

Sinovitis psoriásica: implicaciones patogénicas y terapéuticas

J.D. Cañete-Crespillo

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. España.

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, crónica que se caracteriza por artritis y psoriasis cutánea y se clasifica en el grupo de las espondiloartropatías (EA). Su gran heterogeneidad clínica ha dificultado el estudio de su patogenia y la realización de ensayos clínicos aleatorizados extensos con DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* [fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad]). La eficacia de las terapias biológicas en la AP ha suscitado un gran interés en esta enfermedad, en su clasificación clínica y en los mecanismos patogénicos subyacentes.

A continuación, se revisan varios artículos recientes sobre la patogenia de la AP, centrados en la angiogénesis sinovial y su potencial como diana terapéutica; en la expresión sinovial de macrófagos y proteína p53 y su relación con la destrucción articular en la artritis reumatoide (AR) y AP. Finalmente, se analiza si la forma poliarticular de la AP comparte características inmunohistoquímicas con la AR o con las EA. Aunque la efectividad de las terapias anti-factor de necrosis tumoral [TNF]- α en la AR y la AP apoya que la patogenia de ambas enfermedades es similar, estos y otros estudios indican que existen diferencias en la expresión y el significado patogénico de ciertas células y moléculas. De confirmarse, existiría la posibilidad de desarrollar nuevas terapias específicas para la AP.

Palabras clave: Artritis psoriásica. Sinovitis. Patogénesis.

Psoriatic synovitis: pathogenic and therapeutic implications

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by arthritis and psoriasis of the skin. It is classified within the spondyloarthropathies (SpA) group. The wide clinical

heterogeneity of PsA has hampered research into its pathogenesis and the performance of large randomized clinical trials with disease-modifying anti-rheumatic drugs. The success of biologic agents in PsA has stimulated wide interest in this disease as well as in its clinical classification and underlying pathogenic mechanisms.

Several recent articles on the pathogenesis of PsA are reviewed, focussing on the potential of synovial angiogenesis as a therapeutic target and on synovial expression of macrophages and p53 protein related to joint damage in rheumatoid arthritis (RA) and PsA. Finally, the question of whether the polyarticular variant of PsA shares immunohistochemical features with RA or SpA is also discussed. Although the success of tumor necrosis factor-alpha antagonists in both RA and PsA supports a similar pathogenesis in both disorders, these and other studies suggest that there are differences in the synovial expression and pathogenic significance of certain cells and molecules. If confirmed, this phenomenon could open new avenues in specific therapy for PsA.

Key words: Psoriatic arthritis. Synovitis. Pathogeny.

Introducción

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica que se caracteriza por artritis y psoriasis cutánea. Se clasifica como un subtipo del grupo de las espondiloartropatías (EA), junto con la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria y espondiloartropatías indiferenciadas. Hasta los años sesenta del pasado siglo no se ha reconocido la AP como una entidad específica (antes se clasificaba como un subtipo de artritis reumatoide [AR]). Esta enfermedad aparece en el 10-20% de los pacientes con psoriasis, que representan aproximadamente el 2% de la población general¹.

La artritis y la psoriasis coexisten más frecuentemente de lo que se esperaría de la pura coincidencia de las 2 enfermedades: el 10% de las personas con psoriasis tienen artritis; el 20% de las personas con artritis seronegativa para el factor reumatoide (FR) tiene psoriasis. La

Correspondencia: Dr. J.D. Cañete-Crespillo.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jcanete@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 7-3-2005 y aceptado el 2-5-2005.

enfermedad de la piel y de la articulación suelen cursar de forma independiente en la mayoría de los pacientes: más del 90% de los pacientes con psoriasis nunca desarrollarán artritis y sólo el 35% de los pacientes establece una relación entre la actividad de la psoriasis y la artritis. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con afectación psoriásica de las uñas presenta artritis de interfalángicas distales, una afectación muy típica de AP (entre el 67 y el 90% de los pacientes con AP tienen onicopatía frente al 41% con psoriasis).

