

## LAVORO ORIGINALE

# Trattamento intra-articolare con l'antagonista del TNF $\alpha$ etanercept nella sinovite villo-nodulare pigmentosa diffusa del ginocchio

## *Intra-articular etanercept treatment for severe diffuse pigmented villonodular knee synovitis*

U. Fiocco<sup>1</sup>, P. Sfriso<sup>1</sup>, F. Oliviero<sup>1</sup>, F. Sovran<sup>3</sup>, E. Scagliori<sup>3</sup>, E. Pagnin<sup>2</sup>, M. Vezzù<sup>1</sup>, L. Cozzi<sup>1</sup>, C. Botsios<sup>1</sup>, R. Nardacchione<sup>2</sup>, A. Di Maggio<sup>3</sup>, L. Rubaltelli<sup>3</sup>, C. Giacometti<sup>4</sup>, F. Calabrese<sup>4</sup>, S. Todesco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,

<sup>2</sup>Dipartimento Multidisciplinare di Day Surgery,

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Diagnostiche e Terapie Speciali,

<sup>4</sup>Istituto di Anatomia Patologica; Università degli Studi di Padova

### SUMMARY

*Pigmented villonodular synovitis (PVNS) is a rare pre-malignant disease that require aggressive treatment as surgical synovectomy, eventually followed by radiosynovectomy. Nevertheless, the disease often reoccurs after these treatments. To determine the safety and efficacy of intra-articular (IA) TNF- $\alpha$  blockade with etanercept (ETN), before extended arthroscopic synovectomy, in severe PVNS of the knee, two patients, (a 26-year-old man with B27+ undifferentiated spondylarthropathy and a 32-year-old femal with seronegative olygoarthritis), affected by diffuse knee PVNS (diagnosis made by histological examination), resistant to IA corticosteroid injections and to repeated arthroscopic synovectomy, were submitted, after protocol approval by human research committee and patient's written informed consent to intra-articular etanercept (IA-ETN) treatment with a different dosage schedule: 12.5 mg weekly IA-ETN injection for 4 weeks, followed by extended arthroscopic synovectomy and of 25 mg IA-ETN injection for 4 weeks, respectively. Previous DMARDs treatment was continued in stable appropriate doses. Any adverse events were recorded throughout the study. The following parameters were considered as clinical endpoints:*

*1) Knee Joint Index (KJI: range 0-14);*

*2) Thompson index (THI: range 0-9) At the study entry and at the end of follow-up, high frequency ultrasound grey scale synovial thickening (US-ST) was also assessed.*

*No adverse events were observed due to IA-ETN and to arthroscopic synovectomy. Marked improvement of knee disease activity over time and sustained functional recover was obtained. US-ST evaluation before treatment initiation and at the end of follow-up confirmed the regression of knee joint synovial proliferation.*

Reumatismo, 2006; 58(4):268-274

### INTRODUZIONE

La teno-sinovite villo-nodulare a cellule giganti rappresenta un gruppo di lesioni proliferative della membrana sinoviale, che si estrinsecano a livello para-tendineo in modo prevalentemente localizzato (Tumore a Cellule Giganti Tenosino-

viale: TGCT) od a livello intra-articolare sulla superficie sinoviale, in modo sia localizzato che diffuso (Sinovite Villo-Nodulare Pigmentosa: SVNP) (1, 2).

Il quadro patologico è complesso e caratterizzato da infiltrati infiammatori e da aspetti proliferativi di tipo tumorale, e nella forma diffusa, può indurre la progressiva distruzione dell'articolazione (3). La SVNP di solito colpisce giovani adulti di ambo i sessi in forma "nodulare", che interessa le dita o le grandi articolazioni (ginocchio; anca), e risulta meno aggressiva, oppure "diffusa", tipicamente mono-articolare, più raramente bilaterale, a carico

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Ugo Fiocco

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia

Università di Padova

via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail: ugo.fiocco@unipd.it

del ginocchio ma descritta anche per altre sedi (anca, tibiotarsica, gomito, polso, spalla).

L'incidenza della SVNP di 1.8 nuovi casi per milione di soggetti (globalmente  $9,2 \text{ casi}/1 \times 10^6$ ) è quello di una patologia rara. Il decorso è gradualmente progressivo, con tumefazione, dolore non importante, rigidità; la forma diffusa è caratterizzata da comparsa di modico calore, tumefazione con versamento sinoviale più spesso di tipo ematico e da impotenza funzionale (4).

