

BJPsych



Advances

Continuing professional development in psychiatry

Italian translation of:

Serotonin syndrome: a spectrum of toxicity

Rabia Ellahi

Advances in Psychiatric Treatment 2015, 21: 324–332

doi: 10.1192/apt.bp.114.013037

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to permissions@rcpsych.ac.uk

© The Royal College of Psychiatrists 2016

Sindrome serotoninergica: uno spettro di tossicità[†]

Rabia Ellahi

ARTICOLO

SOMMARIO

La sindrome serotoninergica (tossicità da serotonina o sindrome tossica da serotonina) è una reazione potenzialmente grave e teoricamente prevedibile che risulta diagnosticata raramente nel Regno Unito. Alcuni sintomi della sindrome serotoninergica si sovrappongono a caratteristiche di altre manifestazioni psichiatriche e possono quindi essere attribuiti erroneamente a disturbi mentali ("mascheramento diagnostico"). Inoltre ci possono essere dubbi diagnostici per pazienti in politerapia farmacologica, in quelli a cui sono somministrati farmaci con proprietà serotoninergiche precedentemente sconosciute o dove ci sono interazioni farmacologiche. L'attenzione nella prescrizione e una visione globale del paziente, farmacoterapia inclusa, possono essere utili ad evitare la progressione della sindrome serotoninergica verso quadri più gravi.

OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

- Aumentare la consapevolezza sulla sindrome serotoninergica, presentazione clinica e criteri diagnostici
- Riconoscere le varie vie metaboliche che possono contribuire allo sviluppo della sindrome serotoninergica, con particolare attenzione sull'importanza del complesso enzimatico del citocromo P450
- Migliorare la comprensione dell'importanza dell'intervento precoce nel prevenire la progressione verso stati a maggiore tossicità

DICHIARAZIONE DI CONFLITTI DI INTERESSE

Nessuno

mese di trattamento. Questa è probabilmente una sottostima, dal momento che riguarda pazienti in monoterapia con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI); il valore sale al 15% per i casi in cui si è verificata un'overdose da farmaci serotoninergici (Isbister 2007). La sindrome serotoninergica si può presentare con uno spettro di sintomi e segni differenti e a vari livelli di gravità. Le manifestazioni meno gravi della sindrome possono rimanere non diagnosticate, con sintomi come ansia, confusione, irrequietezza, cefalea, insonnia, agitazione e comportamento ipomaniacale, essendo attribuite al disturbo mentale in trattamento o diagnosticate erroneamente.

Sindrome serotoninergica: breve storia

Una delle prime descrizioni della sindrome risale al 1955 ed è relativa a un medico di 60 anni con tubercolosi polmonare trattata con iproniazide, il quale, dopo aver ricevuto 100 mg di petidina, manifestò l'insorgenza acuta di sintomi riconducibili a tossicità da serotonina (Shee 1960). Sono seguiti vari altri *case reports*, ma ci vollero altri 5 anni prima dello sviluppo di un'ipotesi secondo cui questi sintomi fossero il risultato di un eccesso di serotonina. È stato molto più tardi, nei primi anni del decennio 1980-1990, che la sindrome fu collocata nel suo contesto attuale. Si è anche descritto un modello animale della sindrome serotoninergica, con alcune differenze, che conferma, in generale, il ruolo dei recettori 5-HT_{2A} nell'aumento di temperatura e nella rigidità (Jacobs 1974).

Sternbach (1991), dopo un'analisi più approfondita di 12 (su 38) casi pubblicati di sintomi nell'uomo, definì questa condizione come "sindrome serotoninergica". Concluse tuttavia che:

"Occorre ulteriore lavoro per stabilire i criteri diagnostici, l'incidenza e i fattori predisponenti; per identificare il ruolo dei 5-HT antagonisti nel trattamento e per differenziare la sindrome dalla sindrome maligna da neurolettici".

I criteri di Sternbach (riquadro 1) hanno proposto che, in presenza di un agente serotoninergico noto, dovrebbero essere presenti tre o più sintomi su dieci per poter formulare la diagnosi; che

Rabia Ellahi è medico in formazione specialistica avanzata (ST6) in psichiatria generale dell'adulto presso l'Alisa Hospital di Ayr, Scozia. **Per corrispondenza:** Dr Rabia Ellahi, Alisa Hospital, Ayr KA6 6AB, UK. Email: rellahi1@nhs.net

[†]Titolo originale: 'Serotonin syndrome: a spectrum of toxicity', *BJPsych Advances*, 2015, 21, 324–332. Traduzione del Dr. Pietro Bonasegla, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. © The Royal College of Psychiatrists.

La sindrome serotoninergica, descritta anche come tossicità da serotonina o sindrome tossica da serotonina, è di norma una reazione iatrogena avversa da farmaco. In questo articolo per sindrome serotoninergica si intende l'ampio spettro di manifestazioni cliniche nell'uomo secondarie a incrementi relativi o assoluti dei livelli di serotonina nel sistema nervoso centrale e periferico.

Uno studio condotto nella medicina di base ha riportato l'incidenza della sindrome serotoninergica tra 0.5–0.9 casi per 1000 pazienti-

RIQ. 1 Criteri di Sternbach per la sindrome serotoninergica

I criteri di Sternbach stabiliscono che devono presentarsi tre condizioni:

- 1 Deve esserci stato un recente incremento di dose o aggiunta di un agente serotoninergico "noto"
- 2 Non deve esserci stato recente incremento di dose o aggiunta di un agente "neurolettico" (antipsicotico)
- 3 Devono essere escluse possibili cause alternative come infezione, abuso di sostanze o astinenza, alterazioni metaboliche

In aggiunta, devono essere presenti tre o più dei dieci sintomi sottoelencati :

- Alterazioni dello stato psichico
- Febbre
- Mioclono
- Iperreflessia
- Incoordinazione
- Agitazione
- Diaforesi
- Tremore
- Brividi
- Diarrea

(Adattato da Sternbach 1991)

siano escluse le possibili cause alternative e che non ci siano stati recenti incrementi di dose o aggiunte di agenti psicotropi. Questi criteri non sono stati specificamente validati e sono in corso notevoli controversie riguardo la formulazione dei requisiti, non ultimo circa la soddisfazione stessa del primo criterio, cioè l'esatta definizione di "agente serotoninergico noto".

