

# Sulla storia delle terapie intra-articolari. Le tappe principali

## *On the main stages of the history of intra-articular therapy*

P. Marson<sup>1</sup>, G. Pasero<sup>2</sup>, L. Punzi<sup>3</sup>, G. Zanchin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova; <sup>2</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa;

<sup>3</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Padova; <sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

### SUMMARY

*In this review the main stages in the history of intra-articular therapy of the rheumatic diseases are summarized. The first approach to such a local treatment has been likely performed in 1792 by the French physician Jean Gay, who injected in a swelling knee the "eau du Goulard" (Goulard's water), namely a mixture based on lead compounds. In the XIX century iodine derivatives have been mainly applied as an intra-articular treatment. In the XX century, before the wide use of intra-articular corticosteroids, chiefly due to the Joseph Lee Hollander's experiences, a variety of drugs has been employed, including cytostatics and sclerosing substances. A further important stage has been synoviorthesis, by using specific radionuclides, that would actually represent an anti-synovial treatment. In the last years a spread use of intra-articular hyaluronic acid, particularly in osteoarthritis, has been recorded, with the aim to warrant articular viscosupplementation. Future of intra-articular treatment should be represented by the biological drugs, i.e., anti-TNF, but it is still untimely to define the exact role of such a local treatment of arthritis.*

Reumatismo, 2007; 59(3):262-268

L' introduzione di sostanze medicamentose all'interno della cavità articolare, per la cura locale di molte reumoartropatie, è pratica relativamente recente, che ebbe il suo inizio, come vedremo, circa due secoli fa.

È assai probabile che in tempi precedenti ci si limitasse ad evacuare l'articolazione tumefatta, con l'obiettivo di risolvere la discrasia umorale all'origine, secondo i principi della teoria ippocratica allora dominante, di qualsiasi malattia reumatica (gotta, artrite, reumatismo), senza aggiungere alcun principio terapeutico (1). Ciò si evince anche da quanto scritto da molti autori, a partire da Ippocrate (al capitolo 41 del trattato *Sulle Malattie Interne* si fa un chiaro riferimento alla puntura del ginocchio, in caso di versamento articolare) (2), passando

quindi attraverso Wilhelm Fabri [Guilhelmus Fabricius Hildanus] (1560-1634) (3), al quale viene attribuita, per la prima volta, l'evacuazione di un piastro, fino a Lorenz Heister (1683-1758), che nelle sue *Istituzioni Chirurgiche* (4), al capitolo *Dei Funghi e dell'Idrope degli Articolari*, così si esprimeva:

*"Se poi li funghi degli articoli sono da gran tempo invecchiati (...), necessario certamente, e quasi unico aiuto (...) trovasi il tagliare questo articolo tumido con certo appropriato ferro nella parte inferiore, e più comoda, con tale circospezione però, che non abbia ad esser offeso punto alcuno dei legamenti, o tendini."*

In quasi tutti i casi si tratterebbe, comunque, di manovre chirurgiche più che di vere e proprie punture articolari, che invece si renderanno pienamente applicabili solo nel XIX secolo con l'utilizzo sempre più diffuso di aghi cavi - peraltro già da tempo impiegati in procedure oftalmologiche (5) - e l'in-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

UO Immunotrasfusionale

Azienda Ospedale Università di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail: piero.marson@sanita.padova.it

troduzione di sistemi di prelievo, come la siringa – introdotta da Charles Gabriel Pravaz (1791-1853) (6) - o di aspirazione, come ad esempio gli apparecchi proposti da Paul-Georges Dieulafoy (1839-1911) (7) (Fig. 1), utilizzati principalmente per il drenaggio di versamenti pleurici od ascitici, ma occasionalmente applicati anche a quelli articolari. Di fatto, artrocentesi evacuative, attraverso l'impiego di spine di cactus o di ossa d'animali come strumenti per la puntura articolare, sono state descritte anche in un testo classico sulle tradizioni del Messico precoloniale, ovvero l'*Historia Universal de las cosas de Nueva España* di Bernardino di Sahagún (1499-1590) (8), e quindi in altri te-

