

# Il Dolore come sintomo di malattia rara: caratteristiche e modalità d'intervento

Dott.ssa Francesca Peri  
Centro regionale Cure Palliative Pediatriche  
IRCCS Burlo Garofolo

Udine, 17 gennaio 2026



Distrofia muscolare, grave ipotonia generalizzata

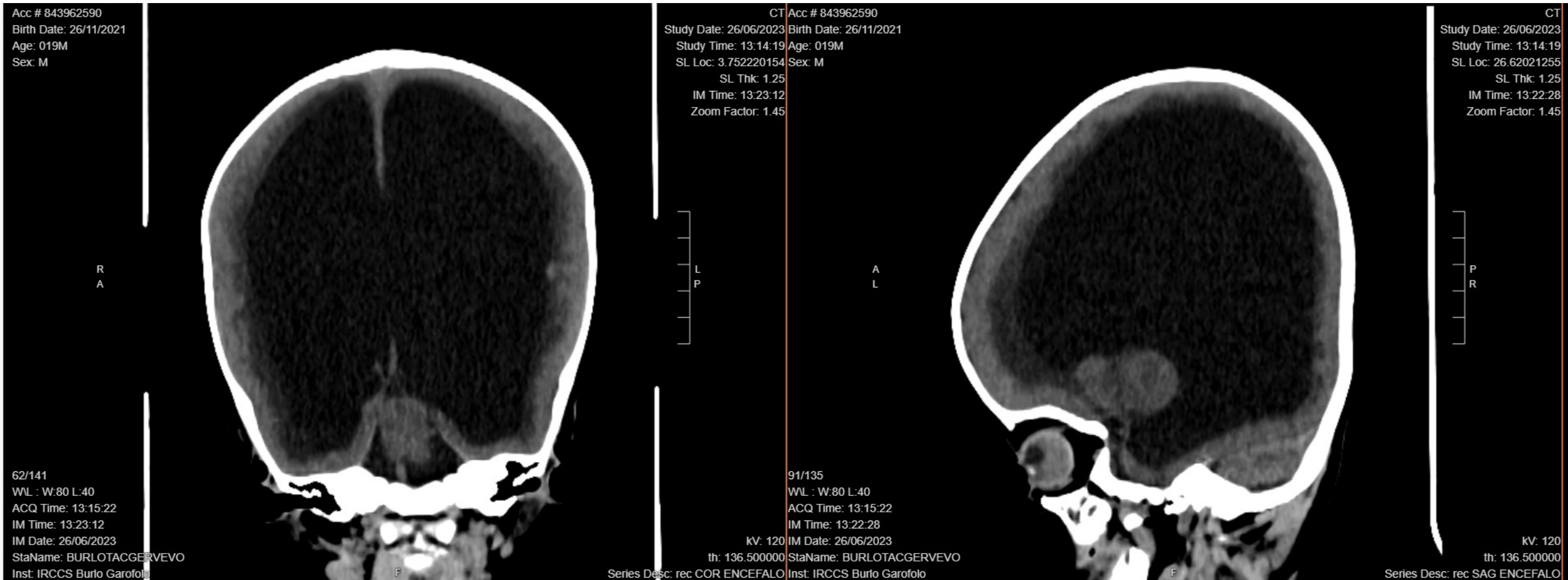


Microftalmia, distacco totale di retina



Idrocefalo tetraentricolare congenito, epilessia in triplice terapia

# Luca, 19 mesi, *Muscle-Eye-Brain Syndrome*



# Luca, 19 mesi, *Muscle-Eye-Brain Syndrome*

Da qualche giorno piange come se avesse male (mamma dice che prima non piangeva quasi mai... ), **FLACC-rev 8**

Esame obiettivo negativo, ecografia addome nella norma

Comparsa di iperemia congiuntivale OS, non secrezioni

Applicazione di tobramicina collirio senza risoluzione, persistenza dei pianti



TOD 10 mmHg  
**TOS 50 mmHg**

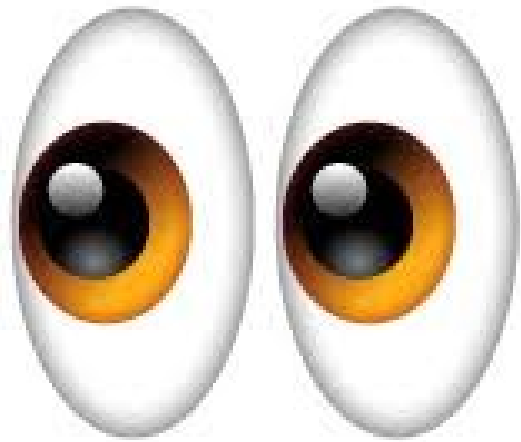
Glaucoma ad angolo chiuso in OS

Avvia acetazolamide

Ai controlli nei giorni successivi netta riduzione dei pianti, **FLACC-rev 1**

# Conoscere... per riconoscere

## Muscle-eye-brain disease



### Disease definition

A rare, congenital muscular dystrophy due to dystroglycanopathy characterized by early onset muscular dystrophy, severe muscular hypotonia, severe intellectual disability and typical brain and eye malformations including pachygyria, polymicrogyria, agyria, brainstem and cerebellar structural anomalies, severe myopia, glaucoma, optic nerve and retinal hypoplasia. A broad clinical spectrum is observed with variable involvement of each organ system.

Original article

### Ocular findings in muscle-eye-brain (MEB) disease: a follow-up study

Helena Pihko <sup>a,\*</sup>, Marjatta Lappi <sup>a</sup>, Christina Raitta <sup>b</sup>, Kimmo Sainio <sup>a</sup>, Leena Valanne <sup>a</sup>,  
Hannu Somer <sup>c</sup>, Pirkko Santavuori <sup>a</sup>

### Surgical Management of Iris Bombe in Muscle-Eye-Brain Disease

Radhika S. Gholap, BS, Diana X. Bharucha-Goebel, MD, Daniel A. Shats, BS, Bhakti K. Panchal, BS, Jessica Chong, PA-C, Moran R. Levin, MD, and Janet L. Alexander, MD

Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 2023;60(4):e35–e37

# Conoscere e riconoscere

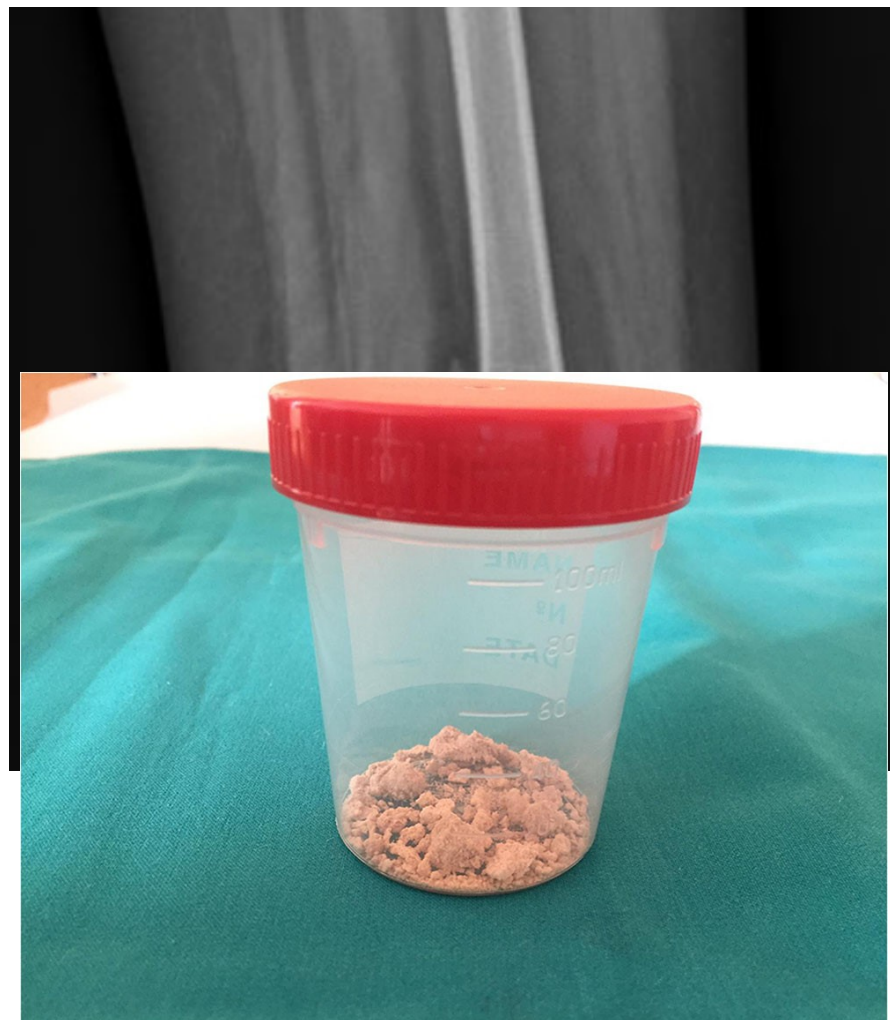


Fig. 1. Brownish fragments found in the child's diaper.

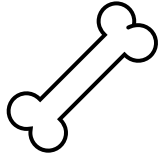
# Conoscere e riconoscere



Contratture dolorose per  
ipertono/spasticità/distonia



Malfunzionamento/infezione di  
derivazione ventricolo-peritoneale



Fratture patologiche, alterazioni  
ossee/articolari  
Sublussazione anca



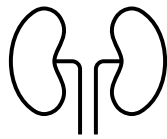
Cefalea



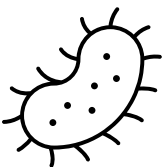
Carie  
Mucositi



Dolore iatrogeno (Dolore procedurale, FKT  
motoria e respiratoria, complicanze delle  
stomie, decubiti da corsetto /protesi  
fisiatriche, postchirurgico...)



Calcolosi delle vie urinarie  
Infezioni urinarie



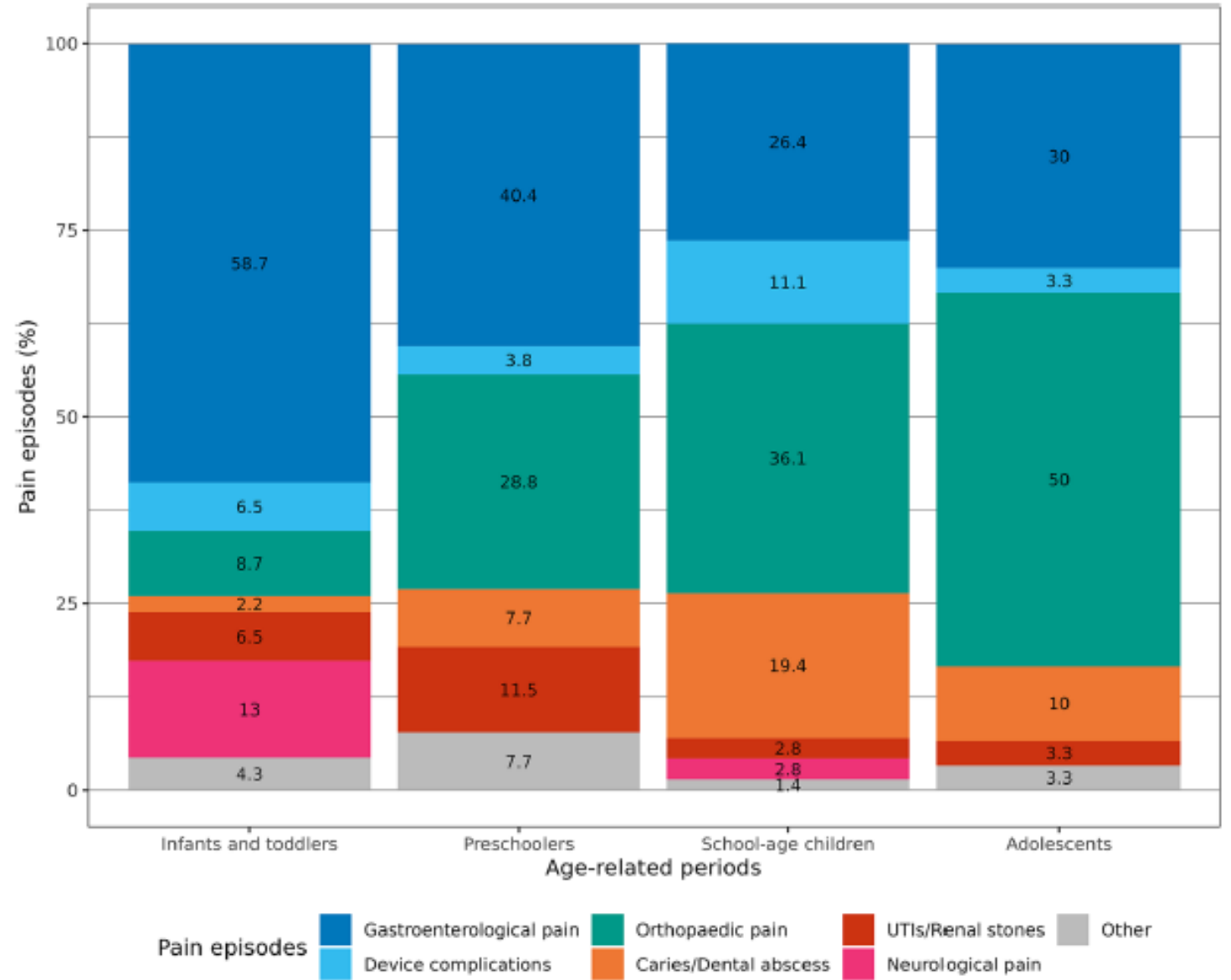
Dolore da patologia intercorrente  
(otiti, dismenorrea...)