Hegerl *et al* (1998) hanno successivamente modificato i criteri di Sternbach sulla base dell'osservazione di correlazione tra effetti avversi e dose di paroxetina e hanno sviluppato la Serotonin Syndrome Scale, che hanno descritto come una scala "per la valutazione operativa della presenza e della gravità dei sintomi fondamentali della sindrome serotoninergica".

Radomski *et al* (1999), sulla scorta della revisione dettagliata di ulteriori 24 casi riportati in letteratura medica dal 1991 al 1995, hanno proposto una classificazione per la sindrome serotoninergica basata sulla gravità, in stati: lieve; pienamente conclamato; tossico.

I Criteri di Hunter per la Tossicità da Serotonina (Hunter Serotonin Toxicity Criteria-HSTC) (Dunkley 2003) sono basati su uno studio australiano costituito da 473 pazienti che avevano assunto un'overdose di SSRI, afferenti al Servizio

di Tossicologia dell'Area di Hunter tra il 1987 e il 2002. Gli Autori hanno concluso che la presenza di almeno cinque sintomi era sufficiente per la diagnosi di tossicità da serotonina da parte di un tossicologo clinico. La loro osservazione di febbre associata a ipertonia, nei casi più gravi, ha portato a un algoritmo combinante sette elementi (riquadro 2). Si ritiene che gli HSTC siano i criteri al momento disponibili più sensibili, specifici e maneggevoli per la sindrome serotoninergica (Haddad 2008; Monte 2010).

Serotonina

La serotonina, o 5-idrossitriptamina (5-HT, C₁₀H₁₂N₂O), è un neurotrasmettitore monoaminico derivato dal triptofano introdotto con la dieta. La serotonina è stata scoperta nel 1948 e ha ricevuto il suo nome grazie al riscontro di essere un fattore sierico inducente vasocostrizione. La serotonina partecipa a molti processi dell'organismo, inclusa la regolazione dell'umore e altri comportamenti emozionali come la percezione del dolore, l'aggressività, il vomito, il ciclo del sonno, l'appetito, l'emostasi, la funzione sessuale e il controllo della temperatura corporea.

Il recettore della serotonina, con i suoi vari sottotipi, è il più prolifico tra tutti i neurorecettori nel corpo umano. Sono state identificate almeno sette famiglie di recettori serotoninergici (5-HT₁₋₇), la maggior parte delle quali ha ulteriori vari sottotipi. La serotonina non oltrepassa la barriera emato-encefalica e solo 1 mg circa è prodotto a livello del sistema nervoso centrale (SNC). Il metabolismo avviene principalmente nel fegato attraverso enzimi monoamino ossidasi; il prodotto finale principale, l'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), è escreto dai reni.

RIQ. 2 Criteri di Hunter per la tossicità da serotonina

Richiedono – in presenza di un agente serotoninergico:

- 1 Clono (inducibile, spontaneo od oculare) è il sintomo cardinale
- 2 Agitazione
- 3 Diaforesi
- 4 Tremore
- 5 Iperreflessia
- 6 Rigidità
- 7 Temperatura corporea superiore a 38°C

Gli item 6 e 7 sono inclusi per la loro frequente presenza nella sindrome serotoninergica grave e tossica

(Adattato da Dunkley 2003)

Impiegati prevalentemente nel trattamento della depressione, gli SSRI sono anche utilizzati per trattare condizioni apparentemente diverse come disturbi dell'alimentazione, dolore neuropatico, comportamento sessuale, sonno, aggressività e disturbi d'ansia (Lee 2010). Si ritiene che sia implicata un'interazione tra iper- e ipo-attività di vari sottotipi di recettori 5-HT, inclusi 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, come di altri sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare quelli noradrenergici e glutamatergici (Monte 2010).

Sindrome serotoninergica e ruolo degli enzimi del citocromo P450

Molti farmaci, inclusi gli SSRI, possono precipitare la sindrome serotoninergica sia direttamente che indirettamente attraverso la loro azione sul complesso enzimatico del citocromo P450 (CYP) (riquadro 3). Il CYP è una grande famiglia di enzimi ossidanti localizzati nel reticolo endoplasmatico delle cellule. La maggiore densità di questi enzimi è nel fegato, ma si trovano anche nella parete dell'intestino tenue, nei reni, nella placenta, nel cervello e nei polmoni. L'importanza del sistema enzimatico del CYP sta nel ruolo che ricopre non solo nella produzione, ma anche nella degradazione di steroidi, colesterolo, vitamine e prostaciline, e nel metabolismo di cibi e farmaci, specialmente antidepressivi, oppioidi e antipsicotici.

Si conoscono oltre 50 enzimi del CYP. Di questi appena una mezza dozzina si mostrano coinvolti nel metabolismo del 90% dei farmaci. Ogni CYP è codificato da un particolare gene, ciascun genitore biologico fornisce metà della coppia genica. Il pattern ereditario e l'espressione genica, delezioni o mutazioni portano a variabilità genetiche di tipo interindividuale e interraziale nell'attività effettiva degli isoenzimi del CYP. Si ipotizza che tale polimorfismo genico sia uno dei meccanismi chiave per quanto riguarda una serie di effetti farmacologici.

Si pensa che circa un "caucasico" (individuo bianco/europeo) su dieci abbia una ridotta attività degli isoenzimi del CYP2D6 (Park 2014), ritenuti responsabili, da soli, del metabolismo del 25% dei farmaci in commercio, inclusi gli antidepressivi, antipsicotici, oppioidi, antiemetici e antiaritmici (Zhou 2009). La dose terapeutica richiesta di metà degli antidepressivi in uso è considerata strettamente correlata al genotipo del CYP2D6 dell'individuo; è stato suggerito che la non responsività derivi dal possedere multiple copie del gene codificante per il CYP2D6. Un farmaco o substrato può essere metabolizzato da più di un isoenzima del CYP (Park 2014). Differenti enzimi del CYP possono essere coinvolti nel metabolismo del profarmaco, del

composto originario o dei metaboliti (attivi) del farmaco (Lynch 2007). Considerazioni aggiuntive includono il polimorfismo genico dei trasportatori del neurotrasmettitore e dei loro recettori.

