

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας 82 ετών που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο μας λόγω έκπτωσης επιπέδου συνείδησης, σπασμών, επιληπτικής κρίσης, εμπύρετου, υπό πρόσφατη τροποποίηση αντικαταθλιπτικής αγωγής που περιλάμβανε εσιταλοπράμη και μιρταζαπίνη. Πρόσφατα είχε αυξηθεί η δοσολογία της εσιταλοπράμης. Τελικά, διαπιστώθηκε σεροτονινεργικό σύνδρομο.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(4):555–557
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(4):555–557

Ρ. Γιαννάς,
Σ. Αλεξάνδρου,
Ε. Ντούμου,
Σ. Αδαμίδου,
Ε. Σκαφίδα,
Μ. Τζώρτζη

Τμήμα Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο
Σύρου, Σύρος

A case of serotonergic syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Εσιταλοπράμη
Κλόνος
Μιρταζαπίνη
Σεροτονίνη
Σύνδρομο σεροτονίνης

Υποβλήθηκε 26.7.2023
Εγκρίθηκε 12.8.2023

Ως «σεροτονινεργικό σύνδρομο» (SS) ορίζεται μια κλινική κατάσταση που συνοδεύεται από αυτόματο ή προκλητό μυϊκό κλόνο, οφθαλμικό κλόνο, ανησυχία, σύγχυση, υπέρταση, τρόμο και υψηλό πυρετό λόγω αυξημένης δραστηριότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) επαγόμενης από φαρμακευτική αγωγή.¹ Ο μηχανισμός έγκειται σε υπερ-ενεργοποίηση των υποδοχέων σεροτονίνης λόγω υψηλών επιπέδων σεροτονίνης (5-υδροξυτριπταμίνη). Η σεροτονίνη παράγεται στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και στην περιοχή του μεσεγκεφάλου και του προμήκου.² Οι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες μπορεί να πυροδοτήσουν SS περιλαμβάνουν σεροτονινεργικούς παράγοντες που αυξάνουν τη δραστηριότητα σεροτονίνης με ποικίλους μηχανισμούς δράσης, όπως η κοκαΐνη, οι αμφεταμίνες, η 3,4-μεθυλαινοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA), η μιρταζαπίνη, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO), το λίθιο, αντιεμετικά όπως η μετοκλοπραμίδη, η τρυπτοφάνη. Μια άλλη κατηγορία συνιστούν οι άμεσοι αγωνιστές σεροτονινεργικών υποδοχέων, όπως η βουσπιρόνη, οι τριπτάνες, τα παράγωγα εργοταμίνης, τα αναισθητικά όπως

η φαιντανύλη, η διεθουλαμίνη του λυσεργικού οξέος (LSD) και η μετολαζόνη.³

Το SS μπορεί να διαδράμει ήπια, σε ορισμένες περιπτώσεις όμως ενδέχεται να έχει βαριά κλινική εικόνα, με μοιραία κατάληξη. Η επίπτωσή του υπολογίζεται σε 0,07–0,19% σε αναδρομική μελέτη κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ)⁴ και σε 0,05–0,09% ασθενείς/μήνα μονοθεραπείας με SSRIs σε μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο.⁵

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Στο νοσοκομείο μας διακομίστηκε μια ασθενής ηλικίας 82 ετών, με ατομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης, κατάθλιψης και χολοκυστεκτομής, λόγω αναφερόμενου επεισοδίου παροδικής απώλειας μνήμης, βραδυψυχισμού και δυσχέρειας ορθοστάτησης. Η φαρμακευτική της αγωγή περιλάμβανε αμλοδιπίνη, καντεσαρτάνη, εσιταλοπράμη, μιρταζαπίνη, φουροσεμίδη και βρωμαζεπάμη. Από την κλινική εξέταση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών διαπιστώθηκε ότι η ασθενής παρουσίαζε βραδυψυχισμό, ήταν προσανατολισμένη σε χώρο και χρόνο, δεν εμφάνιζε εστιακή νευρολογική σημειολογία και είχε βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης GCS 15/15. Δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά

ευρήματα από την ακρόαση των πνευμόνων, της καρδιάς, καθώς και από την κλινική εξέταση της κοιλίας. Η ασθενής ήταν απύρετη στο τμήμα επειγόντων, με αρτηριακή πίεση 130/82 mmHg, σφύξεις 84 bpm και SpO₂ 95% στον αέρα. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ο ρυθμός ήταν φλεβοκομβικός. Κατά την πρώτη ημέρα της νοσηλείας της παρουσίασε επεισόδιο σπασμών, ως επί επιληπτικής κρίσης. Από τα αέρια αίματος διαπιστώθηκε γαλακτική και αναπνευστική οξέωση, η οποία βελτιώθηκε μετά από δύο ώρες (πίν. 1). Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, καθώς και η επαναληπτική σε 72 ώρες, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ακολούθως, η ασθενής εμφάνισε εμπύρετο έως 38 °C. Η αξονική τομογραφία θώρακος δεν ανέδειξε ευρήματα οξείας λοιμωξης αναπνευστικού. Στη γενική ούρων δεν υπήρχαν πυοσφαίρια και η καλλιέργεια ούρων, πριν από την έναρξη αντιβίωσης, ήταν στείρα. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή ενδοφλέβιας κεφτριαξόνης, χωρίς ύφεση του πυρετού για τις επόμενες 4 ημέρες, χωρίς άνοδο δεικτών φλεγμονής και χωρίς εμφανή εστία λοιμωξης. Παρουσιάστηκε όμως αύξηση τιμών CPK και η τιμή προκαλσιτονίνης ήταν 0,03 ng/mL (πίν. 2).

Λόγω της λήψης της εσιταλοπράμης (10 mg) στη φαρμακευτική αγωγή της ασθενούς, η δοσολογία της οποίας είχε μάλιστα πρόσφατα αυξηθεί από μία φορά σε δύο φορές ημερησίως, τέθηκε η υποψία SS, οπότε και έγινε διακοπή χορήγησής της. Η χορήγηση της μιρταζαπίνης είχε ήδη διακοπεί από την αρχή της νοσηλείας της. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η ασθενής απυρέτησε αμέσως, υποχώρησε ο βραδυψυχισμός, η ίδια επανέκτησε πλήρη διάγνωση και κινητοποιήθηκε.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα αερίων αίματος μετά το επεισόδιο σπασμών.

Αέρια αίματος	pH	pCO ₂	pO ₂	Γαλακτικά	Διττανθρακικά
1ο	7,11	57	78	10,7	15,3
2ο (2 ώρες μετά)	7,36	43	73	2,5	23,8

Πίνακας 2. Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου.

	1ο	2ο	3ο	4ο
Λευκά αιμοσφαίρια	7.910	8.640	7.040	5.670
Ουδετερόφιλα (%)	76	75	86	65
Γλυκόζη (mg/dL)	180	153	139	122
Ουρία (mg/dL)	64	96	86	74
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,96	1,30	1,22	1,07
Νάτριο (mmol/L)	141	141	142	145
Κάλιο (mmol/L)	3,8	4,2	4,7	3,7
SGOT (U/L)	49	63	67	45
SGPT (U/L)	49	44	50	43
CRP (mg/L)	2,10	13,6	3,20	1,20
CPK (U/L)	110	1.447	821	496

ΣΧΟΛΙΟ

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης SS, λόγω της χρήσης εσιταλοπράμης, με πρόσφατη αύξηση δοσολογίας, και μιρταζαπίνης. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο που οφείλεται σε έκθεση σε ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές και εξελίσσεται σε διάστημα ημερών έως εβδομάδων και υφίεται μετά από περίπου 9 ημέρες, η κακοήθης υπερθερμία που μπορεί να εμφανιστεί μετά από έκθεση σε εισπνεόμενα αναισθητικά ή αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, και η τοξικότητα έπειτα από χορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων.^{6,7} Η ασθενής μας δεν είχε τεθεί σε αναισθησία λόγω χειρουργείου ούτε λάμβανε αντιχολινεργικά. Το γεγονός ότι η εκδήλωση της κλινικής εικόνας που περιλάμβανε σπασμούς, εμπύρετο, σύγχυση, με συνοδό ραβδομύωση ήταν ταχεία, εντός 24ώρου από την εισαγωγή της στο νοσοκομείο μας, και η αποδρομή της εξ ίσου ταχεία, εντός 24ώρου από τη διακοπή της εσιταλοπράμης, συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του SS.