Stipsi  
Reflusso gastro-esofageo  
Calcolosi biliare, colecistite  
Pancreatiti

# Conoscere e riconoscere

80 pazienti con disabilità  
intellettiva grave  
Diagnosi eterogenee  
N. Episodi di dolore



## Validity of Parent Ratings as Proxy Measures of Pain in Children with Cognitive Impairment

---

■ ■ ■ *Terri Voepel-Lewis, MSN, RN*  
*Shobha Malviya, MD, and Alan R. Tait, PhD*

I genitori sono quelli che meglio riescono a capire quando il loro bambino ha dolore, identificando i comportamenti «dolorosi».

Ci sono strumenti specifici e validati per la misurazione del dolore in bambini non comunicanti.

# Valutare... e misurare

*The revised FLACC observational pain tool:  
improved reliability and validity for pain  
assessment in children with cognitive impairment*

Scala osservazionale che può essere individualizzata in ogni categoria (0-10)

<b>SCALA r-FLACC (REVISED FLACC)</b>			
<b>Categoria</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<i>Volto</i>	Nessuna particolare espressione o sorriso	Smorfie occasionali e aggrottamento di sopracciglia, introverso e disinteressato; appare triste o preoccupato	Costante aggrottamento di ciglia; frequente/costante tremolio del mento; mascella serrata: appare provato; espressione di paura o panico, bocca serrata, tremore del mento
<i>Gambe</i>	Posizione normale o rilassata; arti che presentano solito tono muscolare e movimento	Si agita, irrequieto, teso; <i>tremori occasionali</i>	Scalcia, o ha le gambe retrate; <i>marcato aumento della spasticità; tremori costanti o scatti</i>
<i>Attività</i>	Paziente tranquillo, posizione normale, facilità di movimento; atti respiratori ritmici, regolari	Si contorce, si dondola avanti e indietro, <i>movimenti tesi o di difesa, moderatamente agitato (ad es. muove la testa avanti e indietro, è aggressivo); atti respiratori superficiali, limitati, sospiri intermittenti</i>	Inarcato, rigido o con movimenti a scatti; <i>agitazione severa: sbatte la testa; brividi (non causati dal freddo); trattiene il respiro, respiro ansimante, iperventilazione, limitazione severa degli atti respiratori</i>
<i>Pianto</i>	Nessun pianto / espressione verbale	Geme o piange sommessamente, lamento occasionale; <i>occasionale sfogo verbale o grugnito</i>	Piange continuamente, urla o singhiozza, lamenti frequenti; <i>ripetuti sfoghi, grugnito costante</i>
<i>Consolabilità</i>	Contento e rilassato	Rassicurato da contatto occasionale, dall'abbraccio o dalle parole, facilmente distraibile	Difficile da consolare o confortare; <i>spinge via caregiver, si oppone all'assistenza o agli atti finalizzati ad alleviare la sua condizione</i>

## The evaluation of acute pain in individuals with cognitive impairment: A differential effect of the level of impairment

Ruth Defrin <sup>a,\*</sup>, Meir Lotan <sup>b</sup>, Chaim G. Pick <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Department of Physical Therapy, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel*

<sup>b</sup> *Department of Anatomy, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel*

- Pazienti con disabilità intellettiva grave possono manifestare la mancanza di mimica facciale dovuta ad una reazione di *freezing* dolore-correlate.
- Il “freezing” si manifesta nel 47-50% dei soggetti con disabilità intellettiva.
- Nell'8-13% di quelli con disabilità intellettiva lieve.

# Michele, 16 anni, acondroplasia

In terapia con Vosoritide

Osteotomia femorale bilaterale con posizionamento di fissatori (ott 2022-feb 2023)

Ostetotomia tibio-peroneale bilaterale a novembre 2024

In terapia fissa con paracetamolo

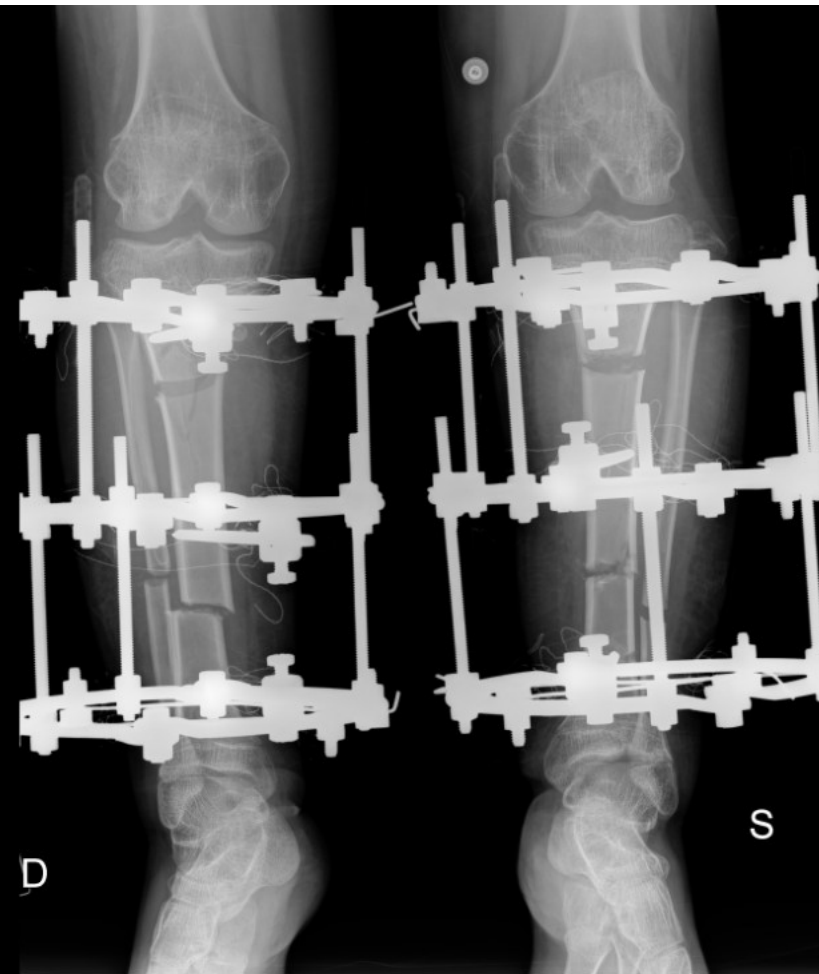
Poi paracetamolo+codeina, quindi tramadolo