Sindrome serotoninergica e cibi

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo è di particolare rilevanza, visto che molti medicinali possono essere assunti assieme a questo per colazione. Il pompelmo e, a una concentrazione minore, gli oli essenziali di agrumi, contengono bergamottina, una furanocumarina. Le Furanocumarine sono un gruppo di sostanze prodotte dalle piante, tossiche per insetti e/o miceti. La bergamottina ha un notevole effetto sugli enzimi del CYP3A4 a livello intestinale. Il CYP3A4 costituisce il 70% dei CYP presenti nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue e il 30% dei CYP presenti nel fegato. Un singolo bicchiere di succo di pompelmo (200 ml) va a dimezzare l'attività del CYP3A4 intestinale entro 4 ore. In più, questo effetto inibitorio si protrae al giorno successivo, con una ancora evidente riduzione dell'attività di circa un terzo; possono essere necessari fino a 3 giorni per la risoluzione del processo.

È stato suggerito che il succo di pompelmo inibisca anche una P-glicoproteina intestinale che ritrasporta molti dei substrati del CYP3A4, in particolare farmaci, dagli enterociti al lume intestinale. Questo porta a un ridotto metabolismo di primo passaggio e, conseguentemente, a un'aumentata biodisponibilità di vari farmaci. La

RIQ. 3 Farmaci associati alla tossicità da serotonina secondo il meccanismo di azione

Eccesso di precursori della serotonina o agonisti serotoninergici	reversibili: moclobemide irreversibili: tranilcipromina, fenelzina
Buspirone, L-triptofano, L-dopa, trazodone	Linezolid, selegilina, iperico
Riduzione del reuptake della serotonina	Farmaci che aumentano il rilascio di serotonina
Antidepressivi triciclici, specialmente clomipramina, imipramina	Amfetamina, cocaina, fenfluramina, metamfetamina, 3,4-metilenediossimetamfetamina (MDMA, ecstasy), metilfenidato, petidina, reserpina, tramadolo
Amfetamine, cocaina	
Inibitori del reuptake di serotonina-noradrenalina (SNRI), specialmente venlafaxina	
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)	Altri
Trazodone	Buspirone, carbamazepina, litio, blu di metilene
Iperico, tramadolo	Oppioidi fenilpiperidinici: destrometorfano, fentanil, metadone, petidina, tramadolo
Riduzione della degradazione della serotonina	Nuove sostanze psicoattive
Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO):	(Adattato da Haddad 2008; Buckley 2014)

sertralina è prevalentemente metabolizzata dal CYP3A4 ed è stato riportato un aumento del 50% nella biodisponibilità quando è assunta insieme a succo di pompelmo; il grado di inibizione, comunque, è soggetto a variabilità interindividuale (Lee 1999). Dove vi sia un danno epatico, ad esempio nell'abuso di alcool, c'è una maggiore riduzione del contributo del CYP nell'epatocita, questo effetto può quindi diventare ancora più pronunciato (Kiani 2007).

Caffeina

La caffeina è un componente largamente presente in molti cibi e bevande e il suo consumo è spesso più alto nelle persone con malattia mentale. La caffeina influisce sul rilascio di catecolamine ed è conosciuta per le sue proprietà di miglioramento dell'umore, ma può peggiorare la psicosi. Alcune persone con depressione possono anche essere più sensibili agli effetti della caffeina e sperimentare un peggioramento nell'ansia e nell'agitazione (Cauli 2005).

La caffeina è metabolizzata principalmente attraverso il CYP1A2; la fluvoxamina, che è un potente inibitore di questo enzima, può ridurre la clearance della caffeina fino all'80% e far potenzialmente precipitare in tossicità da caffeina. In teoria anche la stessa caffeina è in grado di inibire il CYP1A2, può aumentare i livelli disponibili di altri farmaci serotoninergici metabolizzati dal CYP1A2, specialmente gli antidepressivi triciclici (Gillman 2010a). Herraiz & Chapparo (2006) affermano che i componenti di caffè preparato dimostrano effetti inibitori (reversibili) sia sulle monoamino ossidasi A (MAO-A) che sulle monoamino ossidasi B (MAO-B), entrambi questi enzimi sono fondamentali per il catabolismo ossidativo di vari neurotrasmettitori nella membrana mitocondriale esterna, le MAO-A sono quelle coinvolte più specificamente nell'inattivazione della serotonina. Il consumo di grandi quantità di caffeina insieme all'ingestione di medicinali serotoninergici, in particolare gli antidepressivi, potrebbe contribuire allo sviluppo di sindrome serotoninergica in pazienti suscettibili (Shioda 2004).

Altri

Altre importanti interazioni enzimatiche del CYP con medicinali serotoninergici includono l'iperico, noto anche come Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), che inibisce il CYP3A4 e che contiene anche componenti inibenti vari altri enzimi (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6), fumo di sigaretta (CYP1A2) e alcool, in particolare vino rosso (CYP2E1). Alcune di queste sostanze interagiscono tra loro, per esempio, il fumo di

sigaretta induce il metabolismo della caffeina (Zhou 2004).

Presentazione

I pazienti nei servizi di salute mentale sono spesso trattati con combinazioni di antidepressivi e antipsicotici, il ruolo antagonistico dell'olanzapina e risperidone sui recettori 5-HT_{2A} e l'agonismo parziale di molti antipsicotici atipici sui recettori 5-HT_{1A} è spesso poco considerato. Inoltre, è stato suggerito che molti soggetti con patologia psichiatrica, specialmente quelli affetti da schizofrenia, abbiano una termoregolazione anomala, che include un'elevata temperatura basale (Chang 2004). In individui suscettibili la sindrome serotoninergica può peggiorare repentinamente quando i livelli di serotonina in sinapsi specifiche del SNC sono diffusamente aumentati.

Nella pratica la sindrome serotoninergica proviene, di norma, da interazioni farmacologiche, classicamente secondarie all'overdose da associazione di un SSRI con un inibitore (irreversibile) delle monoamino ossidasi (MAO), si ritiene che ciò esiti in sindrome serotoninergica grave nel 50% dei casi. Moderata tossicità da serotonina è stata notata nel 15% delle persone che assumono grosse quantità di SSRI in overdose (Buckley 2014). Ciò può accadere anche quando i farmaci utilizzati hanno proprietà serotoninergiche non conosciute in precedenza. Fra gli altri, gli antiepilettici, antiemetici, antimicrobici, antiemcranici e sostanze d'abuso sono stati associati con la sindrome serotoninergica (Gillman 2010b Monte 2010; Cooper 2013).

