

I Disturbi Neurologici Funzionali (DNF)

Michele Tinazzi, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona

Francesco Brigo, Unità di Neurologia, Ospedale di Merano

Introduzione e Revisione della Letteratura

I disturbi neurologici funzionali (DNF) (noti anche come disturbi di conversione) sono disturbi neuropsichiatrici non riconducibili ad una causa organica, per molti anni misconosciuti sia in ambito clinico che di ricerca nonostante siano tra le condizioni più comuni diagnosticate da neurologi e psichiatri. I DNF includono un ampio spettro di disturbi neurologici, tra cui i disturbi motori funzionali (DMF), le crisi psicogene non epilettiche (PNES), i disturbi cognitivi funzionali, le vertigini parossistiche persistenti percettive, i disturbi sensoriali funzionali (somatosensitivi, visivi). Vi sono anche disturbi funzionali in altre specialità mediche (ad esempio, sindrome del colon irritabile in gastroenterologia, fibromialgia in reumatologia e sindrome della vescica dolorosa in urologia) (Hallett et al. 2022). I DNF rappresentano una condizione in cui i processi fisiopatologici primari sono alterazioni del funzionamento delle reti cerebrali (che non escludono la possibilità di un funzionamento normale) piuttosto che anomalie delle strutture cerebrali. Si tratta di disturbi neurologici frequenti e molto invalidanti, caratterizzati da sintomi e segni di alterazioni realmente sperimentate nelle performances motorie, sensoriali o cognitive, che sono incoerenti (variabili, distraibili) o incongruenti (incompatibili) con altri disturbi neurologici noti. Essi sono disturbi neurologici che insorgono in età per lo più giovanile ed adulta (35-50 anni), nettamente prevalenti nel sesso femminile (70%), causano una importante limitazione nell'autonomia delle attività della vita quotidiana, nella partecipazione sociale e lavorativa, con un rilevante costo socio-assistenziale-economico (Anderson et al. 2007; Carson et al. 2011; Stephen et al. 2021). Un recente lavoro condotto negli Stati Uniti ha mostrato, infatti, come la spesa sanitaria per pazienti con disturbi neurologici funzionali sia superiore a 1,2 miliardi di dollari con costi annuali crescenti per quanto riguarda l'accesso a reparti di Emergenza e cure ospedaliere (Stephen et al. 2021). Tali costi sarebbero da ricondursi a indagini e terapie farmacologiche inutili oltre che a spese

per trattamenti psichiatrici e riabilitativi necessari ma inefficaci in quanto erogati in modo inappropriato (Stephen et al. 2021).

La prevalenza dei DNF è di circa 100/100.000 casi, di cui il 30% sono rappresentati da PNES e più del 50% dai DMF; essi costituiscono il 15-20% delle prime visite neurologiche ambulatoriali. L'incidenza è di 4-12/100.000 casi all'anno. Nonostante l'elevata prevalenza e la fonte di grave disabilità, i DNF a tutt'oggi non sono né adeguatamente diagnosticati né trattati come dimostrato dal fatto che il grado di soddisfazione provato nel trattare i DNF da parte dei neurologi è il più basso, seguito da lombalgia cronica e insonnia (Evans & Evans 2010). Questo risultato è confermato da due Survey recenti che abbiamo condotto tra i neurologi italiani in collaborazione con la SIN e tra gli psichiatri italiani (Tinazzi et al. 2022, Marotta et al. 2023) che ritengono ancora che la problematica sia prevalentemente psicologica/psichiatrica nonostante il ruolo causale dei fattori psicologici nella genesi dei DNF sia stato rimosso dai criteri diagnostici del DSM V (pubblicato nel 2013), e sono attualmente considerati fattori di rischio (Espay et al. 2018). La difficoltà da parte del neurologo nel diagnosticare e gestire tali disturbi origina dalla difficoltà a comprendere il meccanismo di produzione di tali sintomi. Per quanto riguarda i DMF, essi hanno caratteristiche che sono normalmente associate al movimento volontario (distrattibilità e risoluzione con placebo) e questo ha indotto (e induce a tutt'oggi) erroneamente i neurologi a pensare che la simulazione sia il meccanismo alla base della genesi di tali disturbi. Per quanto riguarda le PNES, essi si differenziano dalle crisi epilettiche in quanto non sono associate a modificazioni ictali all'EEG. Tuttavia, i pazienti con i DNF si differenziano dai simulatori e riportano tali disturbi come involontari e incontrollati (Colombari et al. 2021). La dissociazione tra la natura volontaria dei DNF e il senso di involontarietà percepito dai pazienti è determinata da una alterata percezione del controllo sulle azioni e sulle loro conseguenze (chiamato con il termine anglosassone "sense of agency") (Edwards & Bhatia 2012; Marotta et al. 2017). Studi di neuroimaging nei DNF hanno documentato che a livello del cervello vi è una alterata attività a livello della giunzione temporo-parietale coinvolta nella consapevolezza delle azioni. Un altro elemento cruciale è rappresentato dal fatto che storicamente i DNF sono sempre stati considerati come secondari a traumi emotivi-psicologici (disturbi di conversione). La mancanza in molti pazienti di problematiche psicologiche/psichiatriche ha fatto sì che il criterio di associazione *causale* con fattori stressanti di natura psicologica sia stato eliminato nell'ultima revisione del DSM V.