El tiempo de inicio de la psoriasis y la artritis también sugiere que son diferentes procesos: en el 60% de los pacientes la artritis aparece después de la psoriasis, en el 20% son contemporáneas y en menos del 20% la artritis aparece antes que la psoriasis. En estos casos, un patrón clínico típico hará sospechar el diagnóstico².

Uno de los problemas que ha condicionado el estudio de la AP es su heterogeneidad clínica. Se ha clasificado en subtipos atendiendo al patrón de afectación articular. Aunque se han hecho distintas clasificaciones, existe un consenso sobre 3 tipos principales: poliarticular (≥ 5 articulaciones, simétricas o asimétricas, FR negativo) (50%), oligoarticular (≤ 4 articulaciones, asimétrica) (30-40%) y espondilítica (5-10%). El patrón no siempre es constante, y se produce intercambio entre los patrones oligo y poliarticular. En todos ellos suele coincidir las lesiones típicas: entesopatía, tenosinovitis, dactilitis y artritis de las interfalángicas distales.

Las características radiológicas también son muy variables entre pacientes, con patrones de erosión tipo AR, patrones tipo espondilitis anquilosante, y las lesiones características de la AP: resorción de las falángicas distales, proliferación ósea, erosiones excéntricas, lesión de interfalángicas en "lápiz en copa", etc³.

No se han realizado estudios suficientemente amplios para saber si estas características clínicas y radiológicas reflejan diferencias específicas inmunohistológicas, genéticas o de laboratorio. Debe destacarse que, aunque la afectación articular periférica típica suele ser oligoarticular y asimétrica, la AP puede también parecerse a la AR, con la presencia de erosiones en múltiples articulaciones pequeñas de manos y pies. Además, la afectación cutánea y de uñas, la anquilosis total de articulaciones destruidas, la afectación predominante de interfalángicas distales y la artritis mutilante distinguen la AP de otras espondiloartropatías y de la AR.

La AP se ha considerado durante mucho tiempo como un subtipo de AR y, probablemente porque la artritis de la AP suele ser menos dolorosa que la de la AR, se ha creído que se trataba de una enfermedad leve. No obstante, durante los últimos años se han hecho estudios clinicoepidemiológicos que han demostrado que la AP puede ser una enfermedad tan destructiva y discapacitante como la AR⁴.

Los tratamientos anti-factor de necrosis tumoral [TNF]- α han tenido un gran impacto en la AP, pero

aún se desconoce su patogenia. Entre otros factores, la aparente benignidad de la enfermedad, la creencia de que se trataba de un subtipo de AR y la heterogeneidad clínica, han dificultado la realización de estudios en esta afección. Algunos investigadores asumieron que los mecanismos patogénicos de la AP eran similares a los de la AR. Sin embargo, durante los últimos años se ha avanzado algo en el conocimiento de su patogenia, que comparte muchos aspectos con la de la afectación cutánea.

Aunque los linfocitos T CD4+ (colaboradores) son más abundantes que los CD8+ (citotóxicos) en el tejido sinovial de la AR, esta relación se invierte en el líquido sinovial. Además se ha encontrado oligoclonalidad de las células CD8+ del líquido sinovial, y algo menos de células CD4+, lo que indicaría que estas células se producen como resultado de estímulos antigénicos específicos. Este hallazgo es consistente con la asociación genética de la AP a genes de HLA clase I, y facilita la identificación de posibles antígenos desencadenantes de la enfermedad. Por otro lado, la AP exhibe en tejido sinovial y suero un perfil de citocinas Th1 (interferón γ , TNF- α , interleucina 2), similar al de la AR⁵. La infiltración por macrófagos sinoviales CD68+, que son los causantes de la producción y la secreción de citocinas proinflamatorias esenciales para el mantenimiento de la sinovitis, como el TNF- α , no es tan intensa como en la AR. Sin embargo, recientemente se ha comunicado que en el tejido sinovial de las EA, incluida la AP, los macrófagos sinoviales con receptores tipo *scavenger* (CD163+) son más abundantes que en AR. Estos macrófagos desempeñan un papel importante en las respuestas de inmunidad innata, donde la liberación de CD163+ al medio puede modular la actividad linfocítica⁶. Recientemente, se ha demostrado que el TNF- α induce la destrucción ósea por la vía del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) en la AP, de forma similar a la AR⁷. Sin embargo, hay autores que han puesto en duda que la sinovitis psoriásica sea causante de la destrucción ósea⁸, y otros han indicado que en la AP la sinovitis sería un fenómeno secundario producido por la extensión de la entesitis⁹.

