

Jean-Martin Charcot (1825-1893) e la prima descrizione della “sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie”

Francesco Brigo¹, Mariano Martini², Lorenzo Lorusso³

¹Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano, Italy; ²Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy - E-mail: mariano.yy@gmail.com, mr.martini@unige.it ³ UOC Neurology and Stroke Unit, ASST Lecco, Merate, LC, Italy

§ Collaborazione: *Gruppo di Studio per la Storia della Neurologia, Società Italiana di Neurologia (SIN)

Riassunto: La “sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie” (SAPM) è un disturbo neurologico caratterizzato da dispercezioni visive o somestesiche frequentemente associate all’emicrania. La prima descrizione documentata di SAPM è quella di un paziente con macrosomatognosia ed emicrania con aura visitato da Jean-Martin Charcot (1825-1893) durante una lezione tenuta il 22 novembre 1887 alla Salpêtrière. Sebbene all’epoca questa condizione non fosse conosciuta, Jean-Martin Charcot cercò di inquadrare il complesso di sintomi riconducendoli all’emicrania con aura e all’epilessia sensitiva. Tale identificazione, sebbene discutibile, suggerì correttamente al neurologo la presenza di un disturbo dell’eccitabilità corticale di aree preposte all’elaborazione e alla percezione di stimoli sensitivi.

Parole chiave: Jean-Martin Charcot, storia della neurologia, SAPM, Salpêtrière

JEAN-MARTIN CHARCOT (1825-1893) AND THE FIRST DESCRIPTION OF THE “ALICE IN WONDERLAND SYNDROME”

Abstract: The “Alice in Wonderland Syndrome” is a neurological disorder characterized by visual or somatic disturbances frequently associated with migraine. The first documented description of this syndrome is that of a patient with macrosomatognosia and migraine with aura evaluated by Jean-Martin Charcot (1825-1893) during a lecture given on November 22, 1887 at the Salpêtrière. Although at the time this condition was unknown, Charcot attributed the complex of symptoms to migraine with aura and sensory epilepsy. This diagnosis, although questionable, correctly suggested the presence of a cortical excitability disorder of areas responsible for processing and perception of sensory stimuli.

Key words: Jean-Martin Charcot, history of neurology, Alice in Wonderland syndrome, Salpêtrière

JEAN-MARTIN CHARCOT (1825-1893) Y LA PRIMERA DESCRIPCIÓN DEL “SÍNDROME DE ALICIA EN EL PAÍS DE LAS MARAVILLAS”

Resumen: El “síndrome de Alicia en el país de las maravillas” es un trastorno neurológico caracterizado por alteraciones visuales o somáticas frecuentemente asociadas con la migraña. La primera descripción documentada de este síndrome es la de un paciente con macrosomatognosia y migraña con aura evaluada por Jean-Martin Charcot (1825-1893) durante una conferencia impartida el 22 de noviembre de 1887 en la Salpêtrière. Aunque en ese momento se desconocía esta condición, Charcot atribuyó el complejo de síntomas a migraña con aura y epilepsia sensorial. Este diagnóstico, aunque cuestionable, sugirió correctamente la presencia de un trastorno de excitabilidad cortical de áreas responsables del procesamiento y percepción de los estímulos sensoriales.

Palabras Clave: Jean-Martin Charcot, historia de la neurología, síndrome de Alicia en el país de las maravillas, Salpêtrière

Introduzione

La “sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie” (SAPM; in Inglese: “Alice in Wonderland syndrome”) è un disturbo neurologico caratterizzato da una alterata percezione del proprio schema corporeo, eventualmente associata a sintomi dispercettivi visivi o somestesici (1, 2).

Dispercezioni visive (metamorfopsia) sono i sintomi più comuni (pur se poco specifici e assenti nella descrizione originaria) della SAPM, con micropsia e macropsia riportati nel 58.6% e 45.0% dei pazienti (1).