Nell'ultimo decennio la letteratura scientifica ha riportato importanti avanzamenti nella comprensione della fisiopatologia dei DNF (Edwards & Bhatia 2012; Marotta et al. 2021), dei correlati clinici e della elevata sovrapposizione con altri disturbi neurologici funzionali (Tinazzi et al. 2020, 2021a) e nell'identificazione di trattamenti efficaci "evidence-based" (Perez et al. 2021) (Nielsen et al. 2015a, b; 2019). In particolare, la comunità scientifica ha mostrato un progressivo interesse verso questa area della Neurologia ed ha sviluppato nuovi concetti relativamente a: 1) modello di malattia; 2) terminologia; 3) approccio clinico; 4) comunicazione della diagnosi e trattamento. Questo ha contribuito non solo alla definizione dei nuovi criteri diagnostici riportati ora nelle ultime versioni dei principali manuali diagnostici (DSM-5, 2013; ICD-11, 2017) ma anche alla delineazione di percorsi terapeutici di comprovata efficacia. Tali avanzamenti, tuttavia, non hanno visto un consensuale sviluppo dei percorsi di cura per rispondere a questa importante problematica di salute con un impatto negativo in termini di qualità di vita e di costi per la persona assistita, familiari/caregiver/comunità e Sistema Sanitario Regionale (SSR). Si parla di odissea delle persone con DNF in quanto la persona è indirizzata verso un percorso di visite ed esami specialistici di diverso tipo dal quale, per altro, difficilmente si ottengono chiarimenti (**Figura 1**). Pertanto, la definizione ed attivazione di una rete assistenziale dedicata a queste persone per una diagnosi corretta e precoce e ad una presa in cura multidisciplinare attenta a garantire la qualità, la sicurezza, l'efficacia e l'efficienza delle cure permetterebbe di colmare le gravi lacune assistenziali esistenti con riduzione dei costi socio-economici.

Questa revisione si focalizza sulla **terminologia, aspetti clinici, criteri diagnostici** dei DMF e delle PNES, nonché sulle principali **difficoltà di gestione** di questi disturbi riscontrate nella pratica clinica.

I Disturbi Motori Funzionali (DMF)

Terminologia

I DMF sono stati definiti utilizzando diversi termini tra cui disturbi psicogeni, di conversione, di somatizzazione, isterici, funzionali. La scelta di una terminologia adeguata è fondamentale, sia dal punto di vista clinico che terapeutico in quanto influisce direttamente sull'outcome clinico. La comunità scientifica è concorde nel ritenere che il termine più coerente con il DMF,

meno offensivo per il paziente e per questo meglio accettato dal paziente è Disturbo Motorio Funzionale.

Caratteristiche cliniche

I DMF sono caratterizzati da disturbi del movimento come paresi, tremore, distonia, disturbi della marcia, mioclono, che possono essere modificati dalla distrazione (inconsistenza) e sono incongruenti (incompatibili) con i disturbi del movimento osservati nelle tipiche malattie neurologiche. Molti risultati epidemiologici, clinici e fisiopatologici sui DMF sono emersi in questi anni dal Registro Italiano dei Disturbi Motori Funzionali (RI-DMF) istituito nel 2018, promosso e coordinato dal Prof. Michele Tinazzi in collaborazione con la Società Italiana Parkinson e Disordini del Movimento LIMPE-DISMOV. Il Registro include 25 centri terziari di disturbi del movimento distribuiti in tutte le regioni italiane ed è l'unico registro esistente a livello Internazionale. Le informazioni dei pazienti sono registrate in questo sistema anonimo (criptato) basato sul web all'interno del sito della Fondazione Limpe-Parkinson (<https://fondazionelimpe.it>).

I dati della prima fase del RI-FMD (2019-2020) relativi a 410 pazienti arruolati hanno mostrato come i DMF rendano conto del 24% dei pazienti seguiti presso gli ambulatori dedicati ai disturbi del movimento, siano più frequenti nelle donne (70%), l'età media di esordio dei sintomi è di 46.6 anni e causa di interruzione dell'attività lavorativa. L'80% dei pazienti, inoltre, è valutato in media da circa 3 medici prima di ricevere una corretta diagnosi di DMF (range da 1 fino a 25) e circa il 75% dei pazienti riceve una o più diagnosi erranee di malattia neurologica organica (Tinazzi et al. 2020) con un ritardo diagnostico medio di circa 6 anni con consultazioni e indagini multiple (definite con il termine anglosassone "doctor shopping"). In questo primo studio osservazionale abbiamo osservato come i sintomi motori funzionali si presentino in maniera isolata nel 54% dei casi e la manifestazione più frequente sia la paresi, seguita da tremore, distonia, disturbi della marcia (**Figura 2**). L'esordio dei sintomi motori è acuto nel 70% con una remissione spontanea nel 50% dei casi. Sono presenti nel 50% dei casi anche altri disturbi funzionali come crisi funzionali non epilettiche/dissociative, disturbi sensitivi funzionali e nell'85% dei pazienti sintomi non motori come dolore, fatica, sindrome ansiosa. In studi successivi abbiamo osservato come la comorbidità neurologica organica sia presente in un quarto dei pazienti e sia rappresentata da emicrania, malattia cerebro-vascolare, parkinsonismi e disturbi ipercinetici, epilessia,

sclerosi multipla e in questi casi le difficoltà diagnostiche sono maggiori rispetto ai DMF puri (Tinazzi et al. 2020). Abbiamo inoltre analizzato le caratteristiche demografiche e cliniche associate ai diversi fenotipi motori (Tinazzi et al. 2021a) e confrontando le forme di distonia organiche con le forme di distonia funzionale raccolte nel Registro Italiano Distonie e nel Registro disturbi motori funzionali rispettivamente abbiamo proposto dei criteri anamnestici e clinici per differenziare queste forme (Ercoli et al. 2021). Nella seconda fase, il RI-DMF è stato implementato negli anni inserendo scale di valutazione per i sintomi motori ed i sintomi non motori e sono stati arruolati 500 pazienti (di cui 420 nuovi pazienti e 80 pazienti in follow-up a 2 anni). Il primo studio di questa seconda fase di registro è stato recentemente pubblicato ed è relativo alla prevalenza di alessitimia e alle caratteristiche demografiche e cliniche associate in una coorte di 483 pazienti. Sono in fase di analisi molti dati della seconda fase del registro e abbiamo iniziato nel 2024 la terza fase del Registro che si concluderà nel 2026.