La formación de nuevos vasos (angiogénesis), que es característica de los procesos inflamatorios crónicos y de tumores, es especialmente importante en la AP, ya desde sus inicios. En la membrana sinovial de pacientes con AP se ha encontrado una expresión significativamente superior a la AR de diferentes factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF], angiopoyetina [Ang]-2 y metaloproteinasas-9¹⁰. Mediante artroscopia se ha demostrado que la morfología de los vasos sinoviales en la AP es similar a las de otras EA, pero diferente de la AR^{11,12}. Concretamente, la membrana sinovial psoriásica está más vascularizada, con vasos dilatados, sinuosos, serpenteantes o tortuosos, y se ha encontrado una correlación entre la expresión del VEGF y la Ang-2 (2 poten-

tes estimuladores de la proliferación endotelial) y el patrón vascular tortuoso. El hallazgo de expresión elevada de VEGF y Ang-2 en los estadios iniciales de la AP puede aportar un mecanismo para explicar la morfología vascular observada en esta enfermedad¹³.

Al microscopio, la angiogénesis se manifiesta por la presencia de múltiples vasos de paredes finas (neovasos) de disposición periférica, inmediatamente por debajo de la capa de revestimiento, que resultan más evidentes cuando se tiñen con anti-CD31. La exuberancia de neovasos es la característica morfológica más distintiva entre la membrana sinovial de las EA y la AR. Otras características de la histopatología sinovial, que clásicamente se han presentado como típicas de AR, como la hiperplasia del revestimiento y la presencia de folículos linfoides, son muy variables o dependen de la actividad de la enfermedad.

A continuación se comentan 3 artículos en los que hemos colaborado, directa o indirectamente, que abordan algunas de las cuestiones que se han expuesto previamente sobre la patogenia de la AP: 1) ¿la angiogénesis sinovial puede ser una diana terapéutica en la AP?; 2) ¿las consecuencias patogénicas de la expresión de ciertas células y moléculas en la sinovitis reumatoide es aplicable también a la sinovitis psoriásica?, y 3) ¿la sinovitis psoriásica pertenece a la sinovitis de las EA, o bien la forma oligoarticular pertenece a las EA y la forma poliarticular a la AR?

La angiogénesis como diana potencial en la artritis psoriásica¹⁴

Como se ha expuesto, la angiogénesis desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la sinovitis en la AP desde sus primeras etapas y, por lo tanto, podría ser una diana terapéutica relevante en esta enfermedad. Algunos estudios previos han investigado los efectos clínicos de la terapia anti-TNF- α en la AP, pero no han analizado los mediadores potenciales de estos efectos ni los mecanismos implicados. Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo fue analizar los efectos antiangiogénicos de la terapia anti-TNF- α (infiximab) en el tejido sinovial de AP, en asociación a la respuesta clínica a la terapia.

