

Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study

Clodronato e.v. nella terapia della distrofia simpatico riflessa. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato

Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, Sinigaglia L

Department of Rheumatology, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano.

13

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of intravenous (i.v.) clodronate in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS) and to assess the urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptide (NTx) before and after the treatment.

METHODS: Thirty-two patients with RSDS were randomized to receive either i.v. clodronate 300 mg daily for 10 consecutive days or placebo. Forty days later, the placebo treated patients received the clodronate treatment. Outcome measures included as a primary endpoint the visual analog scale of pain (VAS, range 0-100); secondary endpoints were a clinical global assessment (CGA, range 0-3) and an efficacy verbal score (EVS, range 0-3). Clinical and biochemical assessments were performed before the treatment, 40 (T40), 90 (T90), and 180 (T180) days later.

RESULTS: At T40 the 15 patients randomized to clodronate treatment showed significant decreases of VAS and CGA ($p = 0.002$, $p = 0.001$, respectively). Compared with the placebo group (17 patients), significant differences were

OBIETTIVI: valutare l'efficacia del clodronato e.v. nei pazienti con distrofia simpatico riflessa (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD) e determinare l'escrezione urinaria del telopeptide N-terminale del collagene di tipo I (*N-telopeptide*, NTx) prima e dopo il trattamento.

METODI: abbiamo randomizzato 32 pazienti con RSD per ricevere o clodronato 300 mg e.v. al giorno per 10 giorni consecutivi o placebo. Quindici giorni dopo ai pazienti trattati con placebo è stato somministrato il clodronato e.v. Le misure di outcome comprendevano come endpoint primario la valutazione della scala analogica visiva (*visual analog scale*, VAS, range 0-100) per il dolore; gli endpoint secondari erano la valutazione clinica globale (*clinical global assessment*, CGA, range 0-3) e uno score di efficacia verbale (*efficacy verbal score*, EVS, range 0-3). Le valutazioni cliniche e biochimiche sono state effettuate prima del trattamento e quindi 40 (T40), 90 (T90) e 180 (T180) giorni dopo.

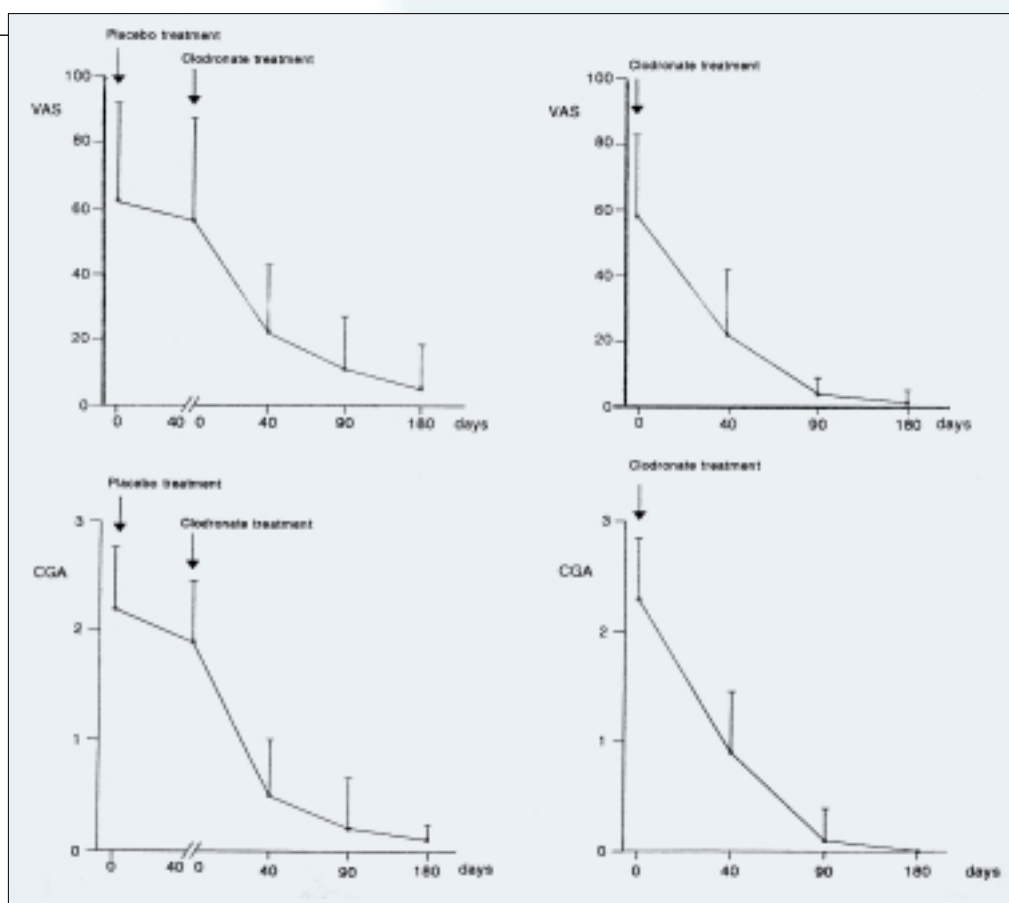
found in all clinical variables (VAS: $p = 0.001$; CGA: $p = 0.001$; EVS: $p < 0.0001$). A further clinical improvement was observed throughout the study. Pooling the results of all 32 patients after clodronate treatment, at T180 the overall percentage decrease of VAS was $93.2 \pm 15.6\%$, with 30 patients significantly improved or asymptomatic. Significant inverse correlations between baseline NTx values and decreases of VAS were found at T90 ($p = 0.03$) and T180 ($p = 0.01$). No adverse events related to treatment occurred.