Diagnosi

La diagnosi dei DMF dovrebbe essere una diagnosi positiva, ossia basata su sintomi e segni specifici. Non dovrebbe essere una diagnosi di esclusione, basata sul fatto che i sintomi siano inusuali e basata sulla compresenza di un disturbo psicologico/psichiatrico. Con le modifiche del DSM-5 (2013), il ruolo del Neurologo nei DMF si è ora esteso alla formulazione di una diagnosi positiva "rule-in". I criteri di Gupta e Lang (2009) per i DMF che fanno riferimento ai criteri di Fahn-Williams (1988) includono le caratteristiche diagnostiche di inconsistenza e incongruenza all'esame, enfatizzando i segni positivi. L'incoerenza si riferisce a: 1) variabilità della fenomenologia e/o della gravità nel tempo (frequenza, ampiezza, direzione/distribuzione); 2) disabilità sproporzionata rispetto all'entità dei deficit motori oggettivi; 3) soppressione o netto cambiamento della fenomenologia con compiti complessi (segno di Hoover per ipostenia arti inferiori; entrainment per tremore). L'incongruenza si riferisce alla discordanza con la presentazione, la progressione e la disabilità associata a disturbi organici del movimento conosciuti.

Gestione dei DMF

La gestione clinica dei DMF rappresenta un processo complesso che si sviluppa in 3 steps sequenziali: 1) Raccolta della storia clinica/Anamnesi; 2) Comunicazione della diagnosi; 3) Trattamento. Nonostante l'elevata prevalenza e la grave disabilità indotta dai DMF, manca a tutt'oggi un corretto approccio alla diagnosi e alla cura di questi pazienti.

Recentemente abbiamo realizzato uno studio retrospettivo, che ha coinvolto 40 pazienti con DMF, il quale mette in luce l'eccessivo utilizzo dei servizi ed i costi socio-assistenziali-economici (Tinazzi et al. 2021b) (**Tabella 1**). In uno studio successivo abbiamo valutato nella stessa coorte di pazienti l'impatto positivo di un'accurata diagnosi di DMF, confrontando i costi sanitari prima e dopo la diagnosi (Tinazzi et al. 2024) (**Tabella 2**). Recentemente è stata condotta un'indagine in tutta Europa, chiedendo di confrontare la formazione e i servizi per le persone con DNF con quelli forniti alle persone con sclerosi multipla (SM) (Serranová et al. 2024). Le risposte di 25 Paesi hanno rivelato che solo cinque includono i DNF come parte obbligatoria della formazione neurologica, mentre l'insegnamento della SM è uniformemente incluso. Il rapporto medio stimato tra neurologi interessati ai DNF e neurologi specializzati nella SM era di 1:20. Venti Paesi hanno riferito che i servizi si rifiutano di visitare i pazienti con DNF.

Discussione e Conclusioni

La letteratura internazionale enfatizza l'importanza di creare percorsi multidisciplinari per le persone con DMF al fine di poter gestire la complessità fenomenologica della malattia in gestione personalizzata in base alla severità dei disturbi (Gelauff et al. 2014).

Particolarmente rilevante è il modello delle linee guida scozzesi (Gelauff et al. 2014; Healthcare Improvement Scotland 2012) che propone un approccio di presa in cura a tre gradini (o step), vedi **Figura 3**, secondo il quale il Medico di medicina generale, con un'ipotesi diagnostica, richiede la visita specialistica al neurologo esperto nei DMF per una corretta diagnosi e management (Step 1). Il management inizia già con la spiegazione chiara del DMF alla persona e ai familiari (e/o caregiver) che viene rafforzata invitando la persona a consultare il sito www.neurosymbols.org, un sito fondato da uno dei massimi esperti mondiali di DMF, il Prof. Jon Stone di Edinburgo e tradotto in 20 lingue (anche in lingua italiana), in cui sono chiaramente spiegati tutti gli aspetti correlati ai DMF e che si è rivelato in diversi studi scientifici uno strumento utile per una prognosi favorevole quando associato ad una chiara spiegazione dei DMF da parte del neurologo. Il 30% degli utenti presenta un miglioramento della sintomatologia (di almeno il 20%) già a questo livello. L'invio alla riabilitazione Step 2 (fisiatra e poi fisioterapista o se disturbi della parola/voce al logopedista esperto nei DMF) con il coinvolgimento dello specialista

neurologo nei casi in cui la persona non presenti un miglioramento dei sintomi (< del 20%) e infine per i casi più complicati (circa il 30% degli utenti) che richiedono interventi complessi (neurologo, fisiatra, fisioterapista, logopedista, psicologo, psichiatra, case manager) rappresentano gli step successivi (Step 3) **Figura 3**. In linea con il modello scozzese e nel rispetto di un approccio biopsicosociale e multidisciplinare (Gilmour et al. 2020), la proposta di tale modello calato nella realtà italiana è rappresentato dall'identificazione di una rete assistenziale organizzata in 3 livelli di intervento in base a criteri omogenei e aggiornato alla luce delle più recenti evidenze della letteratura scientifica.