Se incluyó a 9 pacientes resistentes al metotrexato 15 mg/semana. Su edad media fue de 44,8 años, la enfermedad tenía una duración media de 10,1 años; 5 eran varones, los 9 tenían poliartitis seronegativa. Se practicó artroscopia de una rodilla con sinovitis activa (derrame inflamatorio) antes de iniciar el tratamiento y a las 8 semanas (infiximab 5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6). Se obtuvieron 8 muestras sinoviales por paciente en cada artroscopia. A la semana 8 se produjo una reducción significativa en todos los parámetros clínicos (NAT [número de articulaciones tumefactas] y NAD [número de

articulaciones dolorosas]) y biológicos (velocidad de sedimentación globular, [VSG] proteína C reactiva [PCR]) evaluados. Se practicó un estudio inmunohistológico comparativo que incluyó los siguientes marcadores: infiltrado celular, VEGF, receptores del VEGF (flt-1, flk1), Ang-2, CD31 (vascular), $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, SDF-1. Se utilizó un sistema de puntuación (*score*) semicuantitativo. También se realizó un recuento del área vascular antes y después del tratamiento.

Respecto del infiltrado celular, sólo disminuyeron significativamente los macrófagos, tanto los del revestimiento como los de la estroma. El área vascular (neovascularización) demostró una reducción significativa tras la terapia. Para confirmar estos resultados se analizó el cambio en el porcentaje de neovasos, identificados por positividad para $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ (marcador de neovasos), entre todas las células marcadas con UAE+ (marcador vascular general). El porcentaje de vasos $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ + disminuyó significativamente después de la terapia.

El VEGF también disminuyó, mientras que la Ang-2 aumentó significativamente. Los receptores del VEGF también disminuyeron, aunque de forma significativa sólo flk-1 (el receptor que media la angiogénesis). Por otro lado, se estudiaron los cambios en la expresión de SDF-1, una quimiocina implicada en la angiogénesis en la AR. SDF-1 disminuyó significativamente en vasos y su reducción tendió a la significación en el revestimiento sinovial. Un subestudio con RT-PCR confirmó estos resultados inmunohistoquímicos en 3 pacientes.

Los resultados del estudio demuestran cambios consistentes en diversos factores implicados en la regulación de la angiogénesis, en paralelo con la mejoría clínico-biológica experimentada por los pacientes con infiximab. Por otro lado, el patrón de reducción del VEGF junto con la elevación de la Ang-2 sugiere la regresión vascular como un mecanismo de acción potencial subyacente al efecto antiangiogénico del infiximab. En conclusión, estos hallazgos resaltan la relevancia de la angiogénesis en la patogenia de la sinovitis crónica de la AP e identifican la angiogénesis como una diana terapéutica potencial.

Expresión de macrófagos y de p53 en tejido sinovial de AR y AP y su asociación con la destrucción articular¹⁵

La AP comparte algunos mecanismos patogénicos con la AR: patrón de citocinas Th1, expresión de inductores angiogénicos en tejido sinovial, el papel central del TNF- α en su patogenia y, especialmente, los mecanismos de erosión ósea mediados a través de RANKL.

El objetivo de este estudio fue analizar la expresión de la proteína p53 y diferentes marcadores celulares en tejido sinovial de pacientes con AR y AP y su asociación con lesión articular radiográfica.

La expresión elevada y la presencia de mutaciones funcionales de *p53* se han demostrado en tejido sinovial de AR, sobre todo en pacientes con enfermedad de larga duración y destructiva. En un principio, se interpretó que esta elevación era secundaria a mutaciones del gen *p53*, pero posteriormente se ha detectado expresión de *p53* en distintas enfermedades inflamatorias (artritis reactiva), por lo que se cree que la inducción de *p53* es un fenómeno general en la inflamación dirigido a modular las respuestas inflamatorias normales.

Nosotros nos propusimos comprobar si la expresión de *p53* se asociaba con erosiones en AR y si tenía un papel similar en AP, una enfermedad que también produce erosiones óseas con frecuencia.

