

Ultrasonografía en artritis reumatoidea

Tomas Cazenave¹, Natalia Zamora¹, Marcos G. Rosemffet¹

¹Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Sección Reumatología, Buenos Aires.

En nombre del Grupo de Estudio de Ultrasonido de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR Ultrasonido-ECOSAR).

Coordinación científica: Javier Rosa², Santiago Ruta²

²Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción

La ultrasonografía (US) es ampliamente utilizada en la evaluación y el seguimiento de las enfermedades reumáticas, siendo una herramienta válida, reproducible y capaz de demostrar sensibilidad al cambio¹⁻⁵.

La evaluación de los pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) combina la escala de grises (EG) con la técnica Doppler de poder (DP). Las imágenes en EG sirven para describir las estructuras anatómicas, y la técnica DP permite visualizar el flujo sanguíneo de pequeños vasos y detectar el aumento anormal de la vascularización debido al compromiso inflamatorio. Su indicación en la práctica habitual incluye la evaluación de estructuras intra y periarticulares, permitiendo visualizar con gran resolución los tejidos blandos y los cambios de la cortical ósea en todas las etapas de la enfermedad^{6,7}. La US es particularmente útil para describir los procesos inflamatorios de la AR (sinovitis, tenosinovitis y bursitis) y los cambios estructurales (erosiones óseas, daño del cartílago y lesiones tendinosas)^{6,8}. Por otro lado, la US ha demostrado propiedades diagnósticas similares a la resonancia magnética (RM) en la detección de sinovitis y tenosinovitis⁹, y permite visualizar erosiones óseas en etapas más precoces que la radiología convencional^{9,10}.

Lesiones inflamatorias por US en pacientes con AR

En el año 2005, el grupo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) publicó la definición preliminar de las lesiones US más comúnmente observadas en los pacientes con AR, las cuales se describen a continuación^{11,12}.

1- El término **sinovitis** se utiliza para indicar la presencia de **hipertrofia sinovial** en el tejido inflamado. La hipertrofia sinovial se define como: tejido anormal intraarticular hipoecoico (respecto a la grasa subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) no desplazable y poco compresible, que puede presentar señal DP. Se diferencia del **exudado o derrame articular** ya que este último es anecogénico, desplazable, compresible y no presenta señal DP. En la Figura 1 se muestran ejemplos de sinovitis en EG y

con técnica DP.

-Graduación de la sinovitis:

El Grupo OMERACT, basado en las definiciones de consenso y un protocolo de adquisición de imágenes estandarizada, sugirió la aplicación de un sistema de puntuación, combinando EG y DP. Se utiliza un sistema semicuantitativo para medir la inflamación sinovial. El mismo contempla un rango de 0 a 3 de acuerdo a la gravedad de la alteración, siendo 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, y 3 = marcado. Esta puntuación se calcula por lo general para cada variable analizada (líquido sinovial, hipertrofia sinovial, señal DP)¹³. La escala semicuantitativa de la señal DP se mide en cuatro grados de intensidad creciente: Grado 0: ausencia de señal; Grado 1: señal solitaria; Grado 2: señal confluyente que ocupa menos del 50% del área de proliferación sinovial; Grado 3: señal que ocupa más del 50% del área de proliferación sinovial. También se ha propuesto una medición alternativa considerando la hipertrofia y el derrame sinovial de manera unifica-