Tuttavia si possono verificare anche sintomi somestesici (considerati più specifici) e altri disturbi non visivi (1). Questa sindrome è considerata un’entità rara, sebbene fino al 30% degli adolescenti possa sperimentare, anche se saltuariamente e in maniera transitoria, sintomi riferibili ad essa (1).

L’eziologia di SAPM è estremamente eterogenea: in soggetti di età pediatrica e negli adolescenti la causa più frequente (21.6% dei casi) è l’encefalite infettiva, soprattutto da virus Epstein-Barr, mentre il 17.5% si associa all’emicrania; negli adulti l’emicrania è di gran lunga la condizione di più frequente riscontro (9.6% dei casi di SAPM) (1,3).

Recenti dati di neuroimaging suggeriscono che il carrefour temporo-parieto-occipitale sia una struttura chiave nella fisiopatologia di questo quadro clinico (4). La prognosi è strettamente dipendente dalla causa sottostante; i sintomi regrediscono completamente nel 46.7% dei casi, ma possono persistere nelle forme secondarie ad encefalite (1).

Il termine di SAPM, coniato nel 1955 dallo psichiatra inglese John Todd (1914–1987) (5,6), si rifà al titolo del famoso romanzo (1865) di Lewis Carroll, pseudonimo di Charles Lutwidge Dodgson (1832–1898). Nell’opera, Alice cambia dimensioni ben 12 volte, crescendo e rimpicciolendo (Figura 1), ed è stato ipotizzato che le esperienze vissute dalla protagonista riflettano alcuni sintomi sperimentati dallo stesso Carroll (7). Lo scrittore e matematico britannico soffriva infatti di attacchi di emicrania, spesso preceduti da fenomeni di aura visiva, che lo indussero a consultare il celebre oftalmologo William Bowman (1816–1892) (8). Secondo un’ipotesi alternativa, Carroll sarebbe stato a conoscenza delle proprietà allucinogene del



Figura 1. Illustrazione originale di Sir John Tenniel (1820–1914) tratta da “Alice’s Adventures in Wonderland” (Alice nel Paese delle Meraviglie, 1865). Immagine di pubblico dominio.

fungo *Amanita muscaria*, che avrebbe descritto nella sua opera (9).

Molti sintomi riferibili alla SAPM erano già stati riportati nella Letteratura medica prima del 1955, sia in trattati di neurologia generale (10) che in alcune descrizioni delle conseguenze cliniche di lesioni occipitali in soldati durante la Prima Guerra Mondiale (11).

In questo articolo presentiamo quella che è attualmente considerata la prima descrizione nota in Letteratura medica di sintomi riferibili a SAPM. Si tratta del resoconto clinico di un paziente visitato da Jean-Martin Charcot (1825–1893) durante una delle famose lezioni tenute alla Salpêtrière (12; 13).

Durante queste lezioni, che si svolgevano il martedì, il neurologo francese visitava alcuni pazienti di fronte ad un vasto auditorio, dando prova del suo acume diagnostico e della notevole abilità nel formulare precise diagnosi di localizzazione anatomica partendo dai dati anamnestici ed obiettivi. La trascrizione di queste lezioni, eseguite dai suoi allievi, sono un documento affascinante e dimostrano concretamente l’efficacia del metodo anatomico-clinico che Charcot contribuì a perfezionare e divulgare.

Le trascrizioni sono attualmente disponibili in due diverse edizioni. La prima, pubblicata nel 1887, è una litografia delle trascrizioni effettuate a mano da Edouard-Emmery Blin (1863–1930), Jean-Baptiste Charcot (1867–1936) ed Henri Colin (1860–1930) (12).

La seconda, risalente al 1892, è una versione a stampa (13). Anche se ad oggi non è stato condotto un approfondito studio comparativo tra le due versioni, esse differiscono a tratti in maniera considerevole, ed è difficile stabilire quale delle due sia la più attendibile (14).