Se incluyó a 45 pacientes: 28 con AR y 17 con AP, a los que se practicó artroscopia y biopsia sinovial de una articulación inflamada (con derrame sinovial). Se practicaron radiografías de pies, manos y la articulación artroscopiada a la inclusión. Un subgrupo de 11 pacientes con AR de inicio fue seguido durante 1 año; la progresión radiológica se calculó por el método de Larsen modificado. Entre los 2 grupos sólo había diferencias significativas en la prevalencia del FR. Las muestras teñidas con los diferentes anticuerpos se evaluaron por 2 observadores independientes de manera semicuantitativa (*score*, 0 a 4), según se detalla en el artículo.

La puntuación media de la expresión *p53* en la AR fue significativamente más alta que en la AP. El 56% de los pacientes con AR tenía las puntuaciones superiores (*score*, 2-4) frente al 19% de los pacientes con AP. El 22% de las AR tenía un *score* de 4 frente a ninguno de la AP. Esta diferencia se mantuvo en todas las áreas evaluadas de la membrana, sobre todo en el revestimiento. La presencia de puntuaciones de *p53* > 2 en todas las áreas analizadas, ajustadas por los parámetros de inflamación, confirió un aumento del riesgo de tener AR del 8,2%, pero para el revestimiento el riesgo fue de 31,5 (4,5-220). En AR, las puntuaciones en todas las áreas sinoviales evaluadas fueron superiores en AR erosiva que en AR no erosiva. Ninguno de los pacientes con erosiones tenía una puntuación de 0 y el 60-100% de los pacientes con erosiones tenían puntuaciones 3-4 en las áreas sinoviales analizadas. Cuando se analizaron los 11 pacientes con AR con un seguimiento radiológico de 1 año, la puntuación de la expresión de *p53* fue 4 en el 75% de los pacientes con progresión, mientras el 86% de los pacientes que no progresaron tenía una puntuación de 1 o 0. Los 3 pacientes que tenían una progresión radiográfica significativa después de 1 año (Larsen > 10 unidades) tenían una puntuación de 4. No se encontró asociación entre la expresión de *p53* y erosiones en AP, y la distribución de puntuaciones 0 o puntuaciones 3-4 fue similar en pacientes con AP erosiva y AP no erosiva.

En cuanto al infiltrado celular del tejido sinovial, sólo la puntuación media de los linfocitos T CD4 fue significativamente superior en AR que en AP. La puntuación

media de macrófagos CD68+ fue significativamente superior en AR erosiva que en AR no erosiva. El 73% de pacientes con AR erosiva tenía puntuaciones de 3-4 comparados con el 23% de AR no erosiva. La expresión media de CD68+ en los 4 pacientes con progresión radiológica al año fue 3, mientras que en los pacientes que no tenían progresión la puntuación fue 1,7.

En conclusión, el estudio demuestra una expresión diferencial de *p53* en tejido sinovial de pacientes con AR y AP, así como una asociación entre expresión de *p53* y lesión articular sólo en AR. Este hallazgo sugiere que la expresión de *p53* puede ser un marcador de daño articular en AR, aunque esto debería confirmarse con estudios más amplios. A diferencia de lo hallado en la AR, no se encuentra asociación entre la infiltración sinovial por macrófagos y lesión articular en la AP.

Estos resultados sugieren diferentes consecuencias patogénicas de la sinovitis entre la AR y la AP.

La sinovitis psoriásica, ¿entre las espondiloartropatías y la artritis reumatoide?¹⁶

Actualmente existen pocos datos biológicos para indicar si la AP es parte del grupo de las EA, si se trata de una entidad separada o si es una enfermedad heterogénea con las formas axial/oligoarticular que pertenecerían a las EA y la variante poliarticular a la AR. Esta cuestión sólo se resolverá cuando se determine completamente la patogénesis de la enfermedad, lo que conducirá a una clasificación etiológica en vez de fenotípica.