Limitazione della frequenza scolastica

# Michele, 16 anni, acondroplasia

PID: 2906566  
Acc # 851731341  
Birth Date: 12/02/2008  
Age: 016Y  
Sex: M

Study Date: 09/12/2024  
Study Time: 10:19:44  
IM #: 1  
SE #: 1  
Zoom Factor: 0.25



1/1  
WL : W:4096 L:2048  
StaName: BURLTSSRDBFDRX  
Inst: IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo

Study Desc: Rx gamba (tibia e perone) - Entrambi  
Series Desc: AP  
ACQ Date: 09/12/2024  
ACQ Time: 10:19:48

VAS 7-8



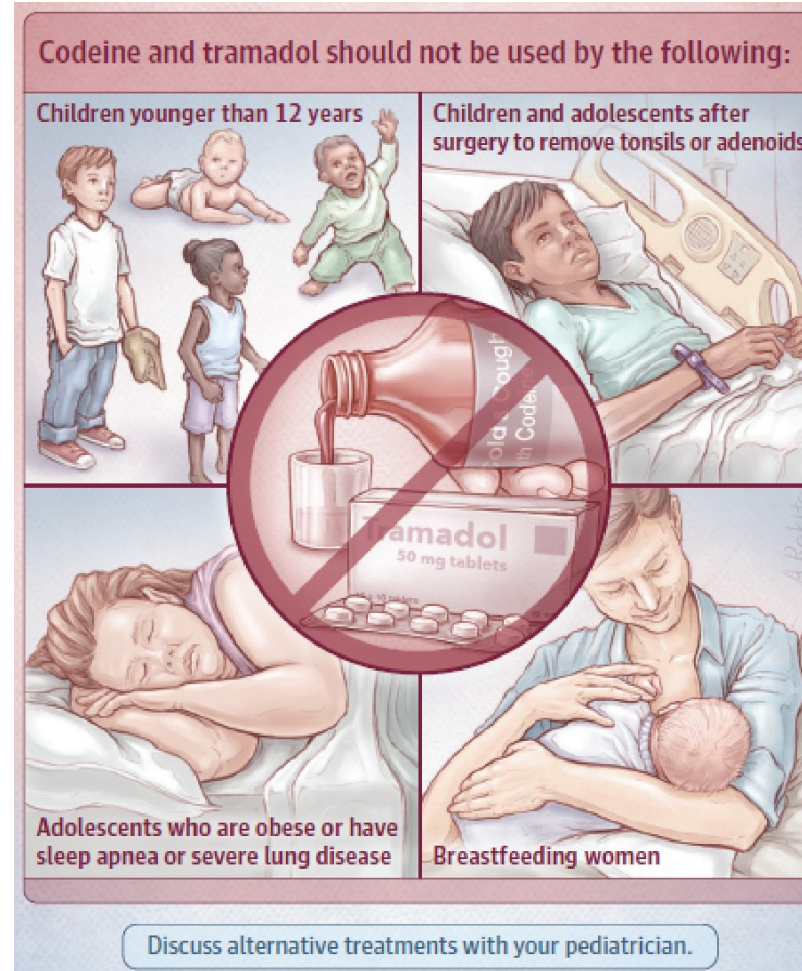
E' il giusto approccio per un dolore cronico moderato?

# Risks of Codeine and Tramadol in Children

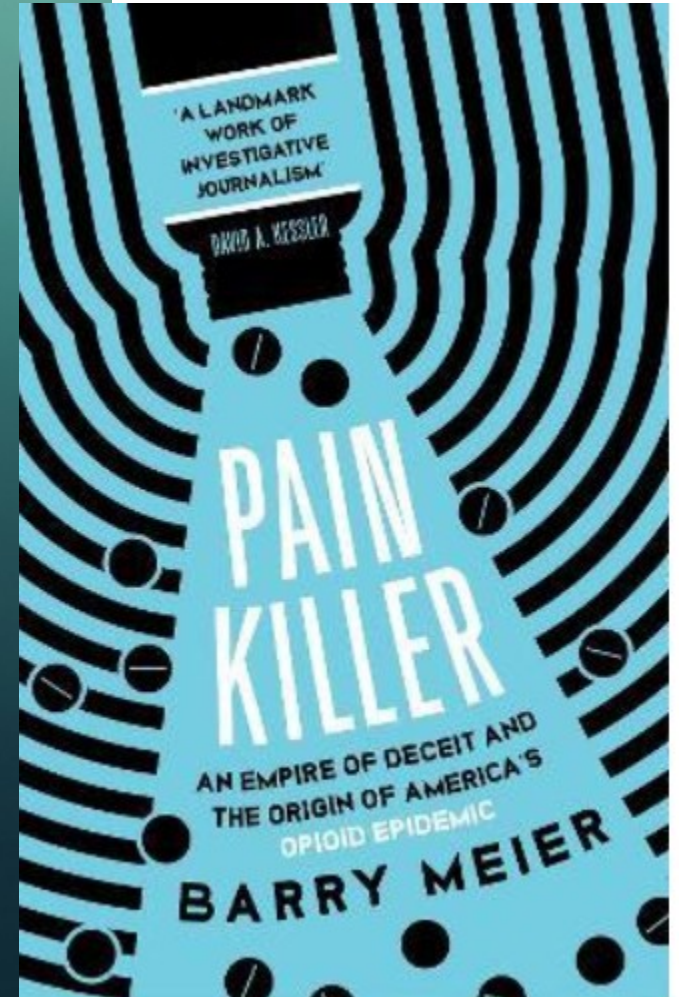
In April 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a new warning about use of codeine and tramadol in children and teens.