La tossicità grave da serotonina può avere un rapido esordio e peggioramento, la morte può giungere entro 24 ore. Ciò può essere allarmante non solo per l'osservatore, ma anche per il paziente, che spesso rimane cosciente negli stadi precoci (Gillman 2005). I sintomi possono essere notati a partire da due ore dall'ingestione/aggiunta della sostanza pertinente e raggiungono il loro massimo entro 6-8 ore (Ener 2003; Haddad 2008). Sono state descritte presentazioni croniche, meno drammatiche, in cui gli unici sintomi sono ansia, irrequietezza o diarrea, pertanto, forse, non propriamente riconosciuti. In alcuni casi i sintomi possono essere attribuiti erroneamente al peggioramento dello stato mentale, con il rischio di aumento della dose o aggiunta di ulteriori farmaci al regime terapeutico (Ener 2003).

Sindrome serotoninergica: meccanismo

I neuroni presinaptici nei nuclei del rafe, confinati alla lamina basale del ponte e del midollo allungato, sintetizzano e rilasciano serotonina. Il

trasportatore della serotonina (SERT) localizzato in queste cellule gioca un ruolo principale nella ricaptazione di gran parte di essa, parte di questa serotonina intrasynaptica si lega anche agli autorecettori, attivando un circuito a feedback negativo che modula, pertanto, il proprio rilascio. I farmaci serotoninergici agiscono attraverso diversi meccanismi in varie fasi di questo processo: gli SSRI bloccano l'azione del SERT, aumentando così la serotonina disponibile nello spazio intersynaptico attraverso la limitazione del processo di ricaptazione. L'incrementata trasmissione serotoninergica ha effetto principalmente sui recettori postsinaptici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, entrambi questi sottotipi, come la serotonina centrale e periferica, sono ritenuti coinvolti, al momento, nell'ampia gamma di sintomi e segni appartenenti alla sindrome serotoninergica (Haddad 2008).

Sembra che vi sia un effetto stimolatorio sequenziale in presenza di eccesso di serotonina, che corrisponde grossolanamente allo spettro di crescente tossicità. Questo può essere osservato clinicamente dal momento in cui i più abbondanti recettori 5-HT_{1A} vengono stimolati a livelli più bassi, giustificando alcuni dei sintomi meno gravi, inclusa, inizialmente, l'ipotermia. L'iperstimolazione dei recettori 5-HT_{2A} avviene a concentrazioni di serotonina molto più alti, questo sottotipo è ora generalmente considerato il mediatore degli aspetti più gravi e tossici della sindrome serotoninergica, con marcata piresia e iperattività neuromuscolare. Non solo c'è una complessa interazione tra questi due recettori, ma livelli estremamente alti di serotonina potenziano anche le vie glutammatergiche, noradrenergiche e dopaminergiche, con progressione a stati estremamente tossici; questa tossicità può massimizzarsi in seguito all'ingestione di cocaina o 3,4-metilendirossi-metamfetamina (MDMA, ecstasy) (Haddad 2008).

Ci sono elementi a sostegno della teoria per cui una determinata concentrazione di serotonina è il prerequisito per lo sviluppo della sindrome serotoninergica. Nonostante ciò, vi è una considerevole variabilità interindividuale, basata su fattori genetici, che includono il polimorfismo del CYP2D6, del SERT o degli stessi recettori per la serotonina (Gillman 2005; Fox 2007).

Diagnosi

La diagnosi è clinica e associata alla storia di attuale o recente ingestione di uno o più farmaci serotoninergici. La misurazione dei livelli sierici di serotonina non aiuta la diagnosi, farmaci psicotropi possono accumularsi nel cervello in concentrazioni di 10–40 volte superiori a quelle

del siero. Presentazioni cliniche acute con clono generalizzato (solitamente si elicitano con maggiore facilità agli arti inferiori) associate ad aumento di temperatura dovrebbero indurre a un'analisi attenta della farmacoterapia e del consumo di particolari cibi e integratori, come caffeina nelle sue varie forme, succo di pompelmo e farmaci da banco come l'iperico. Dovrebbero essere escluse altre possibili cause.

La sindrome serotoninergica va presa in considerazione nel momento in cui un paziente si presenta con una combinazione di aspetti clinici suggestivi. Nella pratica potrebbe risultare difficile identificare clono e iperreflessia in casi gravemente tossici con progressione verso la rigidità.

Può essere conveniente considerare i sintomi secondo tre categorie:

- neuromuscolari: tremore, clono oculare^a, miocloni, iperreflessia, acatisia e rigidità muscolare
- autonomici: febbre, arrossamento cutaneo, tachicardia, diaforesi, diarrea, crampi addominali e tachipnea
- stato mentale/SNC: agitazione, insonnia, ipomania^b, allucinazioni (visive), confusione e crisi convulsive.

Diagnosi differenziale

Prima di diagnosticare una tossicità da serotonina è importante considerare la sindrome maligna da neurolettici (antipsicotici) (Tabella 1) e ulteriori possibili cause alternative; oppure comorbidità, come infezioni, alterazioni metaboliche e abuso di sostanze/stati di astinenza. Fattori aggiuntivi che possono contribuire alla sindrome serotoninergica includono integratori alimentari, ingestione di litio, terapia elettroconvulsivante (ECT), malattie epatiche o renali, difetti genetici negli enzimi metabolizzanti gli xenobiotici^c, e combinazioni di farmaci psicotropi con inibitori dei loro enzimi, per esempio un SSRI con un IMAO.

A cosa prestare attenzione

Un maggiore rischio di sindrome serotoninergica è associato ad età avanzata, all'incremento della dose di agenti serotoninergici e alla combinazione di agenti serotoninergici con medicinali che hanno un'alta funzione inibitoria del CYP2D6. È importante prestare particolare attenzione quando i pazienti si presentano con sintomi depressivi e dolore cronico in comorbidità. I trattamenti farmacologici comunemente prescritti, come antidepressivi associati a tramadolo, possono avere interazioni reciproche e, ad alte dosi, è stato riportato che il tramadolo è in grado di bloccare sia il reuptake della serotonina che

a. Il termine "clono oculare" comprende movimenti oculari anomali di tipo involontario, di entità e direzione variabili; se presente, è da considerarsi un segno cardine nella sindrome serotoninergica.

b. L'ipomania è una conseguenza riconosciuta dell'uso di SSRI per la depressione, in alcuni pazienti.

c. Gli xenobiotici sono sostanze o composti chimici solitamente estranei oppure presenti in quantità insolitamente elevate in un sistema biologico.