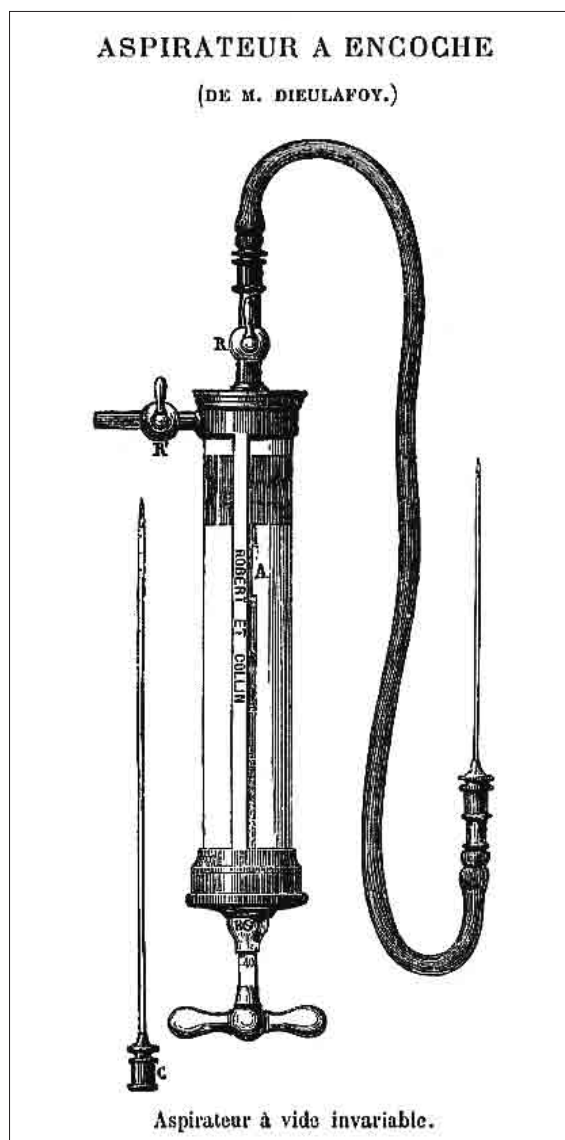


Figura 1 - Aspiratore per drenaggio di versamenti (Dieulafoy, 1873).

sti successivi alla conquista spagnola come il *Codex Badianus* ed il *Tractado breve de medicina* di Agustín Farfán (1532-1604) (9).

Secondo Rodnan et al. (10), il primo intervento di farmacoterapia intra-articolare sarebbe stato condotto dal francese Jean Gay, il quale nel 1792 iniettò con successo in due pazienti con versamento articolare del ginocchio resistente ad ogni trattamento fino ad allora applicato, la cosiddetta “acqua di Goulard”, ovvero un preparato a base di piombo introdotto a metà del XVIII secolo dal chirurgo di Montpellier Thomas Goulard (1720-1790), principalmente per la cura della sifilide (11). Riportiamo integralmente il resoconto del primo dei due casi, nella sintesi compiuta del chirurgo Alexis Boyer (1760-1833), al capitolo *Dell'idropisia delle articolazioni* del suo *Trattato delle Malattie Chirurgiche* (12):

*“Un nero in età di anni quarantotto a cinquanta, di temperamento secco e sanguigno, provava da qualche tempo un dolore al ginocchio sinistro. Egli lavorò fino al punto in cui il gonfiore di questa parte, e l'aumento del dolore l'obbligarono a portarsi allo spedale; questo accadde nel mese di marzo 1785. A primo intuito M. Gay, allora chirurgo in capo, riconobbe che la tensione occupava tutto il ginocchio, e specialmente la parte anteriore; il calore della parte era mediocre. Egli impiegò successivamente gli ammollenti, i risolventi, gli aromatici, un vescicante, e due purganti. Tutti questi mezzi essendo riusciti infruttiferi, M. Gay si determinò ad aprire il tumore; egli impiegò un tre quarti nella parte laterale esterna del ginocchio, dirigendolo trasversalmente e fin sotto la rotula. Avendo ritirato il perforante, uscì dalla cannula un fluido biancastro trasparente, e mescolato a piccoli grumi di un simil colore, che somigliavano moltissimo alla chiara di uovo mezza cotta.*

*Avanti di ritirare la cannula, M. Gay introdusse più volte uno specillo per dar esito ad una maggiore quantità dell'umore travasato, che egli valutò ascendere ad otto oncie, o otto oncie e mezzo.*