Profarmaci

Conversione incontrollata a morfina > tossicità

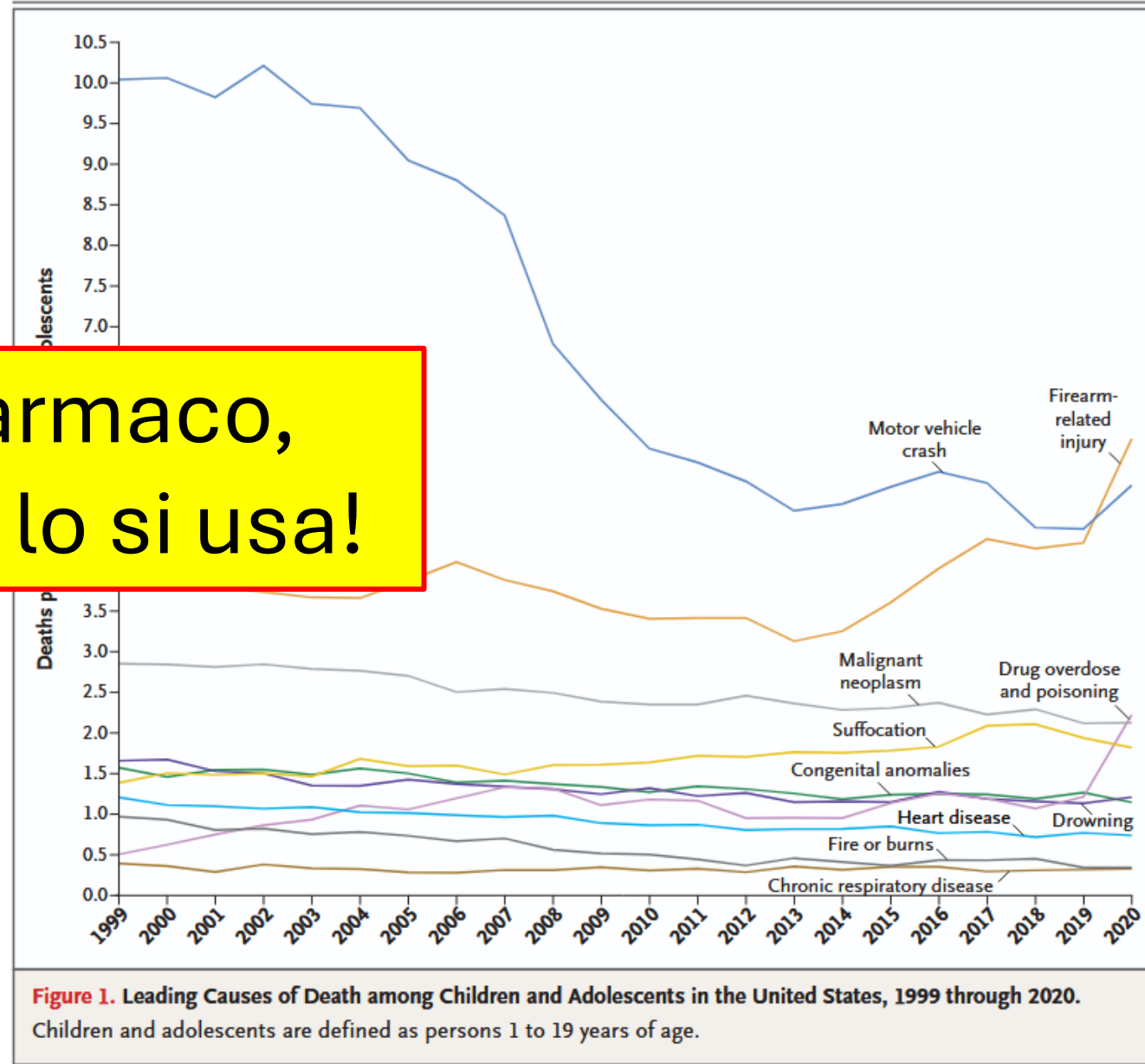


Trattare...



# Current Causes of Death in Children and Adolescents in the United States

Non è il farmaco,  
ma è come lo si usa!



# Michele, 16 anni, acondroplasia

Avvia gabapentin

Avvia ossicodone+paracetamolo

Dosaggio: 5/325 mg max x 4/die

Avvia ossicodone a rilascio prolungato 5 mg x 2/die

Mantiene rescue con ossicodone+paracetamolo

## Risk Factors

### Individual

Genetic factors

Starting substance use early

Perceiving little risk in substance use

Peers who use substances

Emotional distress or aggressiveness that starts early and is persistent

Psychiatric disorder

### Family

Substance misuse in the family

Family conflict, abuse, or neglect

Parents who favorably view or approve of substance use

### School

Poor academic performance

Student does not view school as rewarding or meaningful and lacks commitment to school

Perception that use of drugs among classmates is high

Poor control over school drug consumption

### Community

Lower socioeconomic status

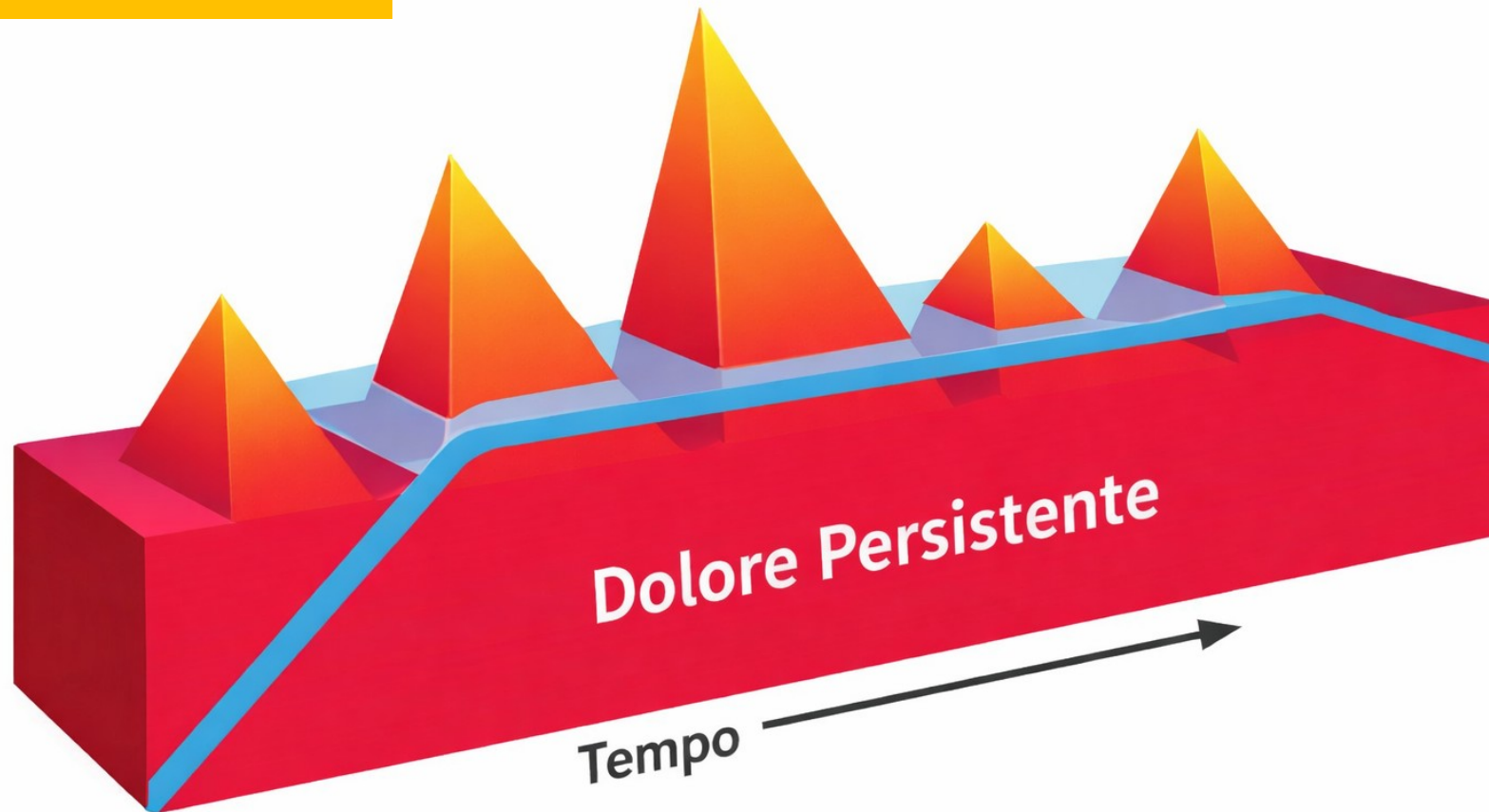
Availability and cost of drugs and alcohol