Appare tuttavia probabile che la prima versione rifletta in maniera più accurata i dialoghi intercorsi fra Charcot e i suoi pazienti. La seconda infatti subì una revisione dei contenuti, espungendo o modificando in maniera rilevante parte del testo prima della pubblicazione a stampa, ma non è noto che parte ebbe Charcot in tale processo (15).

Riproponiamo di seguito una breve descrizione ed analisi del paziente con sintomi riferibili a SAPM visitato da Charcot, riportando in traduzione i passaggi più significativi del dialogo clinico tra i due, come presentato nella prima versione del testo (1887). Discutere questo caso clinico permette di sottolineare alcune peculiarità dei sintomi associati alla SAPM, apprezzando le peculiarità della metodologia di indagine clinica adottata dal grande maestro francese.

Il caso clinico

Il secondo paziente visitato da Charcot nella lezione di martedì 22 novembre 1887 è un uomo di 37 anni, con una laurea in scienze («*licencié en sciences*»), che fino a 12 anni prima aveva goduto di buona salute. All'età di 23 anni aveva preso parte ad una spedizione di ricerca in Norvegia, durante la quale aveva trascorso una notte in mezzo alla neve; in seguito aveva avvertito dolori alle gambe e allo "stomaco" durati alcune settimane. Nei cinque o sei anni successivi non aveva sperimentato ulteriori problemi di salute.

Il paziente sintetizza in questo modo l'esordio e le caratteristiche del disturbo attuale:

«Nel 1879 o 1880 ho cominciato ad avvertire (degli episodi di) pesantezza alle braccia. Li ho ancora e cominciano dalle estremità delle dita. Le mie mani si gonfiano («*Mes mains gonflent*»), o almeno mi sembra che si gonfino, perché in realtà non è così. Successivamente avverto la medesima sensazione nelle braccia, poi nella spalla, poi nella gamba, e in tutta la parte destra del tronco. Anche i muscoli si gonfiano, la lingua

è dislocata violentemente nel lato destro (della bocca), ed è davvero così perché sento che tocca i denti.»

Charcot interrompe il Paziente per cercare di riorganizzare il materiale anamnesticò in maniera più sistematica ed ordinata:

«*Charcot*: Ricostruiamo tutto questo. Il male di cui siete preda si manifesta per accessi (*accès*)?»

Il Paziente: Sì, per accessi separati da intervalli nei quali non ho disturbi, ma che tuttavia mi lasciano una difficoltà nel parlare che mi ha costretto a rinunciare all'insegnamento.

Charcot: Parliamo per prima cosa di questi episodi. Voi dite che in tali occasioni cominciate ad avvertire una sensazione particolare nella mano, ma senza che si manifestino dei movimenti: le dita non si muovono, il braccio non si muove. La sensazione che Voi provate consiste nel credere di sentire la Vostra mano come fosse più grande.

Paziente: La mano non è (realmente) più grande, ma tuttavia non riesco più a tenere in mano la penna! Non riesco più a scrivere.

Charcot: La seconda sensazione che sperimentate è nel tronco o nella gamba?

Paziente: Nella gamba: sento un formicolio al piede.»

A questo punto il neurologo francese si rivolge agli astanti e formula la diagnosi, inquadrando i sintomi riferiti dal Paziente in una epilessia parziale sensitiva:

«Notate bene questo aspetto. Si tratta di una forma di epilessia che non è molto ben conosciuta. Potete riscontrare questi fenomeni sotto forma di sintomi (che si presentano) in circostanze molto variegata, delle quali vi parlerò fra poco. Qui noi abbiamo a che fare con un tipo di epilessia parziale sensitiva. Dal momento che non si verifica alcun movimento, se non in misura secondaria, è la sensibilità ad essere coinvolta. Si può ipotizzare un'epilessia sensitivo-motoria, ma sono i fenomeni della sensibilità ad essere in primo piano.»

