

## LA SINDROME SEROTONINERGICA

**Giuseppe Meco, Alfonso Rubino**

*Dipartimento Scienze Neurologiche, "Sapienza" Università di Roma*

La Sindrome Serotoninergica (SS), o più propriamente Tossicità da Serotonina (serotonin toxicity, ST) è un complesso di sintomi largamente attribuibili a cambiamenti nella sensibilità del sistema recettoriale serotoninergico, solitamente indotti dalla combinazione di due o più sostanze in grado di potenziare la neurotrasmissione della monoamina.

La SS si manifesta come un continuum di effetti clinici crescenti per numero e gravità. Il range varia da sintomi aspecifici e di lieve entità (es. nausea, febbre, tachicardia, sudorazione profusa, diarrea e stato di agitazione) a condizioni potenzialmente fatali come l'ipertermia e la rigidità (1-3).

L'effettiva incidenza della SS non è nota, ciò probabilmente è da attribuire anche al fatto che non sempre il clinico è in grado di riconoscerla.

Sebbene possa regredire anche spontaneamente o con la sospensione del farmaco "serotoninergico", una continua assistenza medica che possa garantire le normali funzioni vitali ed un trattamento specifico sono misure terapeutiche raccomandabili.

### Diagnosi

L'introduzione negli ultimi 15 anni di nuove classi di antidepressivi con la spiccata proprietà di incrementare la trasmissione serotoninergica nel sistema nervoso centrale ha reso la SS un rilevante problema clinico.

Il primo caso ricondotto ad una tossicità da serotonina è stato riportato nei primi anni 80, descritto come una reazione tossica (4) associabile alla sindrome comportamentale serotoninergica osservata in modelli animali.

Prima di questo, diversi casi con sintomatologia simile in pazienti che assumevano "agenti serotoninergici" erano stati riportati in letteratura, ma mai ricondotti ad una ST.

Il termine "sindrome serotoninergica" venne introdotto nel 1991 da Sternbach (6), che, rivedendo i 38 casi precedentemente descritti, la inquadrò come una distinta entità clinica.

Sebbene i criteri stabiliti dall'autore (tabella 1) siano stati largamente utilizzati per definire la maggior parte dei casi di ST presenti in letteratura, la loro validità diagnostica non è mai stata adeguatamente dimostrata.

Le sequele cliniche della sindrome serotoninergica sarebbero meglio descritte come un continuum di effetti tossici (7,8) (dose-dipendente); pertanto la proposta di criteri diagnostici, se pur di supporto perché non venga trascurata tale condizione, crea una dicotomia in conflitto con il continuum che caratterizza la tossi-sindrome.

Inoltre, in base ai criteri stabiliti da Sternbach, per porre diagnosi basterebbero solo 3 dei 10 sintomi elencati; così facendo verrebbero incluse numerose altre condizioni mediche data la loro assoluta aspecificità.

**Tabella 1 ● Criteri per la diagnosi della Sindrome Serotoninergica**

- 
- Si devono manifestare almeno tre dei seguenti sintomi in concomitanza all'aumento della dose di un farmaco ad azione serotoninergica o alla sua associazione con una terapia farmacologica in corso:
    - Agitazione
    - Alterazioni comportamentali (stati confusionali, ipomania)
    - Mioclono
    - Iperriflessia
    - Sudorazione
    - Brividi
    - Tremore
    - Diarrea
    - Assenza di coordinazione dei movimenti
    - Febbre
  - Non devono essere presenti altri fattori eziologici quali infezioni, squilibri metabolici, assunzione di sostanze d'abuso e fenomeni di astinenza
  - Non deve essere stato somministrato alcun antipsicotico prima dell'insorgenza dei sintomi e deve essere mantenuto lo stesso dosaggio se il farmaco veniva già assunto
- 

Pertanto, è stato proposto che per porre diagnosi di SS dovesse essere presente una triade di manifestazioni neuro-eccitatorie che contemplino (1) l'iperattività neuromuscolare, (2) le alterazioni del sistema autonomico e (3) alterazioni dello stato mentale (9,10) (tabella 2).