Community norms favorable toward alcohol and drugs

# Michele, 16 anni, acondroplasia

Gabapentin + ossicodone

Ossicodone + paracetamolo



# Michele, 16 anni, acondroplasia

Avvia gabapentin

Avvia ossicodone+paracetamolo

Dosaggio: 5/325 mg max x 4/die

Avvia ossicodone a rilascio prolungato 5 mg x 2/die

Mantiene rescue con ossicodone+paracetamolo

Buon controllo del dolore

**Contatto settimanale**

Dopo 1 anno rimuove i fissatori

## Risk Factors

### Individual

Genetic factors

Starting substance use early

Perceiving little risk in substance use

Peers who use substances

Emotional distress or aggressiveness that starts early and is persistent

Psychiatric disorder

### Family

Substance misuse in the family

Family conflict, abuse, or neglect

Parents who favorably view or approve of substance use

### School

Poor academic performance

Student does not view school as rewarding or meaningful and lacks commitment to school

Perception that use of drugs among classmates is high

Poor control over school drug consumption

### Community

Lower socioeconomic status

Availability and cost of drugs and alcohol

Community norms favorable toward alcohol and drugs

Trattare...

**Dolore moderato-severo**

Oppioidi

**Dolore lieve**

Paracetamolo +  
FANS



Linee guida dell'OMS  
sul trattamento  
farmacologico  
del dolore persistente  
nei bambini con  
patologie croniche gravi

## 3.2 Trattamento del dolore con utilizzo di strategia a due gradini

### *Raccomandazione*

1. Si raccomanda di utilizzare un trattamento analgesico a due gradini a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino.

*Raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa*

Sebbene esista un numero limitato di farmaci analgesici che può essere usato con sicurezza nei bambini, è possibile fornire un'analgesia adeguata con un approccio a due gradini. Esso consiste nello scegliere una categoria di farmaci analgesici a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino: per i bambini con dolore lieve, il paracetamolo e l'ibuprofene devono essere considerati la prima opzione e per i bambini con dolore da moderato a severo deve essere considerata la somministrazione di un oppioide.

**Considerare l'utilizzo di un oppioide forte a basso dosaggio nel dolore moderato**

Linee guida dell'OMS  
sul trattamento  
farmacologico  
del dolore persistente  
nei bambini con  
patologie croniche gravi