TABELLA 1 Confronto tra aspetti clinici della sindrome serotoninergica e quelli della sindrome maligna da neurolettici

Caratteristiche cliniche	Sindrome serotoninergica	Sindrome maligna da neurolettici
Caratteristiche distintive	Reazione avversa prevedibile Iperfunzione serotoninergica Insorgenza rapida, entro 2-4 h (massimo 24 h), con rapido peggioramento in casi gravi Risoluzione rapida Irrequietezza Clono Brividi Iperreflessia	Reazione avversa idiosincrasica Ipofunzione dopaminergica Insorgenza più lenta, circa 5-7 giorni I sintomi possono essere fluttuanti Risoluzione più lenta Aumento del tono muscolare Bradichinesia Più comune negli uomini che nelle donne Ci può essere storia di spossatezza, disidratazione, ecc. prima dell'esordio
Caratteristiche della fase precoce	Ansia Irrequietezza Tremore (ipotermia, poi ipertermia) Aumento dei borborigmi Diarrea Tachicardia Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK)	Ipersalivazione Diaforesi Incontinenza Aumento di temperatura da livelli bassi a >38°C Tremore Bradichinesia Marcato aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK)
Caratteristiche della fase tardiva (più gravi)	Clono Pressione sanguigna instabile Febbre elevata Rigidità del tronco Distress respiratorio Crisi convulsive Insufficienza multi-organo	Pressione sanguigna instabile Febbre elevata Disfagia Mutismo Elementi catatonici Rigidità a tubo di piombo Alterazioni di coscienza

Fonte: Ahuja 2009; Odagaki 2009; Steele 2011; Park 2014

indurne il rilascio (Park 2014). Una maggiore incidenza di sindrome serotoninergica è stata riportata in pazienti sottoposti a emodialisi per insufficienza renale all'ultimo stadio e che assumono SSRI; questo potrebbe dipendere dalla diminuita funzione renale (Chander 2011). Seppur rara, una transitoria sindrome serotoninergica a seguito di una singola applicazione di terapia elettroconvulsivante (ECT) è stata riportata in almeno un paziente in terapia con paroxetina. Uno dei meccanismi proposti è stato l'ipotesi per cui l'ECT avrebbe aumentato la permeabilità della barriera emato-encefalica, facilitando quindi l'accumulo di livelli maggiormente tossici di SSRI nel cervello (Okamoto 2012). Morrish (2014) descrive presentazioni con febbre, rigidità e confusione in pazienti con malattia di Parkinson in terapia con inibitori della MAO-B che erano anche in trattamento per depressione.

Sindrome serotoninergica e farmaci da banco o altre sostanze

Si ritiene che la clorfenamina, antistaminico di prima generazione, abbia attività inibente il reuptake della serotonina quando ingerita con destrometorfano, come nell'overdose di farmaci da

banco per la tosse (Monte 2010). Droghe ricreative, prevalentemente MDMA/ecstasy, in combinazione con amfetamine, cocaina e altre sostanze reperite in vario modo, come farmaci per il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività, sildenafil e sostanze psicoattive di nuova generazione (anche conosciute come "legal highs") tendono a essere utilizzate da maschi giovani, relativamente ben istruiti e con occupazione, che possono pertanto essere a maggior rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Coloro che combinano ecstasy con antidepressivi riportano più spesso sintomi potenzialmente seri, come rigidità muscolare e nistagmo, in confronto con quelli che fanno uso di ecstasy da solo (Copeland 2006). Sono stati riportati diversi casi di sindrome serotoninergica a seguito di overdose da combinazione di ecstasy con moclobemide non prescritta, nel caso più grave l'individuo ha presentato un'insorgenza improvvisa di ipossia associata a broncospasmo, secondaria alla rigidità dei muscoli respiratori (Silins 2007).

Sindrome serotoninergica e cefalea

Si pensa che la serotonina moduli la cefalea attraverso specifici sottotipi recettoriali, molti farmaci serotoninergici sono anche stati associati a cefalea come effetto collaterale (Ferrari 2006). In un recente studio clinico la cefalea è stata riportata come manifestazione predominante in quattro pazienti ritenuti affetti da sindrome serotoninergica associata all'uso di fluoxetina, paroxetina e tramadolo (Prakash 2014). Dal 2006 la US Food and Drug Administration (FDA) ha allertato i professionisti della salute sul "potenziale rischio di morte per sindrome serotoninergica" in pazienti che assumono farmaci serotoninergici (in particolare: SSRI o inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina -SNRI- che sono co-prescritti insieme ai triptani per le emicranie) (FDA 2006). Ciononostante, l'evidenza clinica a sostegno dell'avvertimento della FDA è stata messa in discussione (Evans 2010). Inoltre, i triptani sono agonisti selettivi sui sottotipi recettoriali 5-HT_{1B/1D/1F}, con un'affinità molto più debole verso i recettori 1A e non si ritiene possiedano attività agonistica verso i recettori 2A; secondo alcuni pertanto i triptani mancano di un plausibile ruolo farmacologico nel determinare o contribuire alla grave tossicità osservata nella sindrome serotoninergica (Gillman 2010a). La FDA ha comunque mantenuto la propria posizione, c'è generale accordo sul fatto che in questo caso siano garantite al paziente l'informazione, cautela e stretto monitoraggio (Evans 2010).