**Tabella 2 ● Caratteristiche cliniche.**

---

<i>Effetti Neuromuscolari</i>	<i>Effetti autonomici</i>	<i>Alterazioni stato mentale</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Ipereflessia</li><li>● Clono</li><li>● Mioclono</li><li>● Brividi</li><li>● Tremore</li><li>● Ipertonia/rigidità</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Ipertermia: moderata &lt; 38.5°C; severa ≥ 38.5°C</li><li>● Tachicardia</li><li>● Sudorazione</li><li>● Flushing</li><li>● Midriasi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Agitazione</li><li>● Ipomania</li><li>● Ansia</li><li>● Confusione</li></ul>

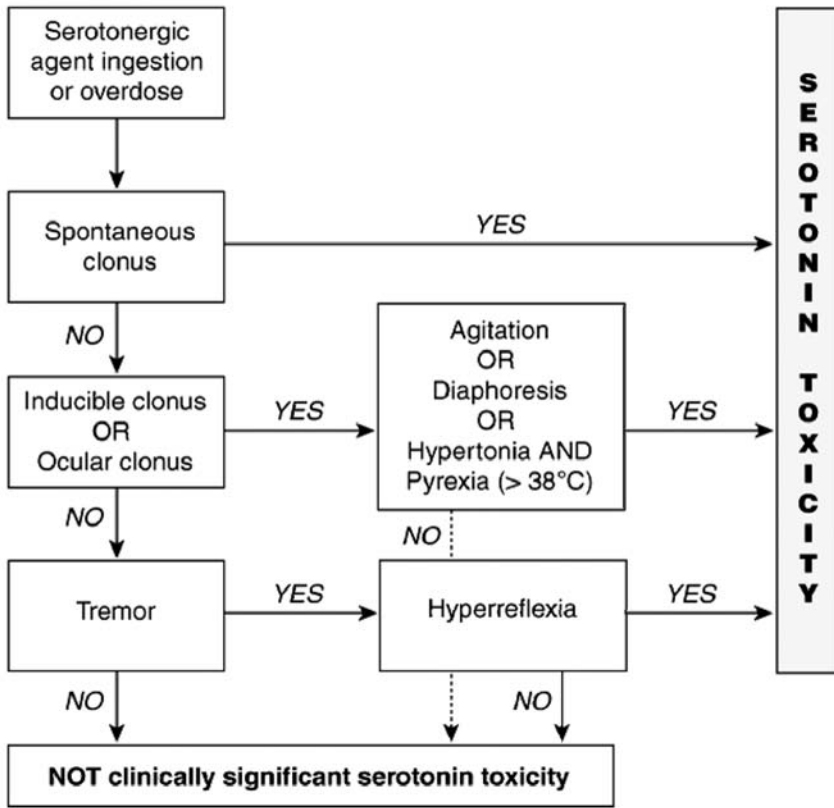
---

In un recente studio la Hunter Area Toxicology Service (HATS), dall'osservazione degli effetti da overdose di agenti serotoninergici riscontrati su un campione di oltre 2000 pazienti, ha sviluppato un algoritmo diagnostico (tabella 3) (1) che individua pazienti con una tossicità da Serotonina clinicamente significativa.

Questi criteri presentano una specificità ed una sensibilità superiore a quelli precedentemente adottati per le forme di SS di grado severo.

Sembrirebbe comunque che la sensibilità e la specificità siano tali esclusivamente nei casi con un elevato livello di intossicazione da serotonina; pertanto sarebbero necessari studi che ne valutino la validità in una popolazione "non-overdose" (11).

Tabella 3 ● Diagramma criteri per predizione ST secondo Hunter (1)



### Manifestazioni cliniche

Clinicamente, una franca ST si presenta in maniera rapida, non appena il secondo "agente serotonergico" raggiunge in concentrazioni adeguate il circolo ematico. Il quadro è generalmente allarmante e rapidamente progressivo: il paziente diviene ipervigile, ansioso, con tremore e iperreflessia; potrebbero essere evidenti clonie o mioclonie.