# Camilla, 3 anni, malattia dei perossisomi



Regressione neurologica

Epilessia farmacoresistente

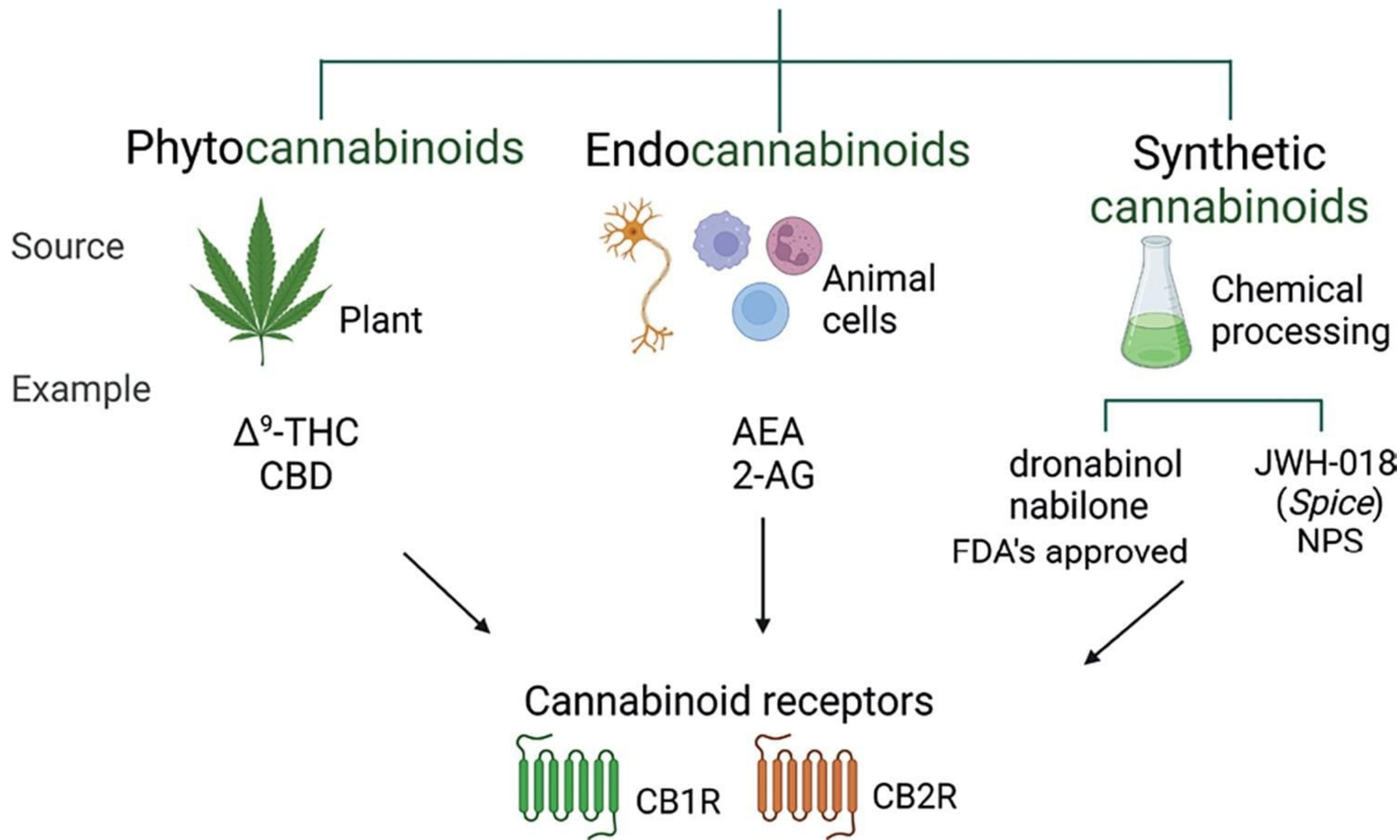
Sordità

Retinite

Ipocorticosurrenalismo primitivo

Bambina molto irritabile, distonica,  
sofferente

# Cannabinoids

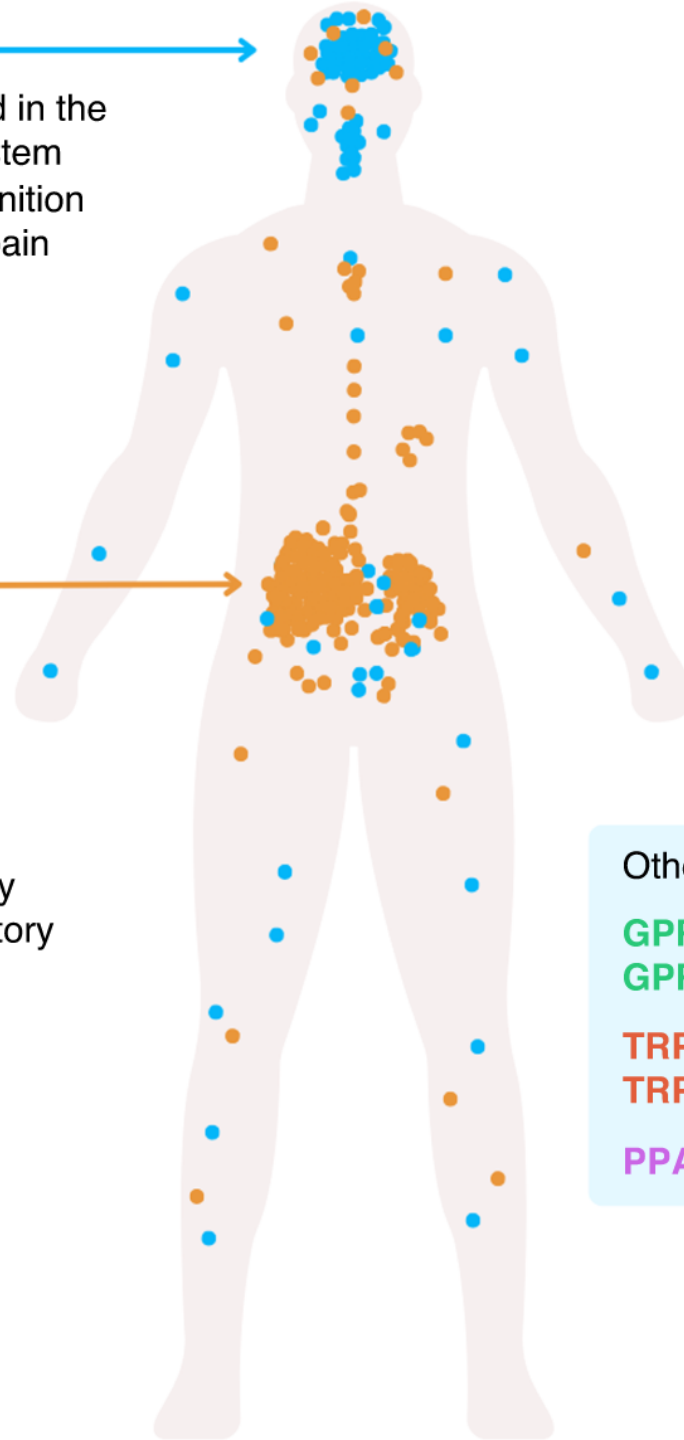


## CB1-R

- Primarily expressed in the central nervous system
- Motor function, cognition and memory, and pain

## CB2-R

- Primarily expressed in peripheral organs within the immune system
- Immunomodulatory and anti-inflammatory actions



Other cannabinoid receptors:


GPR55, GPR18, GPR3, GPR6,  
GPR12

TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4,  
TRPA1, TRPM8

PPAR2, PPARγ

# The use of medical cannabis in pediatric palliative care: a case series



Antuan Divisic<sup>1\*</sup> , Irene Avagnina<sup>1</sup>, Valentina De Tommasi<sup>1</sup>, Anna Santini<sup>1</sup>, Laura Brogelli<sup>2</sup>, Luca Giacomelli<sup>2</sup> and Franca Benini<sup>1</sup>

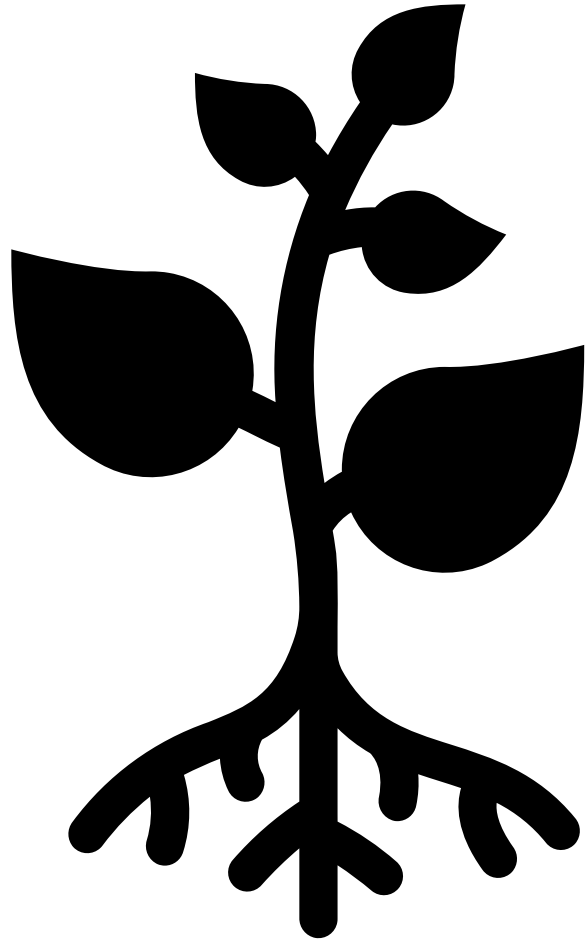
**Table 2** Symptom improvement following treatment with FM2, as evaluated by caregivers

Patient	Seizures	Pain	Spasticity	Restlessness	Sleep disorder	Reduced relationship
1	+/-	+/-	-	NA	-	+
2	+	+	-	+	+	-
3	+	+	+	+	+	+
4	+/-	-	+	-	+	+
5	+	+	-	+	-	+
6	+	+	-	-	+	+

+: Improvement of symptoms; +/-: Mild improvement of symptoms; -: No improvement of symptoms; NA: Not available

Trattare...