Dopo aver identificato ed isolato il sistema funzionale coinvolto nella sintomatologia del paziente, quello della sensibilità, Charcot procede chiedendo ulteriori dettagli per poter così organizzare ed ordinare i sintomi in una precisa successione temporale:

«*Charcot*: La sequenza abituale: braccio, gamba,

faccia?

Paziente: Sì.

Charcot: Per inciso, vi faccio notare che qui c'è una piccola anomalia: la sequenza dovrebbe infatti essere: braccio, faccia, gamba.

Paziente: La faccia è coinvolta quasi contemporaneamente alla gamba.

Charcot: Siete certo che la gamba non sia coinvolta per prima?

Paziente: Solitamente non è la gamba ad essere coinvolta per prima, ma la mano. Poi la gamba e la faccia, queste ultime quasi in contemporanea.

Charcot: In generale ecco (la sequenza con cui) si verificano i fenomeni: braccio, faccia e gamba. Potrebbe essere che il malato si sbaglia, dal momento che solitamente gli accessi cominciano con un intorpidimento della mano; questo primo fenomeno è seguito da un formicolio nel braccio che risale, o almeno dà l'impressione di risalire; la faccia è coinvolta successivamente, ma non del tutto.»

Successivamente, Charcot interroga il paziente sulla sensazione di intorpidimento della lingua, sottolineando come «vi siano aspetti in comune fra le epilessie motorie e le epilessie sensitive», e come nel caso in esame sia presente «una mescolanza di epilessia motoria e di epilessia sensitiva, ma i fenomeni dominanti sono soprattutto sensitivi». Dopo aver escluso un interessamento a carico della muscolatura della faccia, Charcot evidenzia come il paziente presenti, nel corso degli episodi clinici, un disturbo transitorio di tipo afasico, seguito da cefalea. Infine, il paziente riferisce di percepire nell'occhio destro, durante gli attacchi più intensi, «un'immagine luminosa, costituita inizialmente da raggi luminosi disposti attorno ad un cerchio scuro di 5 millimetri di diametro, poi da linee luminose a partenza dai raggi di luce, che danno origine ad un'immagine lunga 4 centimetri». Questo dato anamnestico consente a Charcot di presentare agli uditori le caratteristiche dello spettro di fortificazione tipico della *migraine ophthalmique*. In riferimento ai sintomi presentati dal paziente, egli sottolinea come in alcuni casi lo scotoma scintillante possa associarsi ad un intorpidimento della mano che risale a coinvolgere la faccia e la lingua, dando origine ad una afasia espressiva transitoria con parafasie semantiche, talora con alessia ed agrafia.

Charcot cela a fatica un certo disagio nell'inquadramento diagnostico dei sintomi presentati dal paziente. A tale proposito egli afferma: «Il malato che è davanti a noi ha lo scotoma, i dolori ed infine – come a coronamento dell'edificio – attacchi di epilessia parziale sensitiva». Eppure, alla domanda «Ebbene, che ha dunque il nostro malato?», Charcot risponde «sono costretto a dirvi che non lo so».

Discussione

Questo caso clinico riporta la prima descrizione nota in Letteratura medica di sintomi riferibili a SAPM associata ad emicrania con aura. Il paziente presentava sintomi somestesici inquadabili come macrosomatognosia parziale, la sensazione che una o più parti del proprio corpo siano più grandi rispetto al normale. Nel caso in esame tali sintomi - riportati nel 7% dei casi di SAPM (1) - erano di pura natura somestesica, e non si associavano a macropsia o micropsia.

La concomitanza di sintomi somestesici e di altri imputabili all'aura emicranica può spiegare le difficoltà mostrate da Charcot nell'inquadramento semeiologico e nosografico del caso.

Per quanto riguarda l'interpretazione fisiopatologica e la correlazione anatomo-clinica dei sintomi presentati dal paziente, Charcot ipotizzò «un'irritazione molto lieve della corteccia, poiché là si trova la causa di queste epilessie parziali che a volte cominciano con gli arti superiori e a volte con la faccia, e la cui evoluzione clinica riflette il coinvolgimento di aree vicine (*et qui continuent leur évolution par action de voisinage*)» (12).