*La medicatura consistè in una doccia di legno di bambou rovesciata sulla piccola ferita, e nell'applicazione di un cataplasma fatto colla midolla di pane, e l'acqua di Goulard coll'aggiunta di un decimo di tafia. Il malato riposò nella notte seguente. Il gonfiamento ed il dolore erano diminuiti nel giorno appresso; ciò non*

*pertanto, quantunque l'intensità degli accidenti non fosse l'istessa, M. Gay credè che tutto l'umore non ne fosse uscito; in conseguenza egli aggrandì l'apertura fatta col tre quarti, e fece una compressione esatta dalla parte interna verso l'esterna. Questo metodo fece uscire parecchi grumi della grossezza di un pisello ordinario, che parvero formati dall'ispessimento della sinovia, si aggiunsero alla medicatura precedente delle iniezioni fatte con l'acqua di Goulard, ed un dodicesimo di tafia canforato. Tutto era in buono stato il sesto giorno dopo l'operazione non vi restava più che un poco d'ingorgo, trasudava dalla piaga un umore glutinoso che fu giudicato esser sinovia. Non vedendo più uscir grumi si tralasciarono le iniezioni. Il giorno 11 il trasudamento, e l'ingorgo erano quasi dissipati; la doccia fu soppressa e si applicò sul tumore, invece di cataplasma, la radica di manioc. Il 22 si fecero delle docce coll'acqua di mare, il 27 il malato era quasi guarito; esso fu purgato il 32, e il 36. La piaga era allora intieramente cicatrizzata; non vi restava più che la debolezza della parte, che sparve coi bagni, e colle fumigazioni aromatiche, e finalmente colle imbroggazioni fatte col tafia canforato.”*

Nella medicina dell'Ottocento, la terapia farmacologica locale venne impiegata in molte malattie articolari, come si può rilevare da alcune righe del *Traité des Maladies des Articulations* di Amédée Bonnet (1809-1858), chirurgo di Lione, il quale, al paragrafo *Ponction suivie d'injections irritantes*, così si esprimeva a proposito delle varie sostanze introdotte a scopo terapeutico nel cavo articolare per la cura dei versamenti sinoviali (13):

*“... ainsi, l'on peut injecter du vin aromatique, de l'eau-de vie camphrée, de la tincture d'iode étendue d'eau, ou bien une solution d'iode dans l'eau à la quelle on ajoute l'iodure de potassium en quantité double de l'iode. On peut laisser ces injections en place, ou bien les évacuer après les avoir laissées quelque temps dans le foyer de l'abcès.”*

Di uso comune, nella pratica terapeutica di quel periodo, era l'applicazione intra-articolare di preparati a base di iodio, stando alla revisione pubblicata da Alphonse Alexandre Boinet nel 1855 (14) (Fig. 2), in cui venivano riportati 24 casi clinici di versamento articolare trattato con farmacoterapia



**Figura 2** - Frontespizio di *Iodothérapie* di Alphonse Alexandre Boinet (Parigi, 1855).

locale, provenienti dall'esperienza di vari autori francesi, fra i quali Alfred Armand Velpeau (1795-1867), Joseph Roux (1788-1854), Auguste Bérard (1802-1846) e Joseph François Malgaigne (1806-1865).

Ci è stato possibile recuperare un testo scritto da un medico friulano, Fernando Franzolini, il quale, dopo essersi laureato a Padova nel 1863 con una dissertazione sulle gonartropatie (15), pubblicò nel 1875 il caso di un contadino di 49 anni sofferente di "gonartromeningite fungosa" ("sinovite iperplastica granulosa") nel quale furono praticate, nel giro di circa un mese, ben 11 iniezioni intra-articolari di acido fenico, con risultati brillanti soprattutto sotto il profilo soggettivo: era lo stesso paziente a sollecitare al Franzolini l'iterazione della terapia infiltrativa! (16).