## Cannabinoidi: usi in pediatria



- Epilessia (Dravet e Lennox-Gastaut)
- Dolore cronico
- Nausea/vomito indotti da chemioterapia
- Disturbi del movimento e spasticità
- Tic e Tourette

# Trattare...

Fitocannabinoidi	Azione principale	Recettori/interazioni	Caratteristiche
<b>THC</b> ( $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo)	Psicoattiva, <b>analgesica</b> , miorilassante antispastica, antiemetica, antinfiammatoria.	Agonista parziale CB1 e CB2	Principale responsabile dell'effetto psicoattivo
<b>CBD</b> (cannabidiolo)	anticonvulsivante, antidolorifica, antipsicotica, ansiolitico, antiossidante, antiinfiammatoria, neuroprotettiva	Modula CB1/CB2 (non agonista diretto), TRPV1, 5-HT1A, GPR55	Non psicoattivo, modula l'effetto del THC

# Melek, 3 anni, Leucodistrofia



# Dexmedetomidine at Home for Intractable Dystonia and Insomnia in Children With Special Needs: A Case Series

Legge 648/96

Trattamento domiciliare

Lucia De Zen, Antuan Divisic, Grazia Molinaro, Sara Solidoro, and Egidio Barbi

Sex	Age	Diagnosis	Challenging Symptom	Other Drugs for Symptom	ROA	ug/Kg/ Dose	N° Doses/ Die	ug/Kg/ Die	Time of Treatment	Adverse Effects	Efficacy	Reason for Treatment Suspension
F	8 y	EBD	Insomnia	Melatonine diazepam niaprazina	in	3	1	3	3 y	No	Yes	Death
M	17 y	SMA1	Insomnia	Melatonina niaprazina delorazepam	in	4	1	4	8 m still ongoing	No	Yes	
F	18 m	Lissencephaly Drug-resistant epilepsy	Refractory dystonia	Baclophene gabapentin lorazepam Tetrabenazine botulin toxin	in	3	1–2	6	3 m	No	Yes	Death
F	4 y	Metachromatic leukodystrophy	Refractory dystonia	Gabapentin lorazepam clonidine	in	3	3–4	12	9 m still ongoing	No	Yes	
M	7 m	Postasphyxia neonatal epilepsy	Refractory dystonia	Trihexyphenidyl hydrochloride, clonazepam sodium valproate	in	4	2	8	6 m still ongoing	No	Yes	
M	17 y	Spastic tetraparesis epilepsy	Refractory psychomotor agitation crisis	Gabapentin clonazepam amitryptiline cloni dine	in	3	4	12	5 m still ongoing	No	Yes	
F	4 y	Neurodegenerative encephalopathy	Refractory dystonia	Levetiracetam phenobarbital chlorpromazine midazolam clonidine	in	3,5	2	7	6 m	No	Yes	Death
F	8 y	Congenital dystonia	Refractory dystonia	clonidine	in	3	2	6	1 m	No	Yes	Death
F	10 y	Bilateral schizencephaly	Refractory dystonia	Trihexyphenidyl hydrochloride baclophene tetrabenazine benzodiazepine tizanidine gabapentin morphine	iv	0.98 ug/ Kh/h	24 h	23 ug/ Kg/die	6 m	No	Yes	

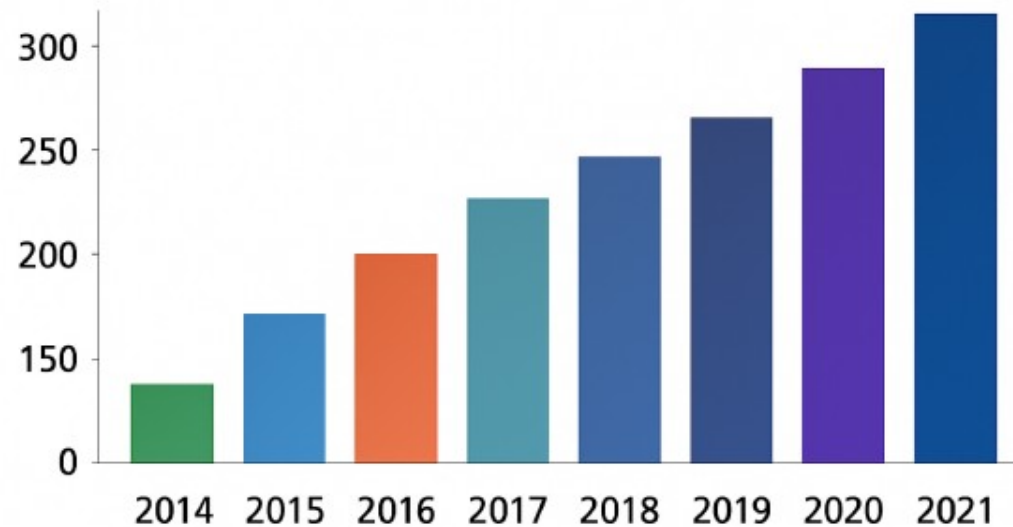
**3000 giorni di terapia**

# Trattare... (di cosa stiamo parlando)

## I farmaci adiuvanti

Originariamente il termine “analgesico adiuvante” si riferiva a un piccolo numero di farmaci ritenuti potenzialmente utili come analgesici nei pazienti oncologici già in terapia con oppioidi. Negli ultimi tre decenni, il numero e i tipi di questi analgesici non tradizionali sono aumentati notevolmente.

**Analgesics Market, Value 2014-2021 (\$Million)**



Source: IndustryARC Analysis, Expert Insights

# Trattare...

## I farmaci adiuvanti

DOLORE NEUROPATICO	DOLORE OSSEO/ METASTATICO	SPASTICITA'	DOLORE CENTRALE/ NEUROIRRITABILITÀ/ <u>AGITAZIONE</u> <u>PSICOMOTORIA</u>	DOLORE INCIDENTE	DOLORE VISCERALE
<ul style="list-style-type: none"><li>•Anticonvulsivi</li><li>•Antidepressivi</li><li>•Lidocaina</li><li>•NMDA antagonist: Ketamina e metadone</li><li>•Steroidi</li><li>•Neurolettici</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•FANS</li><li>•Steroidi</li><li>•Radioterapia</li><li>•Bifosfonati</li><li>•Blocchi nervo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Benzodiazepine</li><li>•Antispastici: baclofene</li><li>•Tossina botulinica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Gabapentin</li><li>•Amitriptilina</li><li>•Fenobarbital</li><li>•<u>Clonidina/dexmedetomidina</u></li><li>•Benzodiazepine</li><li>•Oppioidi (metadone e tramadolo)</li><li>• <u>Antipsicotici - neurolettici</u> (clopromazina): agitazione psicomotoria</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Benzodiazepine</li><li>•Dexmedetomidina</li><li>•Neurolettici</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Gabapentin</li><li>•Amitriptilina</li><li>•PPI</li></ul>

# Trattare... e curare