Sindrome serotoninergica e rapporto con altre specialità

La sindrome serotoninergica è stata riportata in sede peri-operatoria come risultato di un potenziamento serotoninergico secondario alla somministrazione di fentanil durante l'anestesia (Gillman 2005), all'uso di tintura al blu di metilene nella chirurgia delle paratiroidi (Gillman 2010b) e all'utilizzo di linezolid nel trattamento di infezioni gravi (Shaikh 2011). Il linezolid è un antibiotico sintetico, ossazolidinone, con un'emivita di 5 h; è stato sviluppato originariamente per un uso antidepressivo, avendo proprietà MAO-inibitorie non selettive reversibili. Le coincidenti proprietà antimicrobiche hanno portato a un suo ulteriore sviluppo e conseguente uso nel trattamento specifico delle infezioni da Gram-positivi come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) (Jones 2004). Sindrome serotoninergica è stata recentemente descritta a seguito del riscaldamento di pazienti trattati per arresto cardiaco mediante ipotermia terapeutica (Fugate 2014) e in un neonato allattato al seno, la cui madre assumeva 60 mg di fluoxetina al giorno (Morris 2015).

Trattamento della sindrome serotoninergica

Il trattamento, dai casi lievi a quelli moderati, consiste nell'identificare e sospendere i farmaci serotoninergici, dopodiché la risoluzione avviene di solito in 1-3 giorni. Al momento non c'è un test specifico per la conferma della diagnosi di sindrome serotoninergica. Sono state notate anomalie non specifiche, incluso l'aumento dei globuli bianchi, delle creatinfosfochinasi (CPK) e ridotti livelli di magnesio, calcio e sodio. In ogni caso, il monitoraggio di parametri ematologici e biochimici, incluso uno screening tossicologico, può risultare utile nei casi in cui la diagnosi sia dubbia e nel trattamento di pazienti che palesano tossicità severa (Iqbal 2012). È importante garantire il bilancio idroelettrolitico, prestando particolare attenzione alla diuresi, e misurare regolarmente la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la temperatura (Buckley 2014).

Dovrebbe essere effettuato un elettrocardiogramma (ECG), per esempio nel caso in cui siano stati assunti antidepressivi triciclici; aritmie e ipotensione posturale potrebbero non essere esplicitamente evidenti. La tossicità epatica può derivare direttamente da alte dosi di lofepramina o come effetto secondario della sindrome serotoninergica. Un elettroencefalogramma potrebbe essere di supporto nell'escludere stati epilettici non convulsivi. Occorre attivarsi particolarmente nei casi in cui siano state ingerite preparazioni

a lento rilascio o benzodiazepine: l'osservazione dovrebbe essere protratta per 12 ore o più, in modo da valutare effetti collaterali a insorgenza ritardata. Questo non dovrebbe distogliere dal gestire nel frattempo i sintomi che presenta il paziente nell'immediato. Il dosaggio urinario della dopamina e dei metaboliti della serotonina è stato proposto come un possibile ausilio alla valutazione clinica.

Nella sindrome serotoninergica moderata, fino a quella grave, gli individui mostrano frequentemente un certo grado di agitazione e questo può essere trattato con diazepam per bocca. È comunque importante non sottovalutare la possibilità di un rapido peggioramento, specialmente in situazioni in cui anche basse dosi di IMAO e SSRI sono state assunte assieme, in tali casi dovrebbe essere richiesta assistenza medica specialistica. Ciò è da farsi immediatamente se il paziente ha assunto grandi quantità di farmaci, se c'è dubbio sulla quantità o tipo di medicinale ingerito, se sia stato fatto uso di nuove sostanze psicoattive, se sono stati assunti farmaci in associazione o se c'è intento suicida con una quantità di farmaco sconosciuta. Vi possono anche essere effetti cardiotoxici, ad esempio prolungamento del tratto QT, come nell'overdose da citalopram. La norfluoxetina ha un'emivita di circa 17 giorni, quando la sua molecola progenitrice, fluoxetina, ha un'emivita di circa 7 giorni. Insieme le due molecole possono far precipitare una sindrome serotoninergica diverse settimane dopo l'ultima dose, specialmente se è successivamente prescritto un IMAO irreversibile.

Dovrebbe essere compiuto uno screening tossicologico e considerato un contatto precoce con i servizi di tossicologia. Le benzodiazepine possono essere di aiuto nei confronti della rigidità muscolare/iperattività, mioclono, crisi convulsive e agitazione. Lorazepam oppure oxazepam sono stati indicati come benzodiazepine più appropriate, il razionale è la loro breve durata di azione e l'assenza di metaboliti attivi (Ahuja 2009). È stato descritto anche l'uso di diazepam (Buckley 2014). È richiesta prudenza nell'uso di benzodiazepine in pazienti anziani, che possono sviluppare delirium o ipotensione, specialmente in casi di insufficienza epatica o renale.

I comuni farmaci antipiretici non sono indicati nella sindrome serotoninergica. L'eccesso di attività muscolare contribuisce all'ipertermia, e in casi estremi può rivelarsi necessario indurre farmacologicamente paralisi muscolare (Boyer 2005; Volpie-Abadie 2013). Va evitato l'uso di strumenti di contenzione, perché l'opposizione di resistenza a questi può contribuire all'acidosi metabolica e comportare un'ulteriore salita della

temperatura corporea. Una febbre di 38.5° o maggiore e/o una rigidità del tronco marcatamente aumentata possono condurre a un rapido distress respiratorio: in questi casi dovrebbe essere immediatamente richiesta consulenza specialistica, dal momento che può facilmente instaurarsi un rapido peggioramento.

Ulteriori interventi includono l'antistaminico ciproetpadina (un antagonista su entrambi i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}) e clorpromazina, un antagonista 5-HT_{2A} che può richiedere infusione preliminare di liquidi per prevenire l'ipotensione (Buckley 2014). Nonostante siano state riconosciute a entrambi questi farmaci proprietà di antagonisti recettoriali della serotonina, il loro uso è stato descritto solo su base teorica e rimangono privi di indicazione ufficiale per questo scopo. A causa del comune profilo sintomatologico tra la sindrome serotoninergica e la sindrome maligna da neurolettici, può risultare prudente riservare l'uso della clorpromazina a casi gravi trattati da medici con grande esperienza nella prescrizione di tale farmaco. C'è scarsa evidenza a supporto dell'uso di propranololo o aloperidolo nella sindrome serotoninergica.