CONCLUSION: A 10 day i.v. clodronate course is better than placebo and effective in the treatment of RSDS. NTx seems to be a predictive factor for clodronate efficacy.

RISULTATI: a T40 i 15 pazienti trattati con clodronato presentavano una significativa riduzione dei punteggi della VAS e della CGA ($p = 0.002$, $p = 0.001$ rispettivamente). Rispetto al gruppo trattato con placebo (17 pazienti), si è rilevata una differenza significativa a carico di tutte le variabili cliniche (VAS: $p = 0.001$; CGA: $p = 0.001$; EVS: $p < 0.0001$). Un ulteriore miglioramento clinico è stato osservato durante la progressione dello studio. Raggruppando i risultati di tutti e 32 i pazienti dopo la terapia con clodronato, a T180 la percentuale globale di diminuzione dei punteggi della VAS era $93,2 \pm 15,6\%$; 30 pazienti o avevano presentato un significativo miglioramento dei sintomi o erano asintomatici. Una significativa correlazione inversa tra i valori basali di NTx e la diminuzione dei punteggi della VAS è stata riscontrata a T90 ($p = 0,03$) e a T180 ($p = 0,01$). Non si sono verificati eventi avversi correlati al trattamento.

CONCLUSIONI: l'infusione di clodronato e.v. per 10 giorni consecutivi è più efficace rispetto al placebo nel trattamento delle RSD. Il NTx sembra essere un fattore predittivo dell'efficacia del clodronato.

Figura 1 • Variazione alla scala analogica visiva (VAS, 0-100) e alla valutazione clinica globale (CGA, 0-3) al basale e dopo terapia (17 pazienti hanno assunto prima placebo e poi clodronato, 17 pazienti solo placebo).



Algodystrophy in conjunction with van der Hoeve's syndrome

Algodistrofia in associazione con la sindrome di van der Hoeve

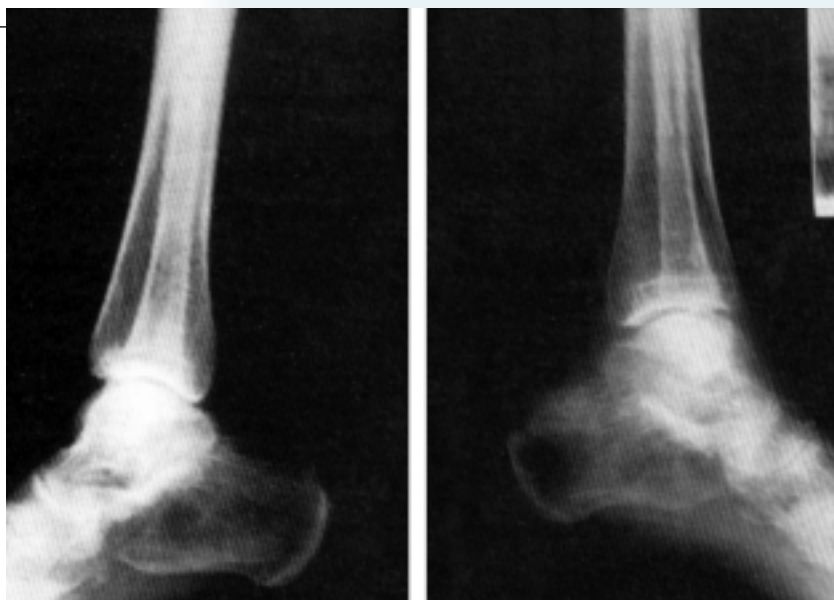
Cherie-Ligniere G, Tamborini U, Grosso P

Department of Systemic and Local Treatment of Chronic Inflammatory Rheumatism, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano.