Ancora, agli inizi del secolo scorso, il veneziano Piero Masotti riportava l'esperienza di terapia intra-articolare con una miscela di vaselina/olio di vaselina in un caso di "artrite secca" della spalla osservata in unna donna di circa 45 anni (17) (Fig. 3), anticipando così di oltre mezzo secolo il concetto



Figura 3 - Frontespizio della comunicazione *Su la Terapia delle Artriti secche* di Piero Masotti (Venezia, 1905).

di “viscosupplementazione”, che avrà molto successo, sia sotto il profilo fisiopatologico che clinico, fino ai giorni nostri (18):

*“L’iniezione di vaselina sterile in una articolazione colta da artrite secca dolorosa, è operazione del tutto innocua, che trova una ragione logica del suo essere nella lubrificazione meccanica delle superfici articolari, e permette di ottenere allo stato primiero a mezzo della riattivazione dei movimenti non più dolorosi.”*

È singolare un’affermazione contenuta nella comunicazione di Masotti, in cui si fa riferimento al già citato Dieulafoy, il quale dichiarava “*che i dolori articolari sono attenuati mediante l’iniezione di acqua sterilizzata e bollita, praticata in corrispondenza delle articolazioni ammalate*”, come dire, in pratica, una terapia efficace a costo (quasi) zero!

Nel corso del Novecento, l’impiego di preparati a base di iodio rimase una costante della terapia intra-articolare nelle artriti croniche, come si evince

da un testo pubblicato nel 1933 dallo spagnolo Gregorio Marañón (1888-1960) (19).

Nel 1938, essendo stato rilevato che spesso il liquido sinoviale ha un pH alcalino, si introdusse nella cavità articolare acido lattico e procaina (20), e nel 1943 si ripeté l’esperienza, utilizzando invece fosfato acido di potassio (21).

Con l’introduzione dei cortisonici, avvenuta alla fine degli anni Quaranta ad opera di Philip Showalter Hench (1886-1965) (22), ebbe inizio l’era moderna del trattamento intra-articolare, che si diffuse, pressochè ovunque in ambito ortopedico e reumatologico, con grandissima rapidità.

In ordine cronologico, ricordiamo, ad esempio, che Joseph Lee Hollander (1910-2000) (Fig. 4) ottenne risultati, peraltro modesti e transitori, iniettando nelle articolazioni di pazienti con artrite reumatoide il cortisone, preparato poco solubile, ma in seguito, facendo ricorso al più solubile idrocortisone, come acetato in sospensione microcristallina, ebbe maggior successo, con rapida regressione dell’inflammazione locale. All’idrocortisone si sono poi affiancate le sospensioni microcristalline di alcuni cortisonici semisintetici, come il prednisolone, il metil-prednisolone, il desametasone, il triamcinolone ed il triamcinolone esacetonide (23), che è lo steroide con l’effetto più prolungato e per questo ancor oggi maggiormente utilizzato per via intra-articolare.

Un capitolo particolare della terapia intra-articolare è quello che potremmo definire “anti-sinoviale”, ovvero il trattamento locale che ha come finalità la distruzione del panno sinoviale, e che quindi, nelle forme croniche e proliferative, ha un effetto molto più prolungato e spesso permanente. Si iniziò



Figura 4 - Joseph Lee Hollander (1910-2000).

con le infiltrazioni di acido osmico, sostanza fortemente ossidante che agisce, per così dire, “bruciando” il panno sinoviale attraverso una reazione infiammatoria/necrotica (24). A questo tipo di trattamento, utilizzato prevalentemente nei paesi scandinavi, si sono poi affiancate altre opzioni a base di radiosotopi (sinoviortesi):  $^{198}\text{Au}$  (25),  $^{90}\text{Yt}$  (26),  $^{169}\text{Er}$  (27),  $^{186}\text{Re}$  (28),  $^{32}\text{P}$  (29) e, più recentemente,  $^{153}\text{Sm}$  legato a particelle d'idrossiapatite (30). Allo stato attuale, queste tecniche trovano la maggiore indicazione nell'artropatia associata all'emofilia (31), condizione morbosa in cui, già nel 1952, venne applicata una particolare terapia locale, che consisteva nell'inoculazione all'interno dell'articolazione di ialuronidasi (32).

Parallelamente, sono stati occasionalmente utilizzati per via intra-articolare anche farmaci citostatici, come mostarde azotate (33), tiotepa (34), azatepa (35) e methotrexate (36), oppure sostanze sclerosanti, come il varicocid (37).