Non potendo tuttavia riscontrare nel paziente una sequenza nell'evoluzione temporale dei sintomi sensitivi paragonabile a quella attesa per i fenomeni motori di una epilessia parziale con marcia jacksoniana, Charcot concluse che «Tutto questo vale per le epilessie parziali motorie (in cui) vedete come la sequenza (di fenomeni) è sempre più o meno regolare; ma per quanto riguarda le forme sensitive ne siamo meno certi, perché l'esperienza non ci dice granché. Noi sappiamo solamente che le lesioni che si traducono in questi sintomi si trovano nella regione posteriore. Comprendete (quindi) perché l'epilessia sensitiva si trovi così spesso

associata all'epilessia motoria: perché entrambe hanno la loro sede in due regioni vicine» (12).

Al termine della sua valutazione il neurologo si era astenuto dal formulare una diagnosi precisa ed univoca. Tuttavia, egli aveva identificato i sintomi somestesici con quelli dell'epilessia sensitiva. Questo evidenzia come il grande maestro francese tendesse a ricondurre sintomi disparati ed inabituali a pattern nosografici ben noti e definiti. Tale atteggiamento di sistematizzazione (ed inevitabile semplificazione) consentiva a Charcot di creare ordine a partire da una presentazione clinica apparentemente caotica (16).

Come ricordato da Sigmund Freud (1856-1939), il maestro «Era solito osservare attentamente, più e più volte, le cose che non conosceva, rafforzando così l'impressione che ne aveva tratto: giorno per giorno, fino a che non gli si dischiudeva, all'improvviso, il loro intimo significato. Il caos apparente del continuo ritorno degli stessi sintomi gli si ordinava allora davanti agli occhi, ed ecco uscirne, caratterizzati dal nesso costante di determinati gruppi di sintomi, i nuovi quadri clinici; i casi limite, i "tipi", si lasciavano delineare in tutta la loro completezza con l'aiuto di una speciale schematizzazione, e partendo da questi tipi la visione si estendeva sulla lunga serie dei casi meno evidenti, le *formes frustes* che, iniziando da questo o da quel segno caratteristico di un dato tipo, sfumavano verso l'indeterminato. Questo genere di lavoro intellettuale, nel quale nessuno poteva essergli pari, Charcot lo chiamava "fare della nosografia" e ne era orgoglioso.» (17).

La diagnosi finale del paziente, riportata nel sommario della lezione, è quella di "*épilepsie sensorielle, migraine ophthalmique*". Sarebbe sin troppo facile criticare la diagnosi apparentemente semplicistica e, sulla base delle nostre conoscenze, errata (*absit iniuria verbis*) posta da Charcot: non si può certo rimproverare al neurologo francese di non essere riuscito ad identificare una serie di sintomi riferibili ad una sindrome non ancora descritta nella Letteratura medica! Tuttavia, l'esempio evidenziato dimostra come neppure il grande maestro fosse totalmente immune dal rischio di trarre alcune conclusioni distorte dal cosiddetto "bias di conferma" ("*confirmation bias*"), tendendo quindi a confermare conoscenze acquisite, anziché riconoscere di trovarsi di fronte a fenomeni non riconducibili ad entità cliniche già note. A tale proposito si segnala

come, già al momento di chiedere al paziente ulteriori dettagli in merito alla sua sintomatologia, Charcot avesse utilizzato il vocabolo "*accès*" (accesso, parossismo), termine solitamente riservato alle crisi epilettiche, invece di "*attaque*", impiegato per indicare altri fenomeni parossistici non-epilettici o isterici (14).