Il presupposto per la creazione di una rete clinica transdisciplinare per persone con DMF prevede una attività di formazione specifica per i DMF di tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di tali patologie adeguata alla organizzazione della rete che viene qui proposta in 3 livelli progressivi (**livello I, II, III**) e riguarderebbe innanzitutto i neurologi relativamente alla diagnosi, comunicazione della diagnosi e management dei DMF; i fisiatristi, fisioterapisti e logopedisti che intervengono nel II e III livello relativamente al management riabilitativo; gli psicologi, psichiatri, case manager relativamente al management psicologico che intervengono nel III livello. È auspicabile che i centri di terzo livello possano essere inseriti nelle UOC dove è possibile creare un team DMF multidisciplinare mentre quelli di II livello dove è presente un ambulatorio dedicato ai Disturbi del Movimento, e infine quelli di I livello dovrebbe coinvolgere tutti i neurologi generalisti.

La proposta di un modello di rete clinica multidisciplinare dedicata a persone con **DMF** ha come obiettivi prioritari:

1. favorire una diagnosi DMF precoce;
2. garantire una presa in cura equa e tempestiva;
3. razionalizzare le risorse per una maggiore sostenibilità;
4. incrementare nei professionisti le conoscenze e gli strumenti a supporto di un percorso diagnostico, assistenziale integrato (medico di medicina generale, neurologo, fisiatra, fisioterapista, logopedista, psicologo, psichiatra, infermiere case manager) delle persone con diagnosi di DMF.

Le Crisi Psicogene Non Epilettiche (PNES)

Terminologia

L'adozione di una terminologia chiara, coerente e standardizzata per le crisi psicogene non epilettiche (PNES) è fondamentale per migliorare la comunicazione tra epilettologi, altri professionisti sanitari meno esperti in epilessia, e pazienti. Tuttavia, persiste una notevole variabilità nei termini e nei criteri diagnostici utilizzati per descrivere questi episodi parossistici non epilettici (Brigo et al. 2015a). Attualmente, nella letteratura scientifica è maggiormente diffuso il termine "crisi psicogene non epilettiche" e questo nonostante tra i nuovi criteri del DSM V il fattore psicologico causale sia stato rimosso. Attualmente, le PNES sono classificate come disturbi dissociativi/somatoformi (di conversione), e nel DSM V sono incluse tra i disturbi da sintomi somatici (American Psychiatric Association 2013). È stata recentemente proposta ma non validata la sostituzione del termine PNES con "evento non epilettico funzionale" (Brigo et al. 2015b) in linea con i DMF ma non ancora validato.

Caratteristiche cliniche

Le PNES sono episodi parossistici che possono essere scambiati per crisi epilettiche. Tuttavia, a differenza di queste ultime, le PNES non sono causate da un'attività elettrica anomala e ipersincrona del cervello e, pertanto, non presentano alterazioni ictali all'elettroencefalogramma (EEG). A causa della loro somiglianza clinica con le crisi epilettiche, le PNES rappresentano una sfida diagnostica significativa, soprattutto nei casi in cui entrambe le condizioni coesistono. Una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 122 articoli ha riportato che la frequenza media di epilessia in pazienti con PNES è del 22% mentre la frequenza media di PNES in pazienti con epilessia è del 12% (Kutlubaev et al. 2018). In media, l'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi definitiva varia tra 7 e 10 anni (Bodde et al. 2009; Reuber et al. 2006; Reuber et al. 2002; Carton et al. 2003). Questo ritardo è spesso attribuito al fatto che le prime valutazioni vengono effettuate da medici generici in contesti di emergenza, piuttosto che da epilettologi, che sono più esperti nel distinguere tra episodi epilettici e non epilettici. Vengono identificate più frequentemente, anche se non esclusivamente, da epilettologi, che devono avere una conoscenza approfondita della condizione per garantire una diagnosi tempestiva e accurata. Le PNES mostrano una netta prevalenza femminile, con una percentuale di donne tra il 75% e il 90% dei casi

(Abubakr et al. 2003; McKenzie et al. 2010; Bodde et al. 2021). L'età tipica di esordio delle PNES si colloca tra i 20 e i 30 anni (Abubakr et al. 2003; Ettinger et al. 1999; Reuber et al. 2006). In generale, le PNES tendono a manifestarsi più tardi rispetto all'epilessia, ma prima rispetto ai DMF (Stone et al. 2013; Brown et al. 2011).

Diagnosi

Attualmente, non esistono criteri diagnostici o definizioni universalmente accettati per le PNES. Tuttavia, la letteratura è concorde nell'identificare alcune caratteristiche fondamentali che definiscono la condizione: 1) Alterazione parossistica, osservabile, improvvisa e generalmente di breve durata del comportamento o dello stato di coscienza, che mima una crisi epilettica; 2) Assenza di modificazioni elettrofisiologiche tipiche delle crisi epilettiche, ovvero assenza di anomalie EEG ictali o post-ictali; 3) Assenza di altre cause organiche identificabili alla base degli episodi; Presenza di evidenze o forte sospetto di processi psicogeni come fattori causali sottostanti (LaFrance et al. 2013) nonostante tale criterio sia stato rimosso dal DSM V.