Altri tentativi di terapia intra-articolare sono stati compiuti con farmaci frequentemente impiegati in alcune malattie reumatiche, come ad esempio i sali d'oro (38) o l'aspirina (39), ma si è trattato solo di esperienze del tutto occasionali. Così come effimera è stata l'applicazione intra-articolare dell'ortogoteina, una superossido-dismutasi di origine bovina con attività anti-infiammatoria che nel 1981 fu proposta in Inghilterra per il trattamento della gonartrosi (40) e in Germania per quello dell'artrite reumatoide (41).

Maggiore interesse, invece, ha suscitato nell'artrite reumatoide, la somministrazione intra-articolare della rifamicina, un antibiotico che però in questo caso avrebbe avuto lo scopo di frenare la proliferazione sinoviale. Questa terapia, proposta nel 1980 da Innocenzo Caruso (42), ebbe inizialmente, malgrado l'improbabile propaganda con cui si cercò di diffonderla ed i contrasti con la reumatologia “ufficiale”, una certa eco in Italia (43) ed anche altrove (44), ma poi venne di fatto abbandonata, ove si eccettuino alcuni casi di sinovite associata ad emofilia, sui quali sono state pubblicate pochi anni fa esperienze che hanno dimostrato risultati più che soddisfacenti (45, 46).

Una tappa fondamentale nella storia delle terapie intra-articolari è stata, invece, quella relativa all'introduzione dell'acido ialuronico, ovvero il principale costituente del liquido sinoviale e responsabile della sua viscosità, identificato nel 1934 da Karl Meyer (Fig. 5) e John W. Palmer della Columbia University di New York (47). Esso è stato sperimentato verso la fine degli anni Sessanta nei cavalli



Figura 5 - Karl Meyer (1899-1990).

da corsa con artropatie post-traumatiche (48) e quindi introdotto in patologia umana da un gruppo di ricercatori, fra i quali spicca il nome di Endre A. Balasz (49, 50).

A distanza di oltre vent'anni, possiamo affermare che l'acido ialuronico mantiene un ruolo importante nella terapia locale delle reumoartropatie, soprattutto di quelle degenerative (51): lo scopo principale del trattamento, infatti, è quello di aumentare la viscosità del liquido sinoviale, diminuita nell'osteartrosi proprio per la riduzione del suo contenuto in ialuronati.

L'ultima frontiera della terapia intra-articolare riteniamo sia oggi rappresentata dall'utilizzo dei farmaci biologici. Negli anni più recenti, infatti, questa via di somministrazione è stata proposta per alcuni agenti anti-TNF – infliximab ed etanercept – come terapia della sinovite in corso di vari reumatismi infiammatori, come artrite reumatoide (52), spondiloartriti sieronegative (53), sarcoidosi (54), sinovite villonodulare (55). È ancora prematuro, tuttavia, affermare l'esatto ruolo di questa particolare ed innovativa opzione terapeutica nella cura locale delle reumoartropatie infiammatorie (56).

**RIASSUNTO**

In questa rassegna vengono descritte le tappe principali che hanno segnato la storia delle terapie intra-articolari nelle malattie reumatiche.

Il primo approccio a questo tipo di terapia locale è stato, con ogni probabilità, quello effettuato nel 1792 dal francese Jean Gay, il quale introdusse in un ginocchio tumefatto dell' "acqua di Goulard", ovvero un preparato a base di piombo. Nell'Ottocento furono soprattutto i derivati dello iodio ad essere applicati nella terapia intra-articolare.

Nel XX secolo, prima dell'introduzione dei corticosteroidi, promossa soprattutto grazie alle sperimentazioni di Joseph Lee Hollander, vennero provati moltissimi farmaci per via intra-articolare, come ad esempio citostatici e sostanze sclerosanti.

Un capitolo importante è poi quello della sinoviortesi, mediante l'impiego di radioisotopi, che rappresenterebbe sostanzialmente una terapia antisinoviale.

Gli ultimi anni hanno visto il diffondersi dell'impiego dell'acido ialuronico, il cui inoculo intra-articolare, soprattutto nelle reumartropatie degenerative, costituisce il presupposto della viscosupplementazione.