Stati altamente tossici, dove la temperatura corporea arriva a più di 40°C, sono associati al rischio di insufficienza multi-organo e morte; un raffreddamento attivo è imperativo (Buckley 2014). È stato suggerito che l'abbassamento della temperatura corporea riduce la funzionalità dei recettori 5-HT_{2A} (Krishnamoorthy 2010) e ciò può minimizzare l'insnesco di cascate neurotossiche (Fugate 2014). Un rapido raffreddamento può essere ottenuto coprendo il corpo con appositi sacchetti di ghiaccio, in associazione con fluidi raffreddati, attraverso lavaggio vescicale e/o peritoneale e in somministrazione endovenosa. La coagulazione intravascolare disseminata, l'insufficienza renale, acidosi e sindrome acuta da distress respiratorio sono altre possibili complicazioni secondarie alla sindrome serotoninergica grave ed è probabile che richiedano trattamento di terapia intensiva.

Gestione successiva

Occorrerebbe compiere, 1–2 settimane dopo la risoluzione della sindrome serotoninergica, un'accurata revisione dei farmaci prescritti al paziente. Dovrebbero essere considerate alternative dove possibile. Alcuni dei medicinali ritenuti responsabili possono essere rititolati individualmente, cominciando dalle dosi più basse. La maggior parte degli SSRI ha un'emivita di 12–36 h e richiede un periodo di washout di 7–14 giorni prima di riprendere. Dove è stato coinvolto un IMAO nelle cause della sindrome

serotoninergica non si dovrebbero riprendere agenti serotoninergici per almeno 14 giorni. La fluoxetina ha metaboliti attivi con 5–7 giorni di emivita, di conseguenza è necessario un periodo di washout di 5 settimane; possono avvenire interazioni serotoninergiche molte settimane dopo la sospensione. I pazienti dovrebbero essere monitorati relativamente ad aumento di ansia, agitazione, tremore, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, temperatura, cefalea e riflessi. È opportuno essere vigili, la ricorrenza di sindrome serotoninergica a seguito di esposizione ad agenti serotoninergici diversi è stata descritta in presenza di preesistente disfunzione epatica (Tomaselli 2004).

Prognosi

La prognosi è buona, specialmente quando vi sono stati un riconoscimento precoce, sospensione immediata del farmaco causante il disturbo e rapida instaurazione di appropriate misure di supporto (Sun-Edelstein 2008). Un certo grado di confusione può persistere per alcuni giorni e dolori muscolari, talvolta, anche più a lungo. Chechani (2002) ha riportato quattro episodi gravi di sindrome serotoninergica nella medesima donna, con due differenti SSRI, questa ha continuato ad accusare dolori muscolari e tremori fino a 2 mesi dopo la risoluzione della sindrome. Ciò può essere in parte dovuto alla necessità di interrompere immediatamente potenti inibitori del CYP2D6 come la paroxetina, oppure, occasionalmente, a effetti collaterali extrapiramidali indotti da SSRI a lunga emivita, come la fluoxetina, di concerto con i loro metaboliti attivi (Lane 1998).

Prevenzione

Spesso trattiamo una popolazione anziana con regimi complessi costituiti da vari farmaci. Questo pone particolari sfide se ci sono diverse condizioni mediche concomitanti. Lingam & Scott (2002) affermano che il 10–60% dei pazienti non assume i farmaci antidepressivi come prescritto, l'introduzione degli SSRI pare aver avuto un piccolo impatto su questo. I modelli di aderenza agli antidepressivi prescritti variano dall'assumere quantità eccessive sporadicamente all'uso sporadico, a frequenti interruzioni e riprese, all'abbandono improvviso; si crede che circa un terzo dei pazienti che interrompono il trattamento non informi il proprio medico. C'è quindi non solo il rischio di tossicità, ma anche quello di soffrire di sintomi da sospensione, che includono disturbi del sonno, agitazione, ansia e depressione (Demyttenaere 2000). Fattori connessi al paziente e/o alla malattia stessa possono contribuire a

ciò, esplorare con cura le opinioni del paziente, i suoi punti di vista sulla salute e le aspettative sui trattamenti può essere utile per stimare il grado di aderenza alle terapie. Esplorare regolarmente le abitudini alimentari, incluso il consumo di caffeina e l'uso di droghe ricreative, può essere di supporto nel far fronte a un'apparente non risposta al trattamento prima di procedere alla prescrizione di un farmaco di seconda o anche terza linea. Non dev'essere sottovalutata l'importanza di consigliare al paziente di non mischiare altre sostanze con i farmaci prescritti. E' anche fondamentale la ricognizione di tutti i farmaci prescritti comunicando con tutte le figure che possono prescrivere trattamenti al paziente.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Dott. Mark Hugson, già primario psichiatra e il signor Paul Davies, farmacista di riferimento per la gestione delle prescrizioni per i Servizi di Salute Mentale di Greater Glasgow e Clyde, per la supportiva revisione della bozza.