Η διάγνωση του SS γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια Hunter (Hunter Toxicity Criteria Decision Rules), όπου η διάγνωση σε ασθενή που λαμβάνει παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τη σεροτονινεργική δραστηριότητα τίθεται εφόσον διαπιστωθεί αυτόματος κλόνος ή προκλητός κλόνος/οφθαλμικός κλόνος και ένα από τα ακόλουθα: (α) διέγερση, (β) σύγχυση, (γ) υπέρτονια και πυρετός >38 °C. Ο κλόνος συνήθως αφορά στα κάτω άκρα.^{8,9} Σταθερή δοσολογία ενός σεροτονινεργικού παράγοντα συνήθως δεν πυροδοτεί το SS (εξαίρεση αποτελούν οι άμεσοι αγωνιστές σεροτονινεργικών υποδοχέων). Αυτό μπορεί να συμβεί σε υπερδοσολογία SS ή σε αλληλεπίδραση δύο ή περισσότερων σεροτονινεργικών παραγόντων. Επίσης, η έναρξη χορήγησης ή η αύξηση της δοσολογίας ενός σεροτονινεργικού παράγοντα πιθανόν να πυροδοτήσει SS.² Σημειώνεται ότι οι SSRIs προκαλούν σπανιότερα SS με βαριά κλινική εικόνα (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει οξεία νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, κώμα και, τελικά, θάνατο) απ' ό,τι οι MAO. Ενδιαφέρον είναι ότι σε κάποιες εργασίες αναφέρεται πως ο συνδυασμός SSRI με παράγοντα αύξησης έκκρισης σεροτονίνης ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο SS: ο συνδυασμός μειωμένης επαναπρόσληψης και μειωμένης ανάδρομης μεταφοράς σεροτονίνης έχει ως αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης στη σύναψη, χωρίς όμως αυτό να έχει ως συνέπεια αυξημένη επαναπρόσληψη σεροτονίνης στα κύτταρα.

Η αγωγή συνήθως είναι υποστηρικτική, με ταυτόχρονη διακοπή χορήγησης του παράγοντα που ενοχοποιείται. Φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε βαρύτερες περιπτώσεις είναι η κυπροεπταδίνη (cyproheptadine)

και η χλωροπρομαζίνη (chlorpromazine). Περισσότερο αποτελεσματική θεωρείται η κυπροεπταδίνη, η οποία προλαμβάνει την απειλητική για τη ζωή υπερθερμία.^{12,13} Από αναδρομική μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ, που αφορούσε σε δεδομένα αρχείου μεγάλου αριθμού ασθενών του Veteran Health Administration (3.349.984 ασθενείς) και ιδιωτικά ασφαλισμένων ασθενών (11.818.956 ασθενείς), προκύ-

πτει επίπτωση της τάξης του 0,19–0,07% και 0,17–0,09%, αντίστοιχα. Επίσης, παρατηρείται σταδιακά μειούμενος επιπολασμός για την περίοδο μελέτης.⁴ Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα μελέτης του British National Health Service στο Ηνωμένο Βασίλειο, με επίπτωση της τάξης του 0,05–0,09%.⁵ Καταδεικνύεται έτσι η σπανιότητα του σεροτονινεργικού συνδρόμου.

ABSTRACT

A case of serotonergic syndrome

R. GIANNAS, S. ALEXANDROU, E. NTOUMOU, S. ADAMIDOU, E. SKAFIDA, M. TZORTZI

Department of Internal Medicine, General Hospital of Syros, Ermoupoli, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(4):555–557

The case described concerns an 82-year-old female patient who was admitted to our hospital due to deterioration of mental status, seizures, and a temperature of 38 °C, on a pharmaceutical regimen that included escitalopram (SSRI) on a dosage recently increased, and mirtazapine. She was diagnosed with serotonergic syndrome.

Key words: Clonus, Escitalopram, Mirtazapine, Serotonin, Serotonin syndrome

Βιβλιογραφία

1. BOYER EW, SHANNON M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352:1112–1120
2. VOLPIE-ABADIE J, KAYE AM, KAYE AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J* 2013, 13:533–540
3. WANG RZ, VASHISTHA V, KAUR S, HOUCHEMS NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* 2016, 83:810–817
4. NGUYEN CT, XIE L, ALLEY S, McCARRON RM, BASER O, WANG Z. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: A retrospective study utilizing two large US claims databases. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017, 19:17m02200
5. McKAY FJ, DUNN NR, MANN RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999, 49:871–874
6. TORMOEHLN LM, RUSYNIAC DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handb Clin Neurol* 2018, 157:663–675
7. PRAKASH S. A diagnostic confusion between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 2021, 43:272–273
8. DUNKLEY EJ, ISBISTER GK, SIBBRITT D, DAWSON AH, WHYTE IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003, 96:635–642
9. CHIEW AL, BUCKLEY NA. The serotonin toxidrome: Shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila)* 2022, 60:143–158
10. STANFORD SC, STANFORD BJ, GILLMAN PK. Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: An update on a case report of post-operative delirium. *J Psychopharmacol* 2010, 24:1433–1438
11. SILINS E, COPELAND J, DILLON P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: Hierarchy of risk. *Aust N Z J Psychiatry* 2007, 41:649–655
12. PRAKASH S, RATHORE C, RANA K, PRAKASH A. Fatal serotonin syndrome: A systematic review of 56 cases in the literature. *Clin Toxicol (Phila)* 2021, 59:89–100
13. BAIGEL GD. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2003, 20:586–588

Corresponding author:

R. Giannas, General Hospital of Syros, 841 00 Ermoupoli, Greece
e-mail: rafaildoct@yahoo.gr