Sulla base di questi criteri condivisi, la Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha proposto un approccio diagnostico per stadi, in cui la registrazione video-EEG di un episodio tipico rappresenta il gold standard diagnostico (LaFrance et al. 2013). Alcuni segni fisici—come la chiusura degli occhi durante la crisi o il morso linguale—sono stati studiati per la loro sensibilità e specificità nella distinzione tra PNES e crisi epilettiche (Tabella 3) (Avbersek & Sisodiya 2010; Elzawahry et al. 2010; Brigo et al. 2012; Brigo et al. 2013a; Brigo et al. 2013b; Brigo et al. 2014; Brigo et al. 2015c). Tuttavia, l'affidabilità di questi segni è variabile e la maggior parte delle evidenze deriva da studi con video-EEG, piuttosto che da osservazioni dirette dei testimoni, che possono risultare incoerenti. Per questo motivo, nessun segno clinico singolo dovrebbe essere considerato sufficiente per la diagnosi, ma piuttosto utilizzato per raffinare la probabilità diagnostica all'interno di un contesto clinico più ampio. Le procedure di provocazione possono essere impiegate per supportare la diagnosi clinica di PNES o per confermare un sospetto diagnostico fondato. Tali procedure includono tipicamente: 1) Somministrazione di placebo, ad esempio tramite iniezione endovenosa di soluzione salina o applicazione cutanea di un cerotto inerte (Walczak et al. 1994); 2) Tecniche suggestive, basate sul rinforzo verbale dei sintomi per indurne la comparsa (Lancman et al.

1994; Benbadis & Allen Hauser 2000); Altri metodi di induzione, come compressione della regione temporale, applicazione di diapason o stimolazione con tampone umido (Goyal et al. 2014). Nonostante la loro utilità potenziale, le tecniche provocatorie rimangono eticamente controverse. Il monitoraggio video-EEG rimane quindi uno strumento fondamentale per distinguere le PNES dalle crisi epilettiche. il monitoraggio video-EEG prolungato in regime di ricovero dovrebbe essere riservato ai casi in cui il monitoraggio ambulatoriale a breve termine non riesce a registrare episodi abituali, preferibilmente in combinazione con procedure provocatorie, e limitatamente a quei pazienti in cui gli episodi non si manifestano spontaneamente (Benbadis 2009).

Gestione delle PNES

La gestione dei pazienti con PNES è costellata di criticità. Nonostante una diagnosi corretta, solo circa il 30% dei pazienti ottiene una remissione completa degli episodi parossistici, mentre la maggioranza continua a manifestare eventi ricorrenti (Reuber et al. 2005). Inoltre, molti pazienti mostrano riluttanza ad accettare la diagnosi, a seguire le raccomandazioni terapeutiche o a presentarsi ai controlli successivi.

Le strategie terapeutiche per le PNES si basano prevalentemente su interventi educativi e psicoterapeutici, la maggior parte dei quali supportata da studi non controllati. Ad oggi, mancano studi clinici randomizzati, metodologicamente rigorosi e con potenza statistica adeguata, che consentano di valutare in modo definitivo l'efficacia di tali trattamenti (Wiseman & Reuber 2015).

Sebbene la maggior parte dei neurologi ed epilettologi comprenda l'importanza di una diagnosi corretta per evitare trattamenti antiepilettici inutili e potenzialmente dannosi (Brigo et al. 2015a), molti non possiedono le competenze o le risorse per offrire un follow-up efficace. Purtroppo, ignoranza e idee errate sulle PNES persistono, anche tra i professionisti sanitari (Shneker & Elliott 2008). Anche la consapevolezza pubblica è scarsa, con poche informazioni disponibili e bassa visibilità della condizione nell'educazione sanitaria e nel discorso pubblico (Brigo et al. 2015a). Considerate queste carenze sistemiche, esiste un urgente bisogno di programmi educativi e di sensibilizzazione, sia per i medici sia per i pazienti e i loro caregiver. Questo bisogno è confermato da evidenze che dimostrano come

una diagnosi precoce e interventi psicoeducativi tempestivi siano associati a miglioramenti funzionali significativi (Chen et al. 2014), e possano prevenire l'uso improprio di farmaci inefficaci o potenzialmente dannosi.

Discussione e Conclusioni

Le PNES sono eventi parossistici che mimano da vicino le crisi epilettiche e sono frequentemente soggette a errori diagnostici. Sono condizioni comunemente riscontrate nella pratica clinica e vengono generalmente interpretate come risposte involontarie a stress emotivi, psicologici, fisici o sociali. Sebbene la distinzione tra PNES ed epilessia possa risultare complessa, è fondamentale formulare una diagnosi tempestiva e accurata per poter impostare un trattamento adeguato ed evitare interventi inutili, costosi e potenzialmente dannosi, in particolare l'uso inappropriato di farmaci antiepilettici. Il gold standard diagnostico per le PNES rimane la registrazione video-EEG di un episodio tipico. Sebbene diversi segni fisici possano essere utili nella distinzione tra PNES ed epilessia, con vari gradi di sensibilità e specificità, nessun segno clinico singolo dovrebbe essere considerato diagnostico in modo isolato.

Nei casi incerti, la diagnosi deve essere rivalutata periodicamente, con particolare attenzione alla descrizione dell'episodio, alla semiologia, e alla possibile coesistenza di PNES ed epilessia. Un approccio multidisciplinare resta essenziale per ottimizzare l'outcome del paziente.