L'ultima frontiera delle terapie intra-articolari è rappresentata dai farmaci biologici, ma è ancora prematuro dichiararne l'esatto ruolo nella cura locale delle reumartropatie infiammatorie.

**Parole chiave** - Terapia intra-articolare, corticosteroidi, sinoviortesi, acido ialuronico, malattie reumatiche, storia della reumatologia.

**Key words** - *Intra-articular therapy, corticosteroids, synoviorthesis, hyaluronic acid, rheumatic diseases, history of rheumatology.*

**BIBLIOGRAFIA**

- Marson P. Il liquido sinoviale attraverso i secoli. *Reumatismo* 2003; 55: 270-83.
- Hansen SE. Arthrocentesis in the past. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1569.
- Jones EWP. The life and work of Guilihelmus Fabricius Hildanus. *Med Hist* 1960; 4: 112-34/196-209.
- Heister L. Istituzioni chirurgiche. Venezia, presso Pietro qu. Gio. Gatti, 1793.
- Wyplosz J. Qui a inventé l'aiguille creuse? *Rév Prat* 2003; 53: 1154-7.
- Olukoga AO, Bolodeoku J, Donaldson D. Laboratory instrumentation in clinical biochemistry: an historical perspective. *J R Soc Med* 1997; 90: 570-7.
- Dieulafoy PG. *Traité de l'aspiration des liquides morbides, méthode médico-chirurgicale de diagnostic et de traitement.* Paris, G. Masson, 1873.
- Alarcón-Segovia D. Descriptions of therapeutic arthrocentesis and of synovial fluid in a Nahuatl text from prehispanic Mexico. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 291-3.
- Aceves-Avila FJ, Delgadillo-Ruano MA, Ramos-Remus C, Gómez-Vargas, Gutiérrez-Ureña S. The first descriptions of therapeutic arthrocentesis: a historical note. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 180-3.
- Rodnan GP, Benedek TG, Panetta WC. The early history of synovia (joint fluid). *Ann Intern Med* 1966; 65: 821-42.
- Goulard T. *Traité sur les effets des preparations de plomb, et principalement de l'extrait de Saturne.* Pezenas, Impr. Joseph Fuzier, 1760.
- Boyer A. *Trattato delle malattie chirurgiche e delle operazioni convenienti.* Firenze, Tip. Sansone Coen, 1833.
- Bonnet A. *Traité des maladies des articulations.* Lyon, Charles Levy Jeune (Baillière, Paris), 1845.
- Boinet AA. Iodotherapie, ou De l'emploi medico-chirurgical de l'iode et de ses composés et particulièrement des injections iodées. Paros, V. Masson, 1855.
- Franzolini F. Relazione delle gonartropatie osservate nella Clinica Chirurgica di Padova durante il biennio clinico 1860-61, 61-62. Padova, Prem. Stab. di P. Prosperini, 1863.
- Franzolini F. Contributo alla storia delle applicazioni dell'acido fenico in terapia chirurgica. Estratto dal Vol. XXII, Ser. III del Giornale Veneto di Scienze Mediche, Venezia, Tip. Grimaldo e C., 1875.
- Masotti P. Su la terapia delle artriti secche. Venezia, Tip. Orfanotrofio di A. Pellizzato, 1905.
- Balasz EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004; 12: 278-89.
- Marañón G. *Once lecciones sobre el reumatismo.* Madrid, Espasa-Calpe, 1933.
- Waugh WG. Treatment of certain joint lesions by injection of lactic acid. *Lancet* 1938; i: 487.
- Crowe HW. Treatment of arthritis by potassium acid phosphate. *Lancet* 1944; i: 563.
- Glyn J. The discovery and early use of cortisone. *J R Soc Med* 1998; 91: 513-7.
- McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 157-73.
- von Reis G, Swensson A. Intraarticular injection of acid osmic in painful joint effusions. *Acta Med Scand Suppl* 1951; 259: 27-32.
- Ansell BM, Crook A, Mallard JR, Bywaters EGL. Evaluation of intra-articular colloidal gold (<sup>198</sup>Au) in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 435-9.
- Delbarre F, Cayla J, Menkes CJ, Aignan M, Roucayrol JC, Ingrand J. La synoviorthèse par les radioisotopes. *Presse Méd* 1968; 76: 1045-50.

27. Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, Delbarre F. Double-blind study of erbium-169 injection in rheumatoid digital joints. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 254-6.
28. Delbarre F, Menkes CJ, Aignan M, Roucayrol JC, Ingrand J, Sanchez A. Une nouvelle préparation radio-active pour la synoviorthèse: le Rhenium-186 colloidal. Avantages par rapport au colloide d'or-198. *Nouv Presse Méd* 1973; ii: 1372.
29. Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol* 1969; 41: 193-205.
30. O'Duffy EK, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCW, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 554-8.
31. Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2) 3-5.
32. MacAusland WR Jr, Gartland JJ. The treatment of acute hemophilic hemarthrosis. A report on the use of hyaluronidase. *N Engl J Med* 1952; 47: 755-8.
33. Scherbel AL, Schuchter SL, Weyman SJ. Intra-articular administration of nitrogen mustard alone and in combination with corticosteroid in rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1957; 24: 78-89.
34. Flatt AF. Intra-articular Thio-tepa in rheumatoid arthritis of the hands. *Rheumatism* 1962; 18: 70-3.
35. Langkilde M, Rossel I. Intra-articular use of cytostatica (Thio-tepa, Azatepa and osmium acid). *Acta Rheum Scand* 1967; 13: 92-100.
36. Hall GH, Head AC. Intra-articular methotrexate. *Lancet* 1975; ii: 409.
37. Niculescu D, Tomescu E, Ionescu C, Cotutiu C, Hrisanidi S, Negoscu M, et al. Ultrastructural changes in cartilage after intra-articular administration of osmium tetroxide and the sodium salts of fish oil fatty acids (Ventricid). *Scand J Rheumatol* 1976; 5: 133-40.
38. Lewis DC, Ziff M. Intra-articular administration of gold salts. *Arthritis Rheum* 1966; 9: 682-92.
39. Rylance HJ, Chalmers TM, Elton RA. Clinical trials of intra-articular aspirin in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1980; ii: 1099-102.
40. Huskisson EC, Scott J. Orgotein in osteoarthritis of the knee joint. *Eur J Rheumatol* 1981; 4: 212-8.
41. Goebel KM, Storck U, Neurath F. Intrasynovial orgotein therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1981; i: 1015-7.
42. Caruso I, Montrone F, Fumagalli M, Vernazza M, Santandrea S. Rheumatoid knee synovitis successfully treated with intra-articular rifamycin SV. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 518-9.
43. Caruso I. Twenty years of experience with intra-articular rifamycin for chronic arthritides. *J Int Med Res* 1997; 25: 307-17.
44. Blyth T, Striling A, Coote J, Land D, Hunter JA. Injection of the rheumatoid knee: does intra-articular methotrexate or rifampicin add to the benefits of triamcinolone hexacetonide? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 770-2.
45. Fernandez-Palazzi F, Rivas S, Viso R, De Bosch NB, De Saez AR, Boadas A. Synovectomy with rifampicin in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia* 2000; 6: 562-5.
46. Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG, et al. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003; 9: 60-3.
47. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934; 107: 629-34.
48. Rydell NW, Butler J, Balasz EA. Hyaluronic acid in synovial fluid: VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet Scand* 1970; 11: 139-55.
49. Rydell NW, Balasz EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res* 1971; 80: 25-32.
50. Peyron JG, Balasz EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritis joints. *Pathol Biol (Paris)* 1974; 22: 731-6.
51. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs* 1994; 47: 536-66.
52. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 102-3.
53. Chatzigiannis I, Kakavouli G, Sakellariou G, Vezyridis C, Voudouris K. Intra-articular injection of infliximab in resistant inflamed joints of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl): 418 (abstract).
54. Hobbs K. Chronic sarcoid arthritis treated with intra-articular etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 987-8.
55. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Sovran F, Scagliori E, Pagnin E, et al. Trattamento intra-articolare con l'antagonista del TNF $\alpha$  etanercept nella sinovite villo-nodulare pigmentosa diffusa del ginocchio. *Reumatismo* 2006; 58: 268-74.
56. Fisher BAC, Keat A. Should we be using intraarticular tumor necrosis factor blockade in inflammatory monoarthritis? *J Rheumatol* 2006; 33: 1934-5.