Conclusioni

L'analisi del primo caso documentato nella Letteratura medica di sintomi riferibili a SAPM associata ad emicrania con aura evidenzia come tale entità possa comportare alcune difficoltà per un corretto inquadramento semeiologico e nosografico. Sebbene all'epoca questa condizione non fosse conosciuta, Charcot cercò di inquadrare il variegato complesso di sintomi riconducendoli all'emicrania con aura e all'epilessia. L'identificazione con l'epilessia sensitiva, sebbene discutibile, suggerì correttamente a Charcot che alcuni sintomi presentati dal paziente fossero riconducibili ad un disturbo dell'eccitabilità di aree corticali preposte all'elaborazione e alla percezione di stimoli sensitivi. Tale ipotesi fisiopatologica è attualmente supportata da studi neurofisiologici e di neuroimaging (1).

Bibliografia

1. Blom JD. Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2016 Jun;6(3):259-270.
2. Podoll K, Ebel H, Robinson D, Nicola U. Obligatory and facultative symptoms of the Alice in Wonderland syndrome. *Minerva Medica*, vol. 93, no. 4, pp. 287-293, 2002.
3. Brigo F, Rinaldi F, Nucera B, Nardone R, Zorzi G. "Curiouser and Curiouser!"—Macroacusia and Visual Disturbances in Alice in Wonderland Syndrome. *Journal of Pediatric Neurology* 2020 DOI: 10.1055/s-0040-1717129
4. Mastria G, Mancini V, Viganò A, Di Piero V. Alice in Wonderland Syndrome: A Clinical and Pathophysiological Review. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:8243145
5. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J* 1955;73:701-704.
6. Lanska DJ, Lanska JR. The Alice-in-Wonderland Syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2018;42:142-150.
7. Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *J Nerv Ment Dis* 1952;116:346-351.
8. Podoll K, Robinson D. Lewis Carroll's migraine experiences. *Lancet* 1999;353:1366.
9. Carmichael C. Wonderland revisited. *London Miscellany*

- 1996;28:19–28.
10. Veraguth O. Ueber Mikropsie und Makropsie. Dtsch Z Nervenheilkd 1903;24:453–464
 11. Gelb A, Goldstein K. Zur Psychologie des optischen Wahrnehmungs- und Erkennungsvorganges. Z Gesamte Neurol Psychiatr 1918;41:1–141.
 12. Charcot JM. Leçons du Mardi à La Salpêtrière. Notes de Cours de MM. Blin, Charcot et Colin. Paris: Policliniques 1887-1888
 13. Charcot JM. Leçons du Mardi à La Salpêtrière. Notes de Cours de MM. Blin, Charcot et H. Colin. Paris: Aux Bureaux du Progrès Médical, 1892
 14. Goetz CG. Charcot, the Clinician: The Tuesday Lessons. New York: Raven Press, 1987.
 15. Brigo F. Jean-Martin Charcot (1825-1893) and his second thoughts about hysteria. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2021 <https://doi.org/10.1590/0004-282X-anp-2020-0159>
 16. Meige H. Charcot artiste. Masson, Paris, 1925
 17. Freud S. Necrologio di Jean-Martin Charcot. In: Sigmund Freud, Opere, 1892-1899, progetto di una psicologia e altri scritti, Boringhieri, Torino, 1980

**Membri del Gruppo di Studio per la Storia della Neurologia della Società Italiana di Neurologia (SIN) che hanno contribuito a questo articolo:*

Ildebrando Appollonio, Clinica Neurologica, Ospedale S. Gerardo, Monza, Dip.to di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca;

Paolo Benna, Neuroscience Department, Università di Torino, Turin, Italy;

Paolo Caffarra, Unit of Neuroscience, DiMeC University of Parma, Parma, Italy;

Laura D'Acunto, Clinical Unit of Neurology, Department of Medicine, Surgery, and Health Sciences, Cattinara University Hospital ASUGI, University of Trieste, Trieste, Italy;

Carmen Gerace, Neurology Department, San Camillo Forlanini Hospital, Rome, Italy