Van der Hoeve's syndrome is the all-round variant of Lobstein's disease (late osteogenesis imperfecta) and is characterized by the concurrent presence of osteoporosis, blue sclerae, and deafness. The literature has reported sporadic cases of a combination of algodystrophic syndrome and Lobstein's disease. Our case represents a classic example: a 50-year-old woman with blue sclerae since birth, bilateral deafness, major dental alterations, vitreous osteoporosis and a history of pathological fractures who, two

La sindrome di van der Hoeve è una variante della malattia di Lobstein (osteogenesi imperfetta tarda) ed è caratterizzata dalla contemporanea presenza di osteoporosi, sclere blu e sordità. In letteratura sono descritti sporadici casi di associazione tra algodistrofia e malattia di Lobstein. Il nostro caso ne è un classico esempio: una donna di 50 anni con le sclere blu sin dalla nascita, sordità bilaterale, gravi problemi dentali, osteoporosi vitrea e una

Figura 1 • Tibio-tarsica e retropiede: notare l'osteoporosi bilaterale, più evidente a sinistra e caratteristica per sindrome di Sudeck.



years from the onset of menopause, complained of pain involving the right ankle. After admission to our Department, a diagnosis of algodystrophy combined with van der Hoeve's syndrome was made on the basis of her clinical history, objective signs and x-ray results. Treatment consisted of i.v. clodronate disodium at a dose of 300 mg daily in 250 ml saline solution for 7 consecutive days. At the end of the treatment cycle the patient reported an improvement in her symptoms with nearly total regression of right ankle pain, while swelling disappeared within a few weeks.

storia di fratture, a due anni dall'inizio della menopausa lamentava la presenza di dolore a carico della caviglia sinistra. Alla dimissione dal nostro Dipartimento è stata posta diagnosi di algodistrofia associata a sindrome di van der Hoeve, basandosi sulla storia, sull'obiettività clinica e sulle radiografie. Il trattamento si è basato sull'infusione e.v. di clodronato di sodio, al dosaggio di 300 mg in 250 ml di soluzione fisiologica al giorno per 7 giorni consecutivi. Alla fine del ciclo terapeutico la paziente ha presentato un netto miglioramento dei suoi sintomi, con una regressione quasi completa del dolore alla caviglia destra, mentre la tumefazione era scomparsa in poche settimane.

Treatment of complex regional pain syndrome type I

Terapia della Complex Regional Pain Syndrome di tipo I

Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, Weber WE

Pain Management and Research Centre,
Department of Anesthesiology,
University Hospital Maastricht, Olanda.

Reflex sympathetic dystrophy (RSD), also known as complex regional pain syndrome type I (CRPS I), is a disabling neuropathic pain syndrome. Controversy exists about the effectiveness of therapeutic interventions for the management of RSD/CRPS I. In order to ascertain appropriate therapies we conducted a review of existing randomized controlled trials of therapies for this disabling disease. Eligible trials were identified from the Cochrane, Pubmed, Embase and MEDLINE databases from 1966 through June 2000, from references in retrieved reports and from references in review articles. Twenty-six studies concerning treatment modalities were identified. Eighteen studies were randomized placebo-controlled trials and eight studies were randomized active-controlled trials. Three independent investigators reviewed articles for inclusion criteria using a 15-item checklist. Seventeen of the trials were of high quality according to the 15-item criteria. There was limited evidence for the effectiveness of these interventions because of the heterogeneity of treatment modalities. The search for trials concerning prevention of RSD/CRPS I resulted in two eligible studies. Both were of high quality and dealt with different interventions. There is limited evidence for their preventive effect.

Copyright 2002 European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain.

La distrofia simpatico riflessa (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD), conosciuta anche con il termine di *complex regional pain syndrome di tipo I* (CRPS I), è una sindrome neurologica dolorosa di tipo disabilitante. Esistono molte controversie sui possibili trattamenti effettuabili nella terapia delle RSD/CRPS I. Per valutare le terapie più adeguate, abbiamo effettuato una rivalutazione degli studi clinici controllati di tipo randomizzato sulle terapie per questa sindrome disabilitante. I trial eleggibili sono stati identificati dai database Cochrane, Pubmed, Embase e MEDLINE, in un periodo compreso tra il 1966 e il giugno 2000, basandosi anche sulle differenti bibliografie raccolte. Abbiamo rintracciato 26 studi sulle modalità di trattamento. Diciotto studi erano trial randomizzati *placebo-controlled* e i restanti 8 erano trial randomizzati *active-controlled*. Tre ricercatori indipendenti hanno rivalutato gli articoli per i criteri di inclusione utilizzando una checklist di 15 item. Diciassette studi erano di alta qualità, accordandosi con i criteri stabiliti dei 15 item. C'era un'evidenza limitata sull'efficacia di queste terapie per l'eterogeneità delle modalità di trattamento. La ricerca dei trial per la prevenzione delle RSD/CRPS I ha evidenziato due studi eleggibili. Entrambi erano di alta qualità e condotti con differenti approcci terapeutici. Si rilevava un'evidenza limitata sulla loro efficacia preventiva.