Il processo di proliferazione della membrana sinoviale, ad etiologia ignota, è caratterizzato dalla coesistenza di proliferazione eterogenea di cellule mononucleate con citoplasma scarso, non-schiumoso e nuclei chiari, di infiltrati linfocitari, di macrofagi stipati di lipidi e di cellule giganti sparse, osteoclasto-simili e di depositi intra- ed extra-cellulari di ferro (siderosomi) associati alla membrana cellulare, nel citoplasma dei sinoviociti e fusi con i mitocondri (5-7).

La diagnosi di SVNP del ginocchio si presenta come una diagnosi differenziale complessa.

Tipico è l'emartro recidivante; caratteristici i precipitati di emosiderina a livello dei noduli di proliferazione sinoviale, identificabili all'RM, aspetto per altro condiviso da altre sinoviti emorragiche, che rende indispensabile la conferma istologica (4, 5). La SVNP veniva inizialmente considerata un processo reattivo, di tipo infiammatorio, ma l'elevata capacità proliferare e di recidivare, ne hanno in seguito suggerito la natura neoplastica (8). La SVNP diffusa, alla stregua di una patologia prae-maligna, richiede un trattamento aggressivo, come la sinoviectomia chirurgica, seguita dalla radosinoviectomia, che non sembra tuttavia in grado di prevenire le frequenti recidive, che raggiungono fino al 70% dei casi trattati (9).

Rimane ancora controversa la natura infiammatoria o neoplastica del processo proliferativo (10). Sono noti infatti anche casi sporadici di SVNP con caratteristiche istologiche di tipo maligno e metastasi linfatiche e linfonodali (11).

L'ipotesi prevalente attualmente è quella di una forma di tumore benigno che prende origine da cellule sinoviali (8, 12), basata sul contenuto di DNA aneuploide, l'esistenza di aberrazioni citogenetiche, la capacità di crescita spontanea e di recidiva (13), anche se non risultano ancora chiariti i meccanismi patogenetici della persistente proliferazione delle cellule sinoviali.

In realtà, l'estrema deposizione di ferro derivato dall'emolisi di ripetuti sanguinamenti, associato a grandi quantità di ferritina, è una delle caratteristi-

che patologiche distintive della SVNP. In particolare, la presenza nelle zone più profonde del lining sinoviale di sinoviociti omogenei con piccoli siderosomi sferici, risulta caratteristica della forma di SVNP diffusa.

Il ferro, convertito in emosiderina a livello citoplasmatico, può giocare un ruolo rilevante nell'indurre l'apoptosi, con produzione di radicali liberi (superossidi, perossido di idrogeno, radicali idrossilici ecc.), perossidazione lipidica e lesione delle membrane lisosomiali, e rilascio di enzimi idrolitici.

Alcuni nuovi aspetti patologici evidenziati a livello sinoviale sembrano rilevanti per la comprensione dei meccanismi patogenetici della SVNP come l'iperespressione della proteina Bcl-2, importante fattore di regolazione dell'apoptosi (14, 15), che pur inducendo la sopravvivenza cellulare, non è però in grado di promuovere la progressione del ciclo cellulare.

Ancora, l'aumentata espressione dell' "humanin peptide" (HN), un peptide antiapoptotico codificato dal genoma mitocondriale, evidenziata nei mitocondri e siderosomi di cellule sinoviali della forma di SVNP diffusa (16). L'interazione di HN con Bax (Bcl2-associated X protein), una "apoptosis-inducing protein", previene la translocazione di Bax dal cytosol ai mitocondri (17). Tale aspetto suggerisce che una disfunzione mitocondriale possa avere un ruolo preminente nell'ipotesi neoplastica del processo della SVNP diffusa. La presenza di HN nei siderosomi suggerisce che il peptide venga trasalato a livello mitocondriale, con il ruolo di indurre la sopravvivenza di questi organelli in condizioni di eccessivo deposito di ferro.