Riferimenti bibliografici

- Ahuja N, Cole AJ (2009) Hyperthermia syndromes in psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment*, **15**: 181–91.
- Boyer E, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, **352**: 1112–20.
- Buckley AB, Dawson AH, Isbister GK (2014) Serotonin syndrome. *BMJ*, **348**: g1626.
- Cauli O, Morelli M (2005) Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural Pharmacology*, **16**: 63–77.
- Chander WP, Singh N, Mukhiya GK (2011) Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. *Journal of the Indian Medical Association*, **109**: 36–7.
- Chang TW, Castle DJ (2004) Layer upon layer, thermoregulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **69**: 149–57.
- Chechani V (2002) Serotonin syndrome presenting as hypotonic coma and apnoea: potentially fatal complications of selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Critical Care Medicine*, **30**: 473–6.
- Cooper BE, Sejnowski CA (2013) Serotonin syndrome: recognition and treatment. *AACN Advanced Critical Care*, **24**: 15–20.
- Copeland J, Dillon P, Gascoigne M (2006) Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addictive Behaviors*, **31**: 367–70.
- Demyttenaere K, Haddad P (2000) Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, **403**: 50–6.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al (2003) The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*, **96**: 635–42.
- Ener RA, Sharon B, Meglathery MD, et al (2003) Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Medicine*, **4**: 63–74.
- Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, et al (2010) The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*, **50**: 1089–99.
- Ferrari A (2006) Headache: one of the most common and troublesome adverse reactions to drugs. *Current Drug Safety*, **1**: 34–58.
- Food and Drug Administration (2006) Public health advisory – combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124349.htm>). Page last updated 16 Aug 2013.
- Fox MA, Jensen CL, Gallagher PS, et al (2007) Receptor mediation of exaggerated responses to serotonin-enhancing drugs in serotonin transporter (SERT)-deficient mice. *Neuropharmacology*, **53**: 643–56.
- Fugate JE, White RD, Rabinstein AA (2014) Serotonin syndrome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest: a case series. *Resuscitation*, **85**: 774–7.
- Gillman PK (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *British Journal of Anaesthesia*, **95**: 434–41.
- Gillman PK (2010a) Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache*, **50**: 264–72.
- Gillman PK (2010b) CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *Journal of Psychopharmacology*, **25**: 429–36.
- Haddad PM, Dursun SM (2008) Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, **23**: 15–26.
- Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, et al (1998) The serotonin syndrome scale: first results on validity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **248**: 96–103.
- Herraiz T, Chapparo C (2006) Human monoamine oxidase inhibition by coffee and beta-carbolines norharman and harman isolated from coffee. *Life Sciences*, **78**: 795–802.
- Iqbal MM, Miles JB, Kaplan J, et al (2012) Overview of serotonin syndrome. *Annals of Clinical Psychiatry*, **24**: 310–18.
- Isbister IK, Buckley NA, Whyte IM (2007) Serotonin toxicity: a practical guide to diagnosis and treatment. *Medical Journal of Australia*, **187**: 361–5.
- Jacobs BL (1974) Effect of two dopamine receptor blockers on a serotonin-mediated behavioural syndrome in rats. *European Journal of Pharmacology*, **27**: 363–6.
- Jones SL, Athan E, O'Brien D (2004) Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **54**: 289–90.
- Kiani J, Imam SZ (2007) Medicinal importance of grapefruit juice and its interactions with various drugs. *Nutrition Journal*, **6**: 33.
- Krishnamoorthy S, Ma Z, Zhang G, et al (2010) Involvement of 5-HT_{2A} receptors in the serotonin syndrome caused by excessive 5-HT efflux in the rat brain. *Clinical Pharmacology and Toxicology*, **107**: 830–41.
- Lane RM (1998) SSRI-induced extra-pyramidal side effects and akathisia: implications for treatment. *Journal of Psychopharmacology*, **12**: 192–214.
- Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, et al (1999) The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clinical Therapeutics*, **21**: 1890–9.
- Lee YC, Chen PP (2010) A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **11**: 2813–25.
- Lingam R, Scott J (2002) Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **105**: 164–72.
- Lynch T, Price A (2007) The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions and adverse effects. *American Family Physician*, **76**: 391–6.
- Monte A, Chuang R, Bodmer M (2010) Dextromethorphan, chlorpheniramine and serotonin toxicity: case report and systemic literature review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70**: 794–8.
- Morris R, Matthes J (2015) Serotonin syndrome in a breast-fed neonate. *BMJ Case Reports*, doi: 10.1136/bcr-2015-209418 (published online 6 May).
- Morrish PK (2014) Serotonin syndrome. *BMJ*, **348**: g1626.

MCQ soluzioni

1 d 2 c 3 b 4 d 5 a

Odagaki Y (2009) Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Current Drug Safety*, **4**: 84–93.

Okamoto N, Sakamoto K, Yamada M (2012) Transient serotonin syndrome by concurrent use of electroconvulsive therapy and selective serotonin reuptake inhibitor: a case report and review of the literature. *Case Reports in Psychiatry*, **2012**: article ID 215214.

Park SH, Wackermah RC, Stimmel GL (2014) Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *Journal of Pharmacy Practice*, **27**: 71–8.

Prakash S, Belani P, Trivedi A (2014) Headache as a presenting feature in patients with serotonin syndrome: a case series. *Cephalalgia*, **34**: 148–53.

Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al (1999) An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses*, **55**: 218–24.

Shaikh Z, Krueper S, Malins T (2011) Serotonin syndrome: take a close look at the unwell surgical patient. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, **93**: 569–72.

Shee JC (1960) Dangerous potentiation of pethidine by iproniazid and its treatment. *BMJ*, **2**: 507–9.

Shioda K, Nisijima K, Nishida S, et al (2004) Possible serotonin syndrome arising from an interaction between caffeine and serotonergic antidepressants. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, **19**: 353–4.

Silins E, Copeland J, Dillon P (2007) Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **41**: 649–55.

Steele D, Keltner NL, McGuinness TM (2011) Are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome the same syndrome? *Perspectives in Psychiatric Care*, **47**: 58–62.

Sternbach H (1991) The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, **148**: 705–13.

Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE (2008) Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*, **7**: 587–96.

Tomaselli G, Modestin J (2004) Repetition of serotonin syndrome after re-exposure to SSRI: a case report. *Journal of Pharmacopsychiatry*, **37**: 236–8.

Volpie-Abadie J, Kaye A, Kaye D (2013) Serotonin syndrome. *Ochsner Journal*, **13**: 533–40.

Zhou S, Chan E, Pan SQ (2004) Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's Wort. *Journal of Psychopharmacology*, **18**: 262–76.

Zhou SF (2009) Polymorphisms of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part 1. *Clinical Pharmacokinetics*, **48**: 689–723.

Domande a scelta multipla

Selezionare la singola migliore opzione per ogni domanda

1 Quante famiglie di sottotipi recettoriali per la serotonina sono state identificate?

- a 3
- b 9
- c 2
- d 7
- e 5.

2 Quale organo del corpo ha la più alta densità di enzimi del citocromo P450?

- a polmoni
- b milza
- c fegato
- d reni
- e cervello.

3 La caffeina è sia metabolizzata sia un inibitore di quale enzima del CYP?

- a CYP2D6
- b CYP1A2
- c CYP2C19
- d CYP2C9
- e CYP3A4.

4 Quale elemento, tra i seguenti, è stato notato in varie presentazioni della sindrome serotoninergica e aggiunto ai criteri di Hunter?

- a tremore
- b diaforesi
- c iperreflessia
- d rigidità
- e agitazione.

5 Quale opzione terapeutica non si è rivelata utile nella gestione clinica della sindrome serotoninergica?

- a farmaci antipiretici
- b sospensione dei farmaci serotoninergici
- c clorpromazina
- d benzodiazepine
- e ciproptadina.