Reflex sympathetic dystrophy syndrome following acute gouty arthritis

Distrofia simpatico riflessa successiva ad un attacco acuto di gotta

Zucchi F, Varenna M, Binelli L, Sinigaglia L

Chair of Rheumatology, University of Milan,
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano.

18

The unusual case of reflex sympathetic dystrophy syndrome caused by an acute attack of gout is reported. The syndrome, involving the left ankle and hindfoot, developed twelve days after a classical gouty attack involving the first metatarso-phalangeal joint of the same foot. Diagnosis was based on X-ray and scintigraphic and MRI changes A

Riportiamo un caso insolito di distrofia simpatico riflessa causata da un attacco acuto di gotta. La sindrome, coinvolgente la caviglia e il retropiede sinistri, si era sviluppata circa dodici giorni dopo un classico attacco acuto di gotta alla prima articolazione metatarso-falangea del medesimo piede.

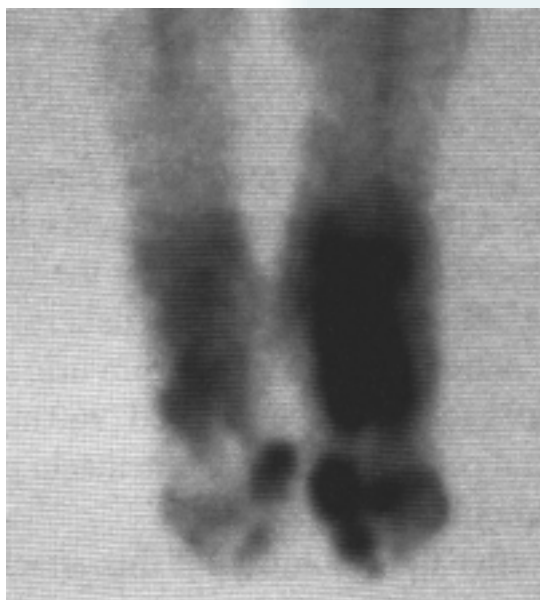


Figura 1 • Scintigrafia ossea con evidenza di aumentata captazione del radionuclide alla tibia distale di sinistra, all'avampiede e al retropiede, e alla prima articolazione metatarso-falangea.

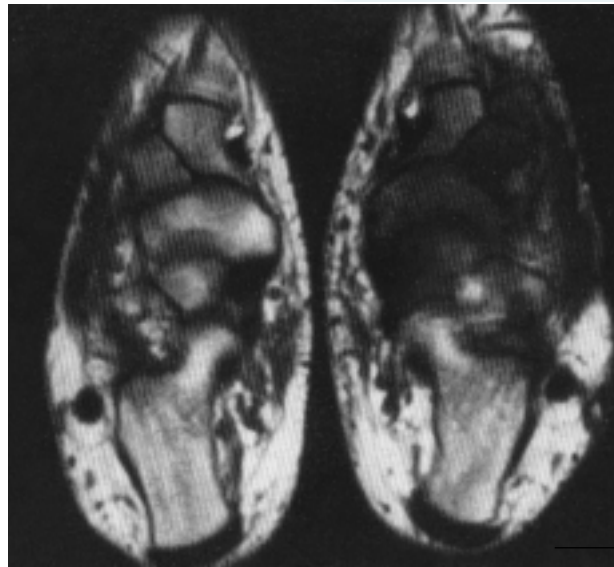


Figura 2 • Scansione RM T1 pesata con evidenza di una diminuzione del segnale al talo di sinistra, allo scafoide, al primo e secondo osso cuneiforme e alla base del primo osso metatarsale.

prompt clinical remission was achieved with a short course of i.v. clodronate.

La diagnosi era basata sulle alterazioni radiografiche, scintigrafiche e sulla risonanza magnetica. È stata raggiunta una rapida remissione clinica con un breve ciclo di clodronato e.v.