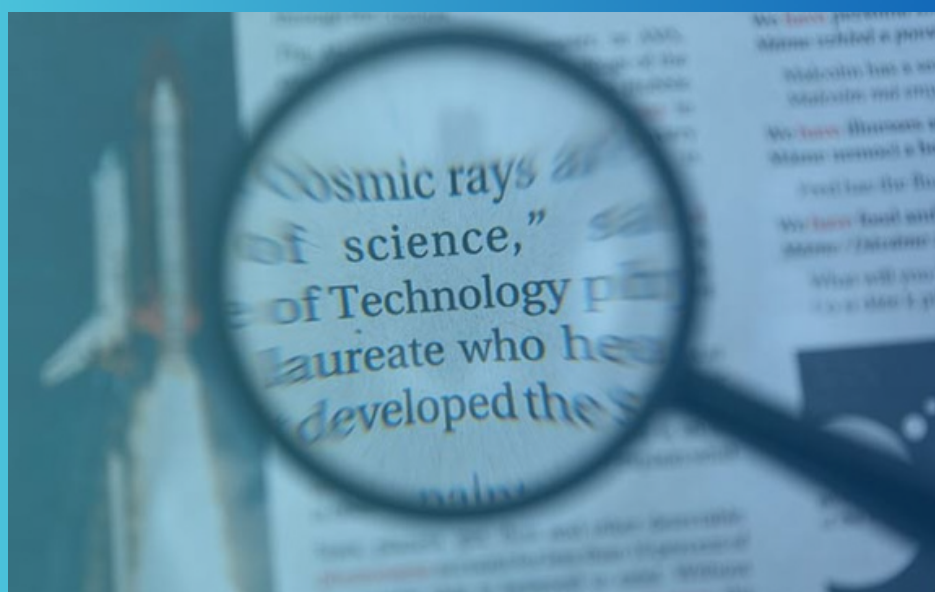




Associazione  
**N**eurologia  
**E**mergenza  
**U**rgenza

# MIGLIOR ARTICOLO DEL MESE



## LUGLIO '26

a cura dell' Editorial Board ANEU

Responsabile Editorial Board  
Arturo de Falco

# "ACUTE FENTANYL TOXICITY: FROM OPIOID-INDUCED TO HYPOXIA-MEDIATED PATHOPHYSIOLOGY"

---

**RIVISTA:** JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY

- **autore:** Lewis T, Haouzi A, Reinhardt A, Haouzi P.
  - GIUGNO 2026
  - DOI: 10.1152/JN.00107.2026
- 

**[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**

Il fentanil è oggi il principale responsabile delle morti per overdose da oppioidi. Tuttavia, la tossicità acuta da fentanil viene ancora comunemente interpretata come semplice "depressione respiratoria" — un modello ereditato dalla farmacologia della morfina che non cattura la complessità e la rapidità del collasso fisiologico indotto dal fentanil, legato piuttosto a una crisi dell'ossigeno.

Il paper, oltre che per l'attualità, è particolarmente rilevante per il neurologo d'urgenza perché il danno neurologico è la conseguenza diretta del meccanismo fisiopatologico descritto, e perché il framework proposto ha implicazioni immediate sulla gestione in Pronto Soccorso.

## **FISIOPATOLOGIA: MISMATCH $\text{DO}_2/\dot{\text{VO}}_2$**

Tre tossicità centralmente mediate convergono simultaneamente:

(1) apnea centrale, che riduce il contenuto arterioso di  $\text{O}_2$ ;

(2) rigidità muscolare scheletrica (Wooden Chest Syndrome, WCS), che compromette la ventilazione e aumenta il consumo di  $\text{O}_2$ ;

(3) depressione cardiovascolare, che riduce il trasporto di  $\text{O}_2$ .

Il fentanil abbatte entrambi i determinanti del  $\text{DO}_2$  e aumenta il consumo, facendo collassare il rapporto  $\text{DO}_2/\dot{\text{VO}}_2$  molto più rapidamente di quanto la sola ipoventilazione prevedrebbe. Oltre una soglia critica di ipossiemia, il circolo vizioso diventa ipossia-dipendente e non più responsivo al naloxone.

Il WCS merita una nota: la rigidità toracica può insorgere in 60-90 secondi e precedere l'apnea. Il meccanismo è off-target — blocco diretto dei canali  $\text{K}^+$  nei motoneuroni spinali, indipendente dal recettore  $\mu$  (Wei et al., J Physiol 2026) — il che spiega perché è specifico del fentanil e perché il naloxone può essere insufficiente.

# QUADRI CLINICI RICONTRABILI DAL NEUROLOGO D'URGENZA

Il paziente arriva alla consulenza neurologica tipicamente per cinque quadri:

- **Coma non responsivo al naloxone** — dd con encefalopatia ipossico-ischemica, NCSE, co-ingestione (benzodiazepine, xilazina, GHB), emorragia o trauma cranico da caduta, cause metaboliche (ipoglicemia, iponatremia).
- **Rigidità muscolare acuta (WCS)** — dd con sindrome neurolettica maligna; sindrome serotoninergica; stato epilettico tonico; tetano. Distinzione chiave: il WCS ha esordio iperacuto (60-90 secondi) e assenza di ipertermia iniziale.
- **Crisi epilettiche** — dd con NCSE post-anossico, crisi da astinenza o co-ingestione. lesione strutturale.
- **Deterioramento ritardato (giorni-settimane)** — leucoencefalopatia post-ipossica ritardata (DPHL: intervallo lucido 1-4 settimane, poi deterioramento cognitivo, mutismo acinetico, parkinsonismo o corea); dd con encefalite autoimmune, CJD (la DPHL può dare falsa positività della 14-3-3).
- **Mioclono e disturbi del movimento** — mioclono oppioide-indotto (dose dipendente); dd con sindrome di Lance-Adams (mioclono post-anossico), stato epilettico mioclonico, corea da DPHL.

# PUNTI CHIAVI DELLA GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA

- **Fase acuta:** la priorità è l'ossigenazione, non il naloxone. Pervietà delle vie aeree e ventilazione assistita vengono prima. Se la somministrazione di Naloxone risulta inefficace, la causa non è più oppioide-dipendente. In caso di WCS con impossibilità di ventilare: naloxone ad alte dosi o bloccanti neuromuscolari. Supporto cardiovascolare precoce (vasopressori, atropina in caso di bradicardia vagale immediata)
- **Valutazione neurologica:** TC cranio per escludere cause strutturali; screening metabolico e tossicologico completo; EEG continuo per NCSE.
- **Monitoraggio ritardato:** informare paziente e familiari del rischio di DPHL. In caso di sospetto: RM con FLAIR e DWI (demielinizzazione emisferica bilaterale simmetrica).