and bipolar depression. *Bipolar disorders*, 10.1111/bdi.13292. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.13292>
- Valença, M. M., de Oliveira, D. A., & Martins, H. A. (2015). Alice in Wonderland Syndrome, Burning Mouth Syndrome, Cold Stimulus Headache, and HaNDL: Narrative Review. *Headache*, 55(9), 1233–1248. <https://doi.org/10.1111/head.12688>
- Vallar, G., & Papagno, C. (Eds.). (2018). *Manuale di neuropsicologia: clinica ed elementi di riabilitazione*. Società editrice il Mulino, Spa.
- Vilela, M., Fernandes, D., Salazar, T., Sr, Maio, C., & Duarte, A. (2020). When Alice Took Sertraline: A Case of Sertraline-Induced Alice in Wonderland Syndrome. *Cureus*, 12(8), e10140. <https://doi.org/10.7759/cureus.10140>

Appendice

Link al file Excel nel quale è possibile visualizzare i dati degli articoli di questa revisione sistematica, caricato su Open Science Framework.

https://osf.io/j37mh/?view_only=7943f4eca3ac4080857d91885589f7ea

Ringraziamenti

Ringrazio la mia relatrice, la professoressa Mariagrazia Ranzini per la costante attenzione e la grande disponibilità e professionalità con cui mi ha guidato nella stesura di questo lavoro.

Ringrazio la dott.ssa Maria Daniela Cortese per le preziose informazioni e il contributo che mi ha fornito.