I segni di attivazione neuro-muscolare sono generalmente più marcati agli arti inferiori per poi tendere a diffondere all'intero organismo con l'aumentare dei livelli di tossicità; il tremore può raggiungere proporzioni tali da causare la caduta del paziente dal letto. Successivamente le manifestazioni disautonomiche tendono a divenire più evidenti con febbre, profusa sudorazione, midriasi, tachicardia e tachipnea; questi sintomi tendono a fluttuare, ma non sempre raggiungono gradi così severi da necessitare di un trattamento specifico.

Altre manifestazioni cliniche possono includere brividi fino anche al trisma e all'opistotono. L'aumento del tono muscolare (di tipo piramidale) si sviluppa tardivamente e solo in casi severi; può comunque coinvolgere anche i muscoli del tronco, interferendo con una fisiologica ventilazione.

L'aumento del tono, la diminuzione della  $Pa_{CO_2}$  (tale da poter richiedere anche l'intubazione), e l'ipertermia rappresentano i sintomi che maggiormente mettono a repentaglio la vita del paziente (12).

Gli esami di laboratorio difficilmente danno un contributo importante ai fini diagnostici, ma potrebbero essere utili per escludere patologie che presentano un esordio simile. Un modesto aumento dei leucociti e del CPK sono segni aspecifici di possibile riscontro. La diagnosi differenziale generalmente viene posta con la sindrome maligna da neurolettici (NMS) sebbene determinate caratteristiche rendono improbabile errori diagnostici; in particolare la rigidità di tipo extrapiramidale e la bradicinesia (caratteristiche neuromuscolari proprie della NMS) sono facilmente distinguibili dall'iperinesia e le clonie tipiche della SS; inoltre la progressione dei sintomi (dura poche ore nella SS, giorni nella NMS) e l'anamnesi farmacologica (SS prevedibile e dose relata; NMS idiosincrasica e indipendente dal dosaggio), quando disponibili, agevolano la diagnosi (13,14). Altra sindrome che può entrare in diagnosi differenziale è rappresentata dal delirium anticolinergico, che sebbene si presenti anch'esso con una riduzione dei livelli di coscienza, tachicardia ed iperpiressia, può essere facilmente discriminato dalle caratteristiche della cute e delle mucose, tipicamente secche, nonché dall'assenza di iperreflessia, di ipertonìa o di clonie. La profusa sudorazione, le clonie e l'iperreflessia dovrebbero essere dirimenti anche nell'escludere una possibile sintomatologia da astinenza (alcolica o da benzodiazepine) (12).

## Farmaci implicati

Non è semplice definire quali farmaci possano comportarsi come "agenti serotoninergici". Nei case-reports presentati da Sternbach il confine si restringeva a inibitori del reuptake della serotonina (SRI), I-MAO e L-triptofano, precursore della monoamina; sebbene ciò possa essere estremamente riduttivo, l'estensione del termine "agente serotoninergico" a qualunque farmaco possa modulare l'attività serotoninergica, includerebbe troppi presidi terapeutici comunemente usati in campo neurologico o come psicostimolanti, complicando il tentativo di un'adeguata comprensione del fenomeno.

Ciò è meglio esplicitato dall'osservazione degli effetti del MDMA (Estasi), noto relaser serotoninergico (15), che è stato comunemente considerato un possibile agente eziologico di ST. In realtà MDMA ha un effetto relaser anche sulla dopamina, che ricopre un ruolo importante nello sviluppo sia dell'iperattività (16) che dell'ipertermia (17).

Nello specifico sembrerebbe che l'ipertermia che si osserva in questa forma di tossicità sia dovuta all'agonismo per il recettore  $D_1$ , differenziandola dall'ipertermia che si manifesta nei casi di interazione tra un I-MAO ed un SRI (interazione farmacologica con il maggior rischio di precipitare in una SS), che è invece da ricondurre all'attivazione del recettore  $5-HT_{2A}$ ; ed è pertanto evidente come l'attivazione di differenti classi neurotrasmettitoriali possa dare origine a effetti clinici comuni (11).

Questo inoltre sottolinea l'importanza dell'identificazione di pazienti che fanno uso di stupefacenti che possono mimare una sindrome serotoninergica dovuta a meccanismi non-serotoninergici.

