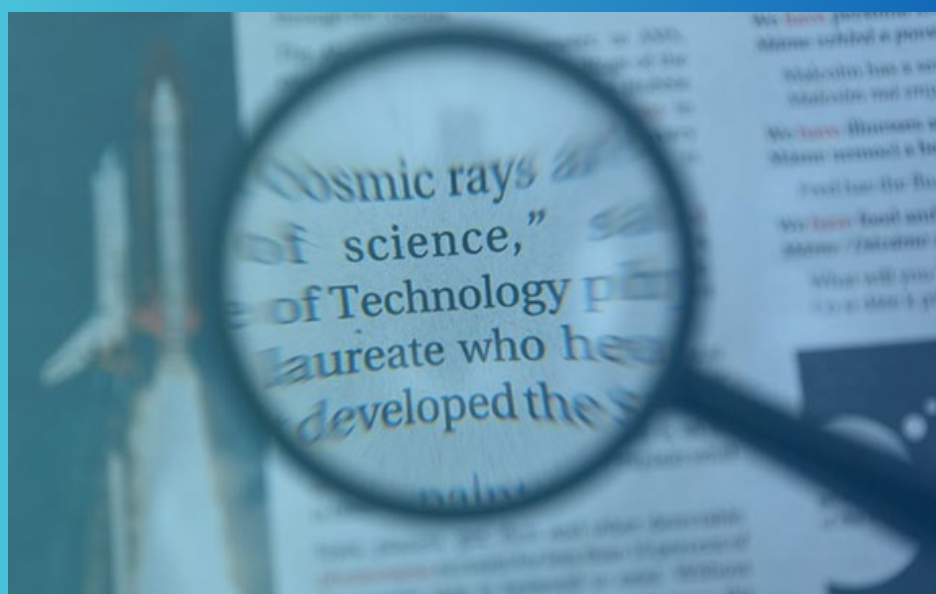




Associazione
Neurologia
Emergenza
Urgenza

MIGLIOR ARTICOLO DEL MESE



SETTEMBRE '26

a cura dell' Editorial Board ANEU

Responsabile Editorial Board
Arturo de Falco

"THE SEROTONIN TOXIDROME: SHORTFALLS OF CURRENT DIAGNOSTIC CRITERIA FOR RELATED SYNDROMES"

RIVISTA:

CLINICAL TOXICOLOGY

• **AUTORE:** ANGELA L. CHIEW & NICHOLAS A. BUCKLEY

DOI: 10.1080/15563650.2021.1993242

[CLICCA QUI PER LEGGERE L'ARTICOLO](#)

Commento a cura di:

Dott. LEONARDO BRUNO

Università di Roma Tor Vergata

AOU Policlinico Tor Vergata - UOSD Stroke Unit

IRCCS Neuromed - UOC Neurologia/Stroke Unit

La sindrome serotoninergica nasce da un eccesso di neurotrasmissione serotoninergica a livello del SNC, tipicamente per farmaci serotoninergici in associazione, in overdose o dopo avvio/aumento recente di dose. Il quadro clinico classico è una triade: alterazione dello stato mentale (agitazione, confusione, fino al coma), instabilità autonoma (tachicardia, ipertensione, iperpiressia, diaforesi, midriasi, diarrea) ed eccitazione neuromuscolare (tremore, iperreflessia, clono spontaneo/inducibile/oculare, rigidità).

L'esordio è tipicamente rapido, spesso entro poche ore dall'esposizione, e il clono — più marcato agli arti inferiori — è considerato il segno più specifico, mentre il mioclono è il reperto più frequente. Nelle forme severe la rigidità può mascherare tremore e iperreflessia, e la temperatura può superare i 41°C.

Non esistendo un test di conferma, la diagnosi resta clinica e si basa su criteri a punteggio o a regola decisionale. Nel tempo ne sono stati proposti quattro: Sternbach (1991, il primo, basato su almeno 3 di 10 segni/sintomi, ma con specificità bassa), la Serotonin Syndrome Scale, mai validata in pazienti con tossicità serotoninergica, i criteri di Radomski (2000, revisione di Sternbach) e i criteri di Hunter (Dunkley et al., 2003), oggi i più utilizzati: derivati da un'analisi CART su 2222 overdose da farmaci serotoninergici, richiedono l'esposizione a un agente serotoninergico entro 5 settimane più uno tra: clono spontaneo; clono inducibile con agitazione o diaforesi; clono oculare con agitazione o diaforesi; tremore e iperreflessia; oppure ipertonìa con temperatura >38°C e clono oculare o inducibile. Rispetto a Sternbach, Hunter ha mostrato sensibilità e specificità superiori (84% vs 75%; 97% vs 96%) nello studio originale.

È proprio questo "standard" che la review di Chiew e Buckley rimette in discussione. Analizzando 55 casi fatali descritti in letteratura come tossicità serotoninergica, gli autori osservano che il 22% era verosimilmente un'altra diagnosi, e che nel 76% mancavano i dati clinici minimi per verificare i criteri di Hunter, che in questo campione conservano una applicabilità retrospettiva molto limitata.

Dalle considerazioni riportate sembrerebbe che applicare una checklist di sintomi senza valutare se il farmaco coinvolto aumenti realmente la serotonina nel SNC, e senza escludere diagnosi alternative, espone al rischio di sovradiagnosi — come già accaduto con allerte regolatorie su farmaci quali ondansetron o antipsicotici, la cui plausibilità farmacologica come causa di tossicità serotoninergica è dubbia. Va inoltre ricordato che i criteri di Hunter derivano da un singolo studio, condotto su overdose da SSRI, e non sono mai stati validati in modo indipendente né a dosaggi terapeutici; Werneke et al. (2016) hanno peraltro mostrato che l'ipertermia manca in una quota rilevante di casi (perdendo di valore come filtro diagnostico) e che la sovrapposizione clinica con la sindrome neurolettica maligna è frequente.

La proposta pratica degli autori è di ragionare per probabilità pre-test:

- Alta probabilità (overdose, interazioni ad alto rischio come MAOI + SSRI, avvio o aumento recente di dose): i criteri di Hunter restano adeguati come strumento diagnostico.

- Bassa probabilità (dosi terapeutiche stabili da tempo): i criteri di Hunter non bastano; servono segni più specifici e una esclusione rigorosa di cause alternative (sepsi, infezioni del SNC, sindrome anticolinergica, sindromi da astinenza).

Chiew e Buckley vogliono quindi dirci che i criteri diagnostici, per quanto utili, non vanno applicati come una semplice checklist. Vanno sempre integrati con la plausibilità farmacologica della molecola, la tempistica di assunzione, e la diagnosi differenziale — in primis sindrome neurolettica maligna, tossicità anticolinergica e ipertermia maligna.