Bibliografia essenziale

- Hallett, M., Aybek, S., Dworetzky, B.A., McWhirter, L., Staab JP., Stone J. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol* 2022; 21: 537-550. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00422-1
- Anderson, K. E., Gruber-Baldini, A. L., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., Weiner, W. J., & Shulman, L. M. (2007). Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Movement Disorders*, 22(15), 2204–2209. <https://doi.org/10.1002/mds.21687>
- Carson, Alan, Stone, J., Hibberd, C., Murray, G., Duncan, R., Coleman, R., Warlow, C., Roberts, R., Pelosi, A., Cavanagh, J., Matthews, K., Goldbeck, R., Hansen, C., & Sharpe, M. (2011). Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms "unexplained by organic disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(7), 810–813. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.220640>
- Stephen, C. D., Fung, V., Lungu, C. I., & Espay, A. J. (2021). Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurology*, 78(1), 88–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3753>
- Evans, R. W., & Evans, R. E. (2010). A survey of neurologists on the likeability of headaches and other neurological disorders. *Headache*, 50(7), 1126–1129. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01708>.
- Tinazzi M, Fiorio M, Berardelli A, Bonetti B, Bonifati DM, Burlina A, Cagnin A, Calabria F, Corbetta M, Cortelli P, Giometto B, Guidoni SV, Lopiano L, Mancardi G, Marchioretto F, Pellegrini M, Teatini F, Tedeschi G, Tesolin L, Turinese E, Zappia M, Marotta A (2022). Opinion, knowledge, and clinical experience with functional neurological disorders among Italian neurologists: results from an online survey.
- Marotta, A., Lasalvia, A., Fiorio, M., Zanalda, E., Di Sciascio, G., Palumbo, C., Papola, D., Barbui, C., & Tinazzi, M. (2023). Psychiatrists' attitudes towards functional neurological disorders: results from a national survey. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1216756. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1216756>
- Espay, A.J., Aybek, S., Carson, A., Edwards, M.J., Goldstein, L.H., Hallett, M., LaFaver, K., LaFrance, W.C. Jr, Lang, A.E., Nicholson, T., Nielsen, G., Reuber, M., Voon, V., Stone, J., Morgante, F. (2018). Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol*, 75(9):1132-1141. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1264.

- Colombari, M., Di Vico, I.A., Turrina, S. *et al.* (2021). Medico-legal aspects of functional neurological disorders: time for an interdisciplinary dialogue. *Neurol Sci* 42, 3053–3055. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05162-w>
- Edwards, M. J., & Bhatia, K. P. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *The Lancet Neurology*, 11(3), 250–260. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70310-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70310-6)
- Marotta, A., Bombieri, F., Zampini, M., Schena, F., Dallochio, C., Fiorio, M., & Tinazzi, M. (2017). The Moving Rubber Hand Illusion Reveals that Explicit Sense of Agency for Tapping Movements Is Preserved in Functional Movement Disorders. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 291. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00291>
- Marotta, A., Fiorio, M., Fracasso, I., Franchini, C. A., Defazio, G., & Tinazzi, M. (2021). Functional Neurological Disorders as Seen by a Cohort of General Practitioners in Northern Italy: Evidence From an Online Survey. *Frontiers in Neurology*, 12(January). <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.583672>
- Tinazzi, M., Morgante, F., Marcuzzo, E., Erro, R., Barone, P., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L. M., Eleopra, R., Zappia, M., Nicoletti, A., Dallochio, C., Arbasino, C., Bono, F., Pascarella, A., Demartini, B., Gambini, O., ... Geroi, C. (2020). Clinical Correlates of Functional Motor Disorders: An Italian Multicenter Study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(8), 920–929. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13077>
- Tinazzi, M., Geroi, C., Erro, R., Marcuzzo, E., Cuoco, S., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L. M., Eleopra, R., Zappia, M., Nicoletti, A., Dallochio, C., Arbasino, C., Bono, F., Pascarella, A., Demartini, B., Gambini, O., ... Morgante, F. (2021a). Functional motor disorders associated with other neurological diseases: Beyond the boundaries of “organic” neurology. *European Journal of Neurology*, 28(5), 1752–1758. <https://doi.org/10.1111/ene.14674>
- Nielsen, G., Stone, J., Matthews, A., Brown, M., Sparkes, C., Farmer, R., Masterton, L., Duncan, L., Winters, A., Daniell, L., Lumsden, C., Carson, A., David, A. S., & Edwards, M. (2015a). Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(10), 1113–1119. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309255>
- Nielsen, G., Buszewicz, M., Edwards, M. J., & Stevenson, F. (2019). A qualitative study of the experiences and perceptions of patients with functional motor disorder. *Disability and Rehabilitation*, 42(14), 2043–2048. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1550685>
- American Psychiatric Association (2013), Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali. Quinta edizione (DSM-5), trad. it. Raffaello Cortina, Milano 2014.

- World Health Organization. (2022). *ICD-11: International classification of diseases* (11th revision).
- Ercoli, T., Lutzoni, L., Orofino, G., Muroi, A., & Defazio, G. (2021). Functional neurological disorder after COVID-19 vaccination. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(10), 3989–3990. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05504-8>
- Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders. *Current opinion in neurology*, 22(4), 430–436. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832dc169>
- Fahn, S., & Williams, D. T. (1988). Psychogenic dystonia. *Advances in neurology*, 50, 431–455.
- Serranová, T., Di Vico, I., Tinazzi, M., Aybek, S., Bilic, E., Binzer, S., Bøen, E., Bruggeman, A., Bratanov, C., Cabreira, V. R. A., Golder, D., Dunalska, A., Falup-Pecurariu, C., Garcin, B., Gelauff, J., Laffan, A., Podnar, S., Pareés, I., Plender, T., Popkirov, S., ... Stone, J. (2024). Functional neurological disorder in Europe: regional differences in education and health policy. *European journal of neurology*, 31(10), e16350. <https://doi.org/10.1111/ene.16350>
- Tinazzi, M., Gandolfi, M., Landi, S., Leardini, C. (2021b). Economic Costs of Delayed Diagnosis of Functional Motor Disorders: Preliminary Results From a Cohort of Patients of a Specialized Clinic. *Frontiers in Neurology*, Vol.12 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.786126>
- Kutlubaev, M.A., Xu, Y., Hackett, M.,L., Stone, J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes *Epilepsy & Behavior* 89 (2018) 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.010>.
- Gelauff, J. M., Dreissen, Y. E. M., Tijssen, M. A. J., & Stone, J. (2014). Treatment of functional motor disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 16(4). <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0286-5>
- Healthcare Improvement Scotland. (2012). Stepped care for functional neurological symptoms. *Health Improvement Scotland*, February. http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/long_term_conditions/neurological_health_services/neurological_symptoms_report.asp
- Gilmour, G. S., Nielsen, G., Teodoro, T., Yogarajah, M., Coebergh, J. A., Dilley, M. D., Martino, D., & Edwards, M. J. (2020). Management of functional neurological disorder. *Journal of neurology*, 267(7), 2164–2172. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09772-w>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM-5 (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing., 2013.

- Bodde, N. M., Brooks, J. L., Baker, G. A., Boon, P. A., Hendriksen, J. G., Mulder, O. G., & Aldenkamp, A. P. (2009). Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure*, 18(8), 543–553.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.06.006>
- Brigo, F., Igwe, S. C., Ausserer, H., Nardone, R., Tezzon, F., Bongiovanni, L. G., Tinazzi, M., & Trinka, E. (2015). Terminology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 56(3), e21–e25. <https://doi.org/10.1111/epi.12911>
- Brigo, F., Tinazzi, M., & Trinka, E. (2015). In response: Terminology of PNES over time--the terms they are a-changin'. *Epilepsia*, 56(6), 979–980. <https://doi.org/10.1111/epi.12995>
- Abubakr, A., Kablinger, A., & Caldito, G. (2003). Psychogenic seizures: clinical features and psychological analysis. *Epilepsy & behavior : E&B*, 4(3), 241–245.
[https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(03\)00082-9](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(03)00082-9)
- McKenzie, P., Oto, M., Russell, A., Pelosi, A., & Duncan, R. (2010). Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology*, 74(1), 64–69.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7da6a>
- Bodde, N. M., Lazon, R. H., Wirken, J. M., van der Kruijs, S. J., Aldenkamp, A. P., & Boon, P. A. (2012). Patients with psychogenic non-epileptic seizures referred to a tertiary epilepsy centre: patient characteristics in relation to diagnostic delay. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(3), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.10.019>
- Ettinger, A. B., Devinsky, O., Weisbrot, D. M., Ramakrishna, R. K., & Goyal, A. (1999). A comprehensive profile of clinical, psychiatric, and psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 40(9), 1292–1298.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00860.x>
- Reuber, M., Pukrop, R., Bauer, J., Helmstaedter, C., Tessendorf, N., & Elger, C. E. (2003). Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Annals of neurology*, 53(3), 305–311. <https://doi.org/10.1002/ana.3000>
- Stone, J., Reuber, M., & Carson, A. (2013). Functional symptoms in neurology: mimics and chameleons. *Practical neurology*, 13(2), 104–113. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2012-000422>
- Brown, R. J., Syed, T. U., Benbadis, S., LaFrance, W. C., Jr, & Reuber, M. (2011). Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & behavior : E&B*, 22(1), 85–93.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.016>
- LaFrance, W. C., Jr, Baker, G. A., Duncan, R., Goldstein, L. H., & Reuber, M. (2013). Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged

- approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*, 54(11), 2005–2018. <https://doi.org/10.1111/epi.12356>
- Reuber, M., Fernández, G., Bauer, J., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2002). Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 58(3), 493–495. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.493>
 - Carton, S., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2003). Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure*, 12(5), 287–294. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(02\)00290-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(02)00290-x)
 - Avbersek, A., & Sisodiya, S. (2010). Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(7), 719–725. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.197996>
 - Elzawahry, H., Do, C. S., Lin, K., & Benbadis, S. R. (2010). The diagnostic utility of the ictal cry. *Epilepsy & behavior : E&B*, 18(3), 306–307. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.041>
 - Brigo, F., Storti, M., Lochner, P., Tezzon, F., Fiaschi, A., Bongiovanni, L. G., & Nardone, R. (2012). Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy & behavior : E&B*, 25(2), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.020>
 - Brigo, F., Nardone, R., Ausserer, H., Storti, M., Tezzon, F., Manganotti, P., & Bongiovanni, L. G. (2013). The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure*, 22(2), 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.10.011>
 - Brigo, F., Ausserer, H., Nardone, R., Tezzon, F., Manganotti, P., & Bongiovanni, L. G. (2013). Clinical utility of ictal eyes closure in the differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic events. *Epilepsy research*, 104(1-2), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.12.004>
 - Brigo, F., & Nardone, R. (2014). Psychogenic non-epileptic events: does the truth lie at the tip of the tongue?. *Seizure*, 23(6), 494. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.009>
 - Brigo, F., Igwe, S. C., Erro, R., Bongiovanni, L. G., Marangi, A., Nardone, R., Tinazzi, M., & Trinka, E. (2015). Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *Journal of neurology*, 262(2), 251–257. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7369-9>
 - Walczak, T. S., Williams, D. T., & Berten, W. (1994). Utility and reliability of placebo infusion in the evaluation of patients with seizures. *Neurology*, 44(3 Pt 1), 394–399. https://doi.org/10.1212/wnl.44.3_part_1.394

- Lancman, M. E., Asconapé, J. J., Craven, W. J., Howard, G., & Penry, J. K. (1994). Predictive value of induction of psychogenic seizures by suggestion. *Annals of neurology*, 35(3), 359–361. <https://doi.org/10.1002/ana.410350319>
- Benbadis, S. R., & Allen Hauser, W. (2000). An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 9(4), 280–281. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0409>
- Goyal, G., Kalita, J., & Misra, U. K. (2014). Utility of different seizure induction protocols in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy research*, 108(6), 1120–1127. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.015>
- Benbadis S. R. (2009). Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(2), 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.002>
- Reuber, M., Mitchell, A. J., Howlett, S., & Elger, C. E. (2005). Measuring outcome in psychogenic nonepileptic seizures: how relevant is seizure remission?. *Epilepsia*, 46(11), 1788–1795. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00280.x>
- Wiseman, H., & Reuber, M. (2015). New insights into psychogenic nonepileptic seizures 2011-2014. *Seizure*, 29, 69–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.008>
- Shneker, B. F., & Elliott, J. O. (2008). Primary care and emergency physician attitudes and beliefs related to patients with psychogenic nonepileptic spells. *Epilepsy & behavior : E&B*, 13(1), 243–247. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.03.001>
- Chen, D. K., Maheshwari, A., Franks, R., Trolley, G. C., Robinson, J. S., & Hrachovy, R. A. (2014). Brief group psychoeducation for psychogenic nonepileptic seizures: a neurologist-initiated program in an epilepsy center. *Epilepsia*, 55(1), 156–166. <https://doi.org/10.1111/epi.12481>

Legenda Figure

Figura 1. Percorso di cura della persona con DMF attualmente nel Sistema Socio-Sanitario Nazionale

Figura 2. Frequenza dei sintomi motori funzionali in un campione di 410 pazienti (Tinazzi et al. 2020 a)

Figura 3. Approccio terapeutico per il DMF. Health Improvement Scotland Edinburgh (2012).

http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/long_term_conditions/neurological_health_services/neurological_symptoms_report.aspx.

I livello: il centro di I livello prevede un neurologo generalista in grado di formulare e comunicare la diagnosi

II livello: il centro di II livello prevede un neurologo esperto in disordini del movimento funzionale per formulare e comunicare la diagnosi e un team riabilitativo costituito dal fisiatra e fisioterapista esperto in DMF per la presa in carico riabilitativa.

III livello: il centro di III livello prevede il neurologo esperto in DMF per formulare e comunicare la diagnosi e un team riabilitativo multidisciplinare esperto rappresentato oltre che dal fisiatra e dal fisioterapista anche dal logopedista e psicologo/psicoterapeuta. Il centro di III livello è deputato anche alla formazione dei centri di I e II livello e alla ricerca nel settore dei DMF.

Cruciale è il ruolo del MMG (rappresentato nel modello scozzese come “primary care”) che deve riconoscere e formulare un sospetto diagnostico di DMF ed inviare prontamente il paziente al centro di I livello.

Tabella 1. Media utilizzo servizi e costi socio-assistenziali-economici

Studio retrospettivo Tinazzi et al. 2021b
Media accertamenti/anno nei 5 anni precedenti la diagnosi DMF: 6 (esami diagnostici o visite specialistiche)
Media sedute riabilitative/ anno nei 5 anni precedenti la diagnosi DMF: 7
Media accessi PS/anno nei 5 anni precedenti la diagnosi DMF: 0.7
Media ricoveri/anno nei 5 anni precedenti la diagnosi DMF: 0.3
Costo annuale per ogni persona assistita è stimato di 2.302 euro di cui 1.524 euro a carico del SSR e 778 euro (62% ospedalizzazioni, 20% indagini diagnostiche, 12% accessi al PS) dell'utente
Con un ritardo diagnostico di 5 anni è possibile imputare un costo complessivo di circa 11.510 euro a persona assistita prima di arrivare alla diagnosi (di cui 7.620 euro per il SSR e 3.840 per persona)

Tabella 2. Impatto di un'accurata diagnosi sui costi sanitari diretti

Studio retrospettivo Tinazzi et al. 2024	
I costi diretti dell'assistenza sanitaria sono diminuiti del 67%: da una media di 4.467 euro a 1.461 euro dopo la diagnosi	
I costi di ospedalizzazione sono scesi da 2.618 euro a 492 euro	
I costi del pronto soccorso sono scesi da 403 euro a 43 euro	
I costi delle procedure diagnostiche sono diminuiti significativamente: da 403 euro a 43 euro	
I costi di riabilitazione sono aumentati da 371 euro a 635 euro	

Tabella 3. Valori di sensibilità e specificità dei segni clinici nella diagnosi di crisi psicogene non epilettiche (PNES) o crisi epilettiche generalizzate tonicocloniche (GTCS) (*valori ricavati da [47–53]*).

Segno clinico	Sensibilità (%) per PNES	Specificità (%) per PNES	Sensibilità (%) per GTCS	Specificità (%) per GTCS
Movimenti asincroni	44–96	93–96		
Decorso fluttuante	69	96		
Chiusura degli occhi durante la crisi (ictale)	58	80		
Ricordo dell'evento	63	96		
Respiro stertoroso	61–91	100		
Spinte pelviche	1–31	96–100		
Movimento laterale della testa o del corpo	25–63	96–100		
Insorgenza durante il sonno			31–59	100
Confusione post-ictale			61–100	88
Grido ictale stereotipato			13–85	100
Morsicatura della lingua (non specificata)			38	75
Morsicatura laterale della lingua			22	100
Incontinenza urinaria			43	52