D'altra parte è interessante sottolineare che vi è stato, un incremento di case-reports di SS dovuto a farmaci che non presentano una specifica azione di potenziamento sulla neurotrasmissione della serotonina, come ad esempio l'olanzapina (antagonista recettore  $5-HT_{2A}$ ) (18-20), la mirtazapina (antagonista non-specifico recettore 5-HT) (21,22), e agonisti selettivi recettore  $5-HT_{1D}$  (23), sebbene sulla base di una sintomatologia sostanzialmente aspecifica.

Di fatto, le ancora scarse conoscenze dei meccanismi fisiopatologici rendono ardua una chiara individuazione dei fattori causali.

Nella figura 1 sono riportati schematicamente tutti i farmaci potenzialmente in grado di originare una SS.

## Trattamento

Sebbene la maggior parte dei casi regredisca spontaneamente o con la sospensione dell'"agente serotoninergico", sarebbe inappropriato non garantire un trattamento più specifico.

E' pertanto raccomandabile, una volta posta la possibile diagnosi di SS, un rapido

trasferimento ad un pronto soccorso medico e, se disponibile, una consulenza tossicologica, perché possano essere attuate le più adeguate strategie terapeutiche (12).

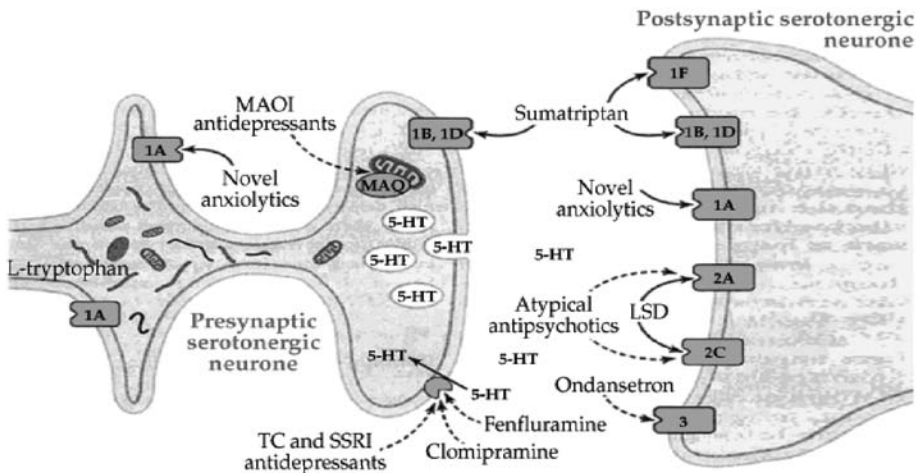
Il protocollo proposto dalla HATS costituito sui dati e le raccomandazioni rivisitate da Gillman (13,24), prevede l'utilizzo di Ciproptadine, un antagonista dell'istamina e della serotonina, al dosaggio iniziale di 12mg, seguito eventualmente da 4-8mg ogni 6 ore. Poiché il farmaco è disponibile esclusivamente per somministrazione orale, in caso di persistenza della sintomatologia, potrebbe essere necessario la somministrazione di 50-100mg di Clorpromazina i.m. o i.v.; in questo caso si dovrebbe optare per la contemporanea somministrazione di fluidi onde evitare la possibile crisi ipotensiva dovuta all'antagonismo per i recettori  $\alpha_2$ .

Le benzodiazepine si sono da poco dimostrate indicate per ridurre l'iperpiressia e potrebbero rappresentare un razionale trattamento di supporto(25,26).

Figura 1 ● Pathways della serotonina e farmaci relati

- **SSRIs** citalopram (Celexa), fluoxetine (Prozac, Sarafem), fluvoxamine, paroxetine (Paxil) e sertraline (Zoloft)
- **Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)** trazodone (Desyrel) and venlafaxine (Effexor)
- **Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor (NDRI)** bupropion (Wellbutrin, Zyban)
- **Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)** isocarboxazid (Marplan) and phenelzine (Nardil)
- **Pain medications** fentanyl (Sublimaze), meperidine (Demerol), pentazocine (Talwin) and tramadol (Ultram)
- **Anti-nausea medications** granisetron (Kytril), metoclopramide (Reglan) and ondansetron (Zofran)
- **Anti-migraine medications** almotriptan (Axert), naratriptan (Amerge), sumatriptan (Imitrex) and zolmitriptan (Zomig)
- **Over-the-counter cough and cold medications** containing dextromethorphan (Robitussin DM, Sudal DM)
- **Illegal drugs** Ecstasy, LSD and Syrian rue
- **Herbal supplements** St. John's wort and ginseng
- **Lithium** (Eskalith, Lithobid)