En este estudio se abordan estos aspectos de forma sistemática y cuantitativamente en un gran grupo de muestras de tejido sinovial inflamado, a través de: 1) análisis detallado de la sinovitis de la AP en comparación con espondilitis anquilosante y EA indiferenciadas, por una parte, y con AR por la otra, utilizando un amplio panel de marcadores histopatológicos; 2) comparando la AP oligoarticular con la AP poliarticular con respecto a características sinoviales que discriminan entre AR y EA, y 3) con el análisis de la expresión de la proteína relacionada con las células de estirpe mieloide, S100A12, que se ha propuesto como un marcador de AP. En total se incluyeron 187 muestras sinoviales de rodillas inflamadas obtenidas por artroscopia, en 3 cohortes de pacientes, cada una de ellas destinadas a analizar uno de los objetivos propuestos. Se excluyeron las influencias del tratamiento con fármacos antirreumáticos de acción lenta y/o corticoides mediante análisis sistemáticos de subgrupos tratados y no tratados.

Se analizaron 5 características morfológicas y celulares de la histología sinovial, el infiltrado celular así como múltiples marcadores celulares y moleculares que pueden diferenciar entre la AR y las EA. Los resultados mostraron que no había diferencias entre la sinovitis de la AP y la de las EA. En contraste, la vascularidad y los neutrófilos es-

taban aumentados en las EA comparados con AR, mientras que la tinción para las proteínas citrulinadas intracelulares y los complejos HLA-claseII-péptido gp39 se observaron exclusivamente en la AR. No se encontraron diferencias entre la sinovitis de la AP oligoarticular y poliarticular, y en ninguno de estos subgrupos se detectaron proteínas citrulinadas o HLA-claseII-péptido gp39, que son marcadores específicos de AR. Por último, la expresión de la proteína SA10012 fue similar en AP, EA y AR. Estos resultados indican que la histopatología sinovial de la AP, tanto la oligoarticular como la poliarticular, es más parecida a la de las EA que a la de la AR. Estos datos biológicos no apoyan la subclasificación clínica de la AP en un variedad poliarticular tipo AR y una oligoarticular tipo EA, y remarcan la necesidad de análisis más específicos de las características celulares y moleculares, especialmente las que están implicadas en la patología del hueso y el cartílago, para revelar la diferencias y similitudes patogénicas y fenotípicas.

Conclusiones

La angiogénesis sinovial es un fenómeno patogénicamente relevante en la AP desde su inicio, y constituye una nueva diana terapéutica potencial. Por otro lado, en la sinovitis psoriásica algunos de los mecanismos de destrucción articular parecen distintos de los de la AR. La sinovitis de la AP, tanto el subtipo oligoarticular como el poliarticular, es histológicamente similar a la de las otras EA y diferente de la AR. Sin embargo, la ausencia de diferencias histopatológicas entre EA no psoriásicas y la AP no indica que estas entidades sean similares. Se requieren nuevos estudios para explorar estos aspectos con más profundidad.

Bibliografía

- Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:361-6.
- Veale D, FitzGerald O. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:523-35.
- Heliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Op Rheumatol.* 2004;16:344-9.
- Palazzi C, Olivieri I, Petricca A, et al. Rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis symmetrical polyarthritis? A difficult differential diagnosis. *J Rheumatol.* 2002;20:3-4.
- Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Op Rheumatol.* 2004;16:338-43.
- Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with lower lymphocyte activation in spondyloarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1611-23.
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821-31.
- Fassbender HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases. 2nd ed. Berlin: Springer; 2002. p. 213-7.
- McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1080-6.
- Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, Veale DJ. Matrix metalloproteinase-9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2024-8.
- Reece R, Cañete JD, Parson WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1481-4.
- Cañete JD, Rodríguez JR, Salvador GS, Gómez A, Muñoz-Gómez J, Sanmartí R. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:378-87.
- Fearon U, Grosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:260-8.
- Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofre C, Marsal S, Maymo J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1636-41.
- Salvador G, Sanmartí R, García-Peiró A, Rodríguez-Cros JR, Muñoz-Gómez J, Cañete JD. p53 expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue and association with joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:183-7.
- Kruithof E, Baeten D, De Rycke LD, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7:R569-80.