L'ipotesi neoplastica è poi ulteriormente rafforzata dalla dimostrazione di translocazioni che coinvolgono il gene CSF1 a livello del breakpoint cromosomiale 1p13. La traslocazione di CSF1, è stata evidenziata in 5 casi su 8 di SVNP, ma soltanto una minoranza delle cellule tumorali (2-16%) esprimono la translocazione e soltanto le stesse cellule presentano una aumentata espressione di CSF1. Inoltre le cellule tumorali esprimono CD68+, CD163-, fenotipo caratteristico dei sinoviociti della limitante (lining) sinoviale. Questi dati suggeriscono che solo una minoranza di cellule sono di natura neoplastica nella SVNP, mentre la maggioranza non lo sono, ma esprimendo CSFR vengono reclutate dall'eccessiva espressione locale di CSF1. L'aberrante espressione di CSF1 può indurre gli accumuli di cellule non-neoplastiche, con l'effetto di uno scenario proliferativi disegnato dalle cellule tumorali (18).

La sempre migliore caratterizzazione delle cellule proliferanti nella SVNP ha permesso di dimostrare come esse siano in gran parte rappresentate da cellule sinoviali con caratteristiche tipiche di cellule macrofagiche/ fibroblastiche, simili a quelle che dimostrano una proliferazione limitata nel tempo nell'AR in fase attiva (13, 19).

La dimostrazione di prevalenza di cellule macrofagiche, accompagnata dalla presenza in situ di citochine correlate a tali cellule, quale il tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$ , e dall'incresima secondaria di metalloproteasi, a livello della proliferazione sinoviale della SVNP (20) ha permesso di formulare nuove ipotesi patogenetiche suggerendo un ruolo diretto delle citochine nell'amplificare la proliferazione sinoviale e nella genesi del danno osteocondrale caratteristico della SVNP.

Tali aspetti hanno aperto nuove prospettive terapeutiche per l'arresto del danno articolare secondario, basate sull'impiego degli antagonisti del TNF $\alpha$ .

Del tutto recente è l'evidenza di un'aumentata espressione di TNF $\alpha$  a livello della membrana sinoviale e la sua marcata riduzione, seguita alla risposta al trattamento con l'antagonista del TNF $\alpha$  infliximab (Remicade 5 mg/Kg ev per oltre 54 settimane) nella SVNP diffusa del ginocchio (21).

## PAZIENTI E METODI

### Pazienti

Un maschio di 26 anni (paziente n. 1) ed una femmina di 32 anni (paziente n. 2) entrambi affetti da SVNP del ginocchio in forma diffusa e resistente, istologicamente accertata, sono stati sottoposti a trattamento con IA-ETN al dosaggio di 12,5 mg o 25 mg alla settimana (rispettivamente per il paziente n. 1 e il paziente n. 2) per 4 settimane ed in seguito sottoposti a sinoviectomia artroscopica estesa.

### Paziente n. 1

Il soggetto, affetto dall'età di 22 anni da spondilite indifferenziata (sacroileite sinistra e oligoartrite periferica) B27+, è stato trattato fin dalla diagnosi con sulfasalazina (2 g/die), anche in combinazione con methotrexate (fino a 15 mg/sett), e steroidi per via orale (prednisone 8 mg/die) (Tab. I). La sinovite al ginocchio sinistro si è rivelata resistente alle iniezioni IA di steroidi e a ripetute sinoviectomie per via artroscopica, con rapida recidiva ed emartro. La diagnosi di SPVN del ginocchio sinistro è stata ottenuta mediante artroscopia ed esame istologico 4 anni più tardi.

Dopo l'approvazione del protocollo da parte del comitato etico e la firma del consenso informato, il paziente è stato sottoposto allo studio prospettico in aperto.

Il trattamento con DMARDs e steroidi (prednisone 8 mg/die) è proseguito invariato per tutta la durata dello studio.

Il paziente è stato trattato con etanercept per via intraarticolare al dosaggio di 12,5 mg/settimana per 4 settimane (T0-T1) e quindi, nella settimana successiva, sottoposto ad intervento di sinoviectomia artroscopica (T2) ed a follow-up clinico per ulteriori 54 settimane (T3-T4).

### Paziente n. 2

Il soggetto di sesso femminile si presentava alla nostra osservazione all'età di 32 anni per una monartrite persistente del ginocchio destro. L'artrite era esordita all'età di 22 anni e 2 anni dopo l'esordio la paziente era stata sottoposta a sinoviectomia. Tuttavia i risultati di questo trattamento come pure ripetute infiltrazioni articolari di steroide non avevano condotto ad un risultato soddisfacente. Una risonanza magnetica eseguita all'età di 30 anni mostrava una marcata proliferazione sinoviale ed un interessamento della regione posteriore del ginocchio e della borsa del gastrocnemio. Ad una successiva sinoviectomia artroscopica del ginocchio sinistro

Tabella I - Caratteristiche cliniche dei pazienti.

			Pazienti			Ginocchia		
N.	Sesso	Età (anni)	Diagnosi	DM (anni)	Terapia	Lato	DS (anni)	DSPVN (anni)
1	M	27	SASN (HLA-B27+)	3	SSZ+MTX	Sn	3	1
2	F	32	OASN (HLA-DR,1*04+)	6	HQC	Sn	6	1

SSZ: Sulfasalazina (2 g/die); MTX: Methotrexate (15 mg/settimana); HCQ: Idrossiclorochina (400 mg/die); SASN: Spondilo Artrite- Sieronegativa Indifferenziata; OASN: Oligo Artrite-Sieronegativa; DM: Durata della malattia; DS: Durata della sinovite del ginocchio; DSPVN: Durata della Sinovite Villo-Nodulare Pigmentosa

veniva posta diagnosi di SPVN confermata all'esame istologico. Dopo l'approvazione da parte del comitato etico e la firma del consenso informato, la paziente veniva quindi sottoposta a trattamento con etanercept intraarticolare con le seguenti modalità: 25 mg/settimana per 4 settimane (T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>).

### Valutazione clinica e strumentale

I seguenti parametri sono stati considerati come endpoints clinici:

- 1) Knee Joint Index (KJI: range 0-14): somma dei punteggi di dolorabilità (0-3), tumefazione articolare (0-3), ballottamento rotuleo o "bulge sign" (0-2), range di flessione del ginocchio (0-3) ed estensione (0-3) (22);
- 2) Thompson Index (THI: range 0-9): somma dei punteggi di dolorabilità (0-3), tumefazione (0-3) e calore (0-3) (23).

All'ingresso dello studio ed al termine del follow-up è stato inoltre valutato lo spessore sinoviale mediante ecografia ad alta frequenza in scala di grigi (US-ST).

L'esame ecografico è stato eseguito con una sonda lineare ad alta frequenza (10 Mhz Elegra, Siemens) dallo stesso operatore esperto, il quale non era a conoscenza del quadro clinico dei pazienti. Ciascun ginocchio è stato valutato per intero ed è stata misurata l'area di maggior ispessimento individuata nei tre recessi assumendo il valore in

millimetri come misura dell'ispessimento sinoviale (ST) (22).

L'intervento di artroscopia è stato eseguito in anestesia spinale con costante irrigazione di soluzione salina in un tempo operatorio di 110 min mediante videoartroscopio Dyonics (4 mm; 115°; 35 mm lunghezza focale) ed un resettore sinoviale curvo (24). Sono state utilizzate tre vie di accesso per i recessi articolari sopra, para-patellare e popliteo e per le fosse intercondiloidee.

Utilizzando la pinza da biopsia sono stati eseguiti prelievi bioptici multipli.

### RISULTATI

Durante il follow-up del trattamento IA-ETN e perioperatorio della sinoviectomia artroscopica allargata del ginocchio sinistro, nel primo paziente, non sono stati riferiti effetti indesiderati, né osservati eventi avversi attribuibili al trattamento.

Un marcato miglioramento dei segni di attività della SVNP ed un miglioramento della funzionalità articolare del ginocchio sono risultati evidenti durante il periodo di trattamento in entrambi i pazienti. I valori degli indici clinici (Thompson index e Knee Joint Index) e quelli dello spessore sinoviale del ginocchio all'ecografia "grey scale" (US-ST) vengono riportati in tabella II e III.

**Tabella II** - Follow-up del trattamento intra-articolare del ginocchio con etanercept associato alla sinoviectomia artroscopica allargata nel paziente n. 1 affetto da spondiloartrite sieronegativa e SVNP del ginocchio sinistro.

Misure di outcome	T0 (sett. 0)	T1 (sett. 4)	T2 (sett. 6)*	T3 (sett. 24)	T4 (sett. 54)
KJI	11	8	4	2	1
THI	8	4	2	0	0
US-ST (mm)	12	-	-	-	3

KJI: Knee Joint Index (range 0-14); THI: Thompson Index (range 0-9); US-ST: Ultrasound grey scale synovial thickening (millimetri); \*Sinoviectomia artroscopica allargata

**Tabella III** - Follow-up del trattamento intra-articolare del ginocchio con etanercept nella paziente n. 2 affetta da oligoartrite sieronegativa e SVNP del ginocchio sinistro.

Misure di outcome	T1	T2	T3	T4
KJI	3	0	0	0
THI	2	0	0	0
US-ST (mm)	9	-	-	3,5

T1: 1ª settimana; T4: 5ª settimana dall'inizio del trattamento intra-articolare  
KJI: Knee Joint Index (range 0-14); THI: Thompson Index (range 0-9); US-ST: Ultrasound grey scale synovial thickening (millimetri)

## DISCUSSIONE

Un consistente rafforzamento dell'ipotesi di condivisione di alcune vie patogenetiche e di meccanismi di proliferazione ed infiammazione dal processo distruttivo articolare nella SVNPN ed in sinoviti infiammatorie come l'AR è derivato dall'analisi del pattern di espressione genica e proteica delle cellule sinoviali della SVNPN, risultato compatibile con quello di cellule macrofagiche proliferanti, e caratteristico dell'attivazione macrofagica e della proliferazione indotta dalla resistenza all'apoptosi (con espressione di geni coinvolti nella regolazione dell'apoptosi, della degradazione della matrice extracellulare e dell'infiammazione).

Tale profilo di espressione genica coincide maggiormente con quello delineato nella forma proliferativa aggressiva dell'Artrite Reumatoide, rispetto a quello espresso dalla forma quiescente dell'AR e dell'osteoartrosi (25, 26).

Etanercept (Enbrel), una proteina umana ricombinante, derivata dalla fusione del recettore solubile del TNF $\alpha$  (p75; Tipo II), in forma dimerica, con il frammento Fc delle IgG1 (TNFR:Fc), in grado di bloccare sia il TNF $\alpha$ , che la linfotossina  $\alpha$  (LT- $\alpha$ ), è il primo farmaco biologico registrato negli USA nel 1998, per il trattamento dei segni e sintomi e l'inibizione della progressione del danno strutturale dell'artrite reumatoide ed in seguito anche di altre artriti sieronegative (27, 28).

Da uno studio prospettico a lungo termine sul trattamento sistemico della sinovite del ginocchio nell'AR ed artrite psoriasica, etanercept è risultato in grado di indurre una significativa riduzione della vascolarizzazione e dello spessore in millimetri del panno sinoviale, in pazienti con sinovite proliferativa, refrattaria ai DMARDs (22).

Il dosaggio terapeutico, l'efficacia e la tollerabilità di etanercept per via intra-articolare, sono già stati riportati da studi controllati nell'AR (29-31), e d'altra parte anche la possibilità di resistenza al trattamento IA con infliximab, che suggerisce un ruolo rilevante della LT- $\alpha$  associato a quello del TNF $\alpha$  nella sinovite reumatoide (32).

In letteratura viene riportato un solo caso di SVNPN

diffusa del ginocchio trattato con il blocco del TNF $\alpha$ , mediante trattamento per via endovenosa con l'anticorpo monoclonale chimerico infliximab (5 mg/Kg), per un ciclo di trattamento della durata di un anno, con remissione clinica completa dei segni della SVNPN, anche se la risposta al trattamento viene definita da indici clinici oggettivi di l'attività della malattia, ma vengono dimostrate marcate modificazioni dell'espressione di TNF $\alpha$  alla biopsia sinoviale (21).

Nel nostro approccio, la scelta di utilizzare l'impiego dell'antagonista del TNF $\alpha$  per via intra-articolare deriva dalla natura specificamente monoarticolare della patologia e quindi l'utilità di evitare il più possibile gli effetti indesiderati sistemici ed anche dall'ipotesi che la strategia del blocco del TNF $\alpha$  possa essere analoga a quella dell'"induzione terapeutica" in ambito oncologico, per ottenere la massima efficacia nel trattamento chirurgico eradicativo.

Nel primo paziente di cui viene riportato un follow-up ad un anno del trattamento IA con etanercept (12,5 mg/settimana X 4 settimane), seguito dalla sinovietomia artroscopica allargata, è evidente un livello ed una persistenza della risposta clinica paragonabile a quello ottenuto dalla combinazione del trattamento sistemico e artroscopico nell'AR (33). Dall'esame delle risposte di indici oggettivi (Indice di Thompson; Knee Joint Synovitis Index e con l'ecografia ad alta frequenza) nel follow-up della paziente trattata con IA-ETAN al dosaggio (2 mg/settimana x 4 settimane) doppio rispetto a quello del primo paziente, è interessante notare come il grado della risposta clinica ed ecografia sia già paragonabile a distanza di un mese, a quello ottenuto della combinazione con trattamento artroscopico. Ciò suggerisce da un lato un effetto diretto del farmaco sul processo proliferativo della SVNPN diffusa ed anche l'utilità in tale patologia di impiegare dosaggi di etanercept superiori a quelli considerati efficaci nell'AR (29-31).

Studi controllati riguardanti casistiche più ampie sono necessari per definire la dose, la tollerabilità, l'efficacia e le possibili associazioni di questa nuova strategia terapeutica del blocco del TNF $\alpha$  per via intra-articolare nella SVNPN.

**RIASSUNTO**

La sinovite pigmentosa villonodulare (SPVN) è una rara patologia pre-maligna che necessita di trattamenti aggressivi come la sinoviectomia chirurgica eventualmente seguita da sinoviectomia con radioisotopi. Nonostante questi trattamenti, spesso la malattia è in grado di recidivare. Nel presente studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento intra-articolare con etanercept (ETN) prima della sinoviectomia estesa per via artroscopica. Sono stati trattati due pazienti affetti da SPVN severa diffusa del ginocchio, confermata istologicamente, resistente agli steroidi per via intra-articolare e a precedenti ripetute sinoviectomie artroscopiche. Un maschio di 26 anni, affetto da spondiloartrite indifferenziata B27+ ed una femmina di 32 anni affetta da oligoartrite sieronegativa, dopo la firma del consenso informato, sono stati trattati con ETN intra-articolare (IA-ETN) con diversa posologia (rispettivamente 12,5 mg o 25 mg IA-ETN a settimana per 4 settimane) e quindi sottoposti a sinoviectomia estesa per via artroscopica. Il trattamento con DMARDs è proseguito inalterato per tutta la durata dello studio. Sono stati presi in considerazione i seguenti endpoint clinici:

1) Knee Joint Index (KJI: range 0-14);

2) Thompson index (THI: range 0-9). All'ingresso nello studio ed al termine del follow-up è stato inoltre valutato lo spessore sinoviale mediante ecografia ad alta frequenza in scala di grigi (US-ST).

Nessun evento avverso è stato osservato durante il trattamento con IA-ETN e la successiva sinoviectomia artroscopica. La valutazione degli indici clinici ha evidenziato un miglioramento dell'attività di malattia sostenuto nel tempo ed un marcato recupero funzionale. L'US-ST al termine del follow-up ha confermato la regressione della proliferazione sinoviale del ginocchio.

**Parole chiave** - Sinovite pigmentosa villonodulare, trattamento intraarticolare; etanercept.

**Key words** - Pigmented villonodular synovitis, intra-articular treatment, etanercept.

**BIBLIOGRAFIA**

- Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodularis synovitis: bursitis and tenosynovitis. Arch Pathol 1941; 31: 731-65.
- Akgun I, Ogut T, Kesmezacar H, Dervisoglu S. Localized pigmented villonodular synovitis of the knee. Orthopedics 2003; 26: 1131-5.
- Byers PD, Cotton RE, Deacon OW, Lowy M, Newman PH, Sissons HA, et al. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis. J Bone Joint Surg Br 1968; 50: 290-305.
- Ofluoglu O. Pigmented villonodular synovitis. Orthop Clin North Am 2006; 37: 23-33.
- Flandry F, Hughston JC, McCann SB, Kurtz DM. Diagnostic features of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. Clin Orthop 1994; 298: 212-20.
- Aigner T, Oehler S, Niedobitek HG, Fassbender G, Kirchner T. Iron deposits, cell populations and proliferative activity in pigmented villonodular synovitis of the knee joint. Verh Dtsch Ges Pathol 1998; 82: 327-31.
- Neale SD, Kristelly R, Gundle R, Quinn JM, Athanasou NA. Giant cells in pigmented villonodular synovitis express an osteoclast phenotype. J Clin Pathol 1997; 50: 605-8.
- Ray RA, Morton CC, Lipinski KK, Corson JM, Fletcher JA. Cytogenetic evidence of clonality in a case of pigmented villonodular synovitis. Cancer 1991; 67: 121-5.
- Shabat S, Kollender Y, Merimsky O, Isakov J, Flusser G, Nyska M, et al. The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. Rheumatology 2002; 41: 1113-8.
- Perka C, Labs K, Zippel H, Buttgerit F. Localized pigmented villonodular synovitis of the knee joint: neoplasma or reactive granuloma? A review of 18 cases. Rheumatol 2002; 39: 172-8.
- Layfield LJ, Meloni-Ehring A, Liu K, Shepard R, Harrelson JM. Malignant giant cell tumor of synovium (malignant villonodular synovitis). Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1636-41.
- Fassbender HG. Pathology and Pathobiology of Rheumatic Diseases. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2002.
- Berger I, Weckauf H, Helmchen B, Ehemann V, Penzel R, Fink B, et al. Rheumatoid arthritis and pigmented villonodular synovitis: comparative analysis of cell polyploidy, cell cycle phases and expression of macrophage and fibroblast markers in proliferating synovial cells. Histopathology 2005; 46: 490-7.
- Berger I, Paessler HH, Weckauf H, Ehemann V, Helmchen B. Strong expression of Bcl-2 in pigmented villonodular synovitis of the knee with aggressive clinical behaviour. Scand J Rheumatol 2005; 34: 68-70.
- Berger I, Aulmann S, Ehemann V, Helmchen B, Weckauf H. Apoptosis resistance in pigmented villonodular synovitis. Histol Histopathol 2005; 20: 11.
- Ijiri K. Increased expression of humanin peptide in diffusetype pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality Ann Rheum Dis 2005; 64: 816-23.
- Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Niourain S, Tatterthwait A, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. Nature 2003; 423: 456-61.
- West BR, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. Landscape effect in te-

- nosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 690-5.
19. O'Keefe RJ, Rosier RN, Teot LA, Stewart JM, Hicks DG. Cytokine and matrix metalloproteinase expression in pigmented villonodular synovitis may mediate bone and cartilage destruction. *Iowa Orthop J* 1998; 18: 26-34.
  20. Yoshida W, Uzuki M, Kurose A, Yoshida M, Nishida J, Shimamura T, et al. Cell characterization of mononuclear and giant cells constituting pigmented villonodular synovitis. *Hum Pathol* 2003; 34: 65-73.
  21. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, Maas M, Tak PP, Wouters JM. Tumour necrosis factor alpha blockade in treatment resistant pigmented villonodular synovitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 497-9.
  22. Fiocco U, Ferro F, Vezzo M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 899-905.
  23. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey LF. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 618-23.
  24. Fiocco U, Cozzi L, Rigon C, Chieco-Bianchi F, Baldovin M, Cassisi GA, et al. Arthroscopic synovectomy in rheumatoid and psoriatic knee joint synovitis: long-term outcome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 463-70.
  25. Helmchen B, Weckauf H, Ehemann V, Wittmann I, Meyer-Scholten C, Berger I. Expression pattern of cell cycle-related gene products in synovial stroma and synovial lining in active and quiescent stages of rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol* 2005; 20: 365-72.
  26. Finis K, Sultmann H, Ruschhaupt M, Buness A, Helmchen B, Kuner R, et al. Analysis of pigmented villonodular synovitis with genome-wide complementary DNA microarray and tissue array technology reveals insight into potential novel therapeutic approaches. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1009-19.
  27. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
  28. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
  29. Osborn TG. Intraarticular etanercept versus saline in rheumatoid arthritis: a single injection double blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2002; 46 Suppl 9: 1385: S518.
  30. Bliddal H, Qvistgaard E, Terslev L, et al. Injection of etanercept into arthritic joints. I°: safety. *Ann Rheum Dis* 2002, 61 (suppl 1); 29: 169.
  31. Bliddal H, Qvistgaard E, Terslev L et al. Injection of etanercept into arthritic joints. II°: dose-response and efficacy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl 1), 97: 38.
  32. Buch M, Conaghan PG, Quinn MA, Bingham SJ, Veale DJ, Emery P. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis; a role for lymphotoxin alfa?. *Ann Rheum Dis* 2004; 62: 783-4.
  33. Fiocco U, Sfriso P, Cozzi L, Vezzù M, Cecchetto C, Todesco S, et al. Combined intra-articular etanercept treatment and extended arthroscopic synovectomy for severe pigmented villonodular knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 261.