Modificato da [www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome](http://www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome)



Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al, editors. Basic neurochemistry. Molecular cellular and medical aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al.  
The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity.  
QJM 2003; 96: 635-642.
- 2 Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al.  
Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobedine-citalopram or moclobedine-clomipramine overdoses.  
Lancet 1993;342:1419
- 3 Isbister GK, Hackett LP, Dawson AH et al.  
Moclobedine poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity.  
Br J Clin Pharmacol. 2003;56:441-450
- 4 Insel TR, Roy BF, Cohen RM, et al.  
Possible development of the serotonin syndrome in man.  
Am J Psychiatry. 1982;139:954-955
- 5 Jacobs BL.  
An animal behavior model for studying central serotonergic synapses.  
Life Sci. 1976;19:777-785
- 6 Sternbach H.  
The serotonin syndrome.  
Am J Psychiatry 1991; 148: 705-713.
- 7 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Comment: serotonin syndrome and 5-HT<sub>2A</sub> antagonism.  
Ann Pharmacother. 2001; 35:1143-1144.
- 8 Boyer EW, Shannon M.  
The serotonin syndrome.  
N Engl J Med. 2005;352:1112-1120
- 9 Lane R, Baldwin D.  
Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review.  
J Clin Pharmacol 1997;17:208-221
- 10 Baodner RA, Lynch T, Lewis L et al.  
Serotonin syndrome.  
Neurology 1995 ; 45 :219-233
- 11 Isbister GK, Buckley NA.  
The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment.  
Clin Neuropharmacol 2005; 28: 205-214.
- 12 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity.  
BJA 2005 95(4):434-41

- 13 Gillman PK.  
Serotonin syndrome: history and risk.  
Fund Clin Pharmacol 1998;12:482-491
- 14 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Citalopram overdose, serotonin toxicity, or neuroleptic malignant syndrome?  
Can J Psychiatry Rev Can Psychiatrie 2001;46:657-659
- 15 Stone DM, Stahl DC, Hanson GR et al.  
The effects of MDMA and MDA on monoaminergic system in rat brain.  
Eur J Pharmacol 1986; 128:41-48
- 16 Wise RA, Bozarth MA.  
A psychomotor stimulant theory of addiction.  
Psychol Rev. 1987;94:469-492
- 17 Mehan AO, Esteban B, O'Shea E, et al.  
The pharmacology of the acute hyperthermic response  
that follows administration of MDMA to rats.  
Br J Pharmacol 2002; 135:170-180
- 18 Haslett CD, Kumar S.  
Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome?  
Psychiatry Clin Neurosci. 2002;56:533-5
- 19 Isbister GK, Dawson A, Whyte IM.  
Olanzapine and serotonin toxicity.  
Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57:244
- 20 Duggal HS, Fetchko J.  
Serotonin syndrome and atypical antipsychotics.  
Am J Psychiatry 2002;159:672-3
- 21 Demers JCM.  
Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine.  
Ann Pharmacother 2001;35 1217-1221
- 22 Ubogu EE, Katirji B.  
Mirtazapine-induced serotonin syndrome.  
Clin Neuropharmacol. 2003;26:54-57
- 23 Gardner DM, Lynd LD.  
Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome.  
Ann Pharmacother 1998;32:33-38
- 24 Gillman PK.  
The serotonin syndrome and its treatment.  
J Psychopharmacol (Oxf) 1999;13:100-9
- 25 Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S.  
Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia  
in an animal model of serotonin syndrome.  
Neurochem int 2003;43 155-64
- 26 Chan BS, Graudins A, Whyte IM, et al.  
Serotonin syndrome resulting from drug interactions.  
Med J Aust 1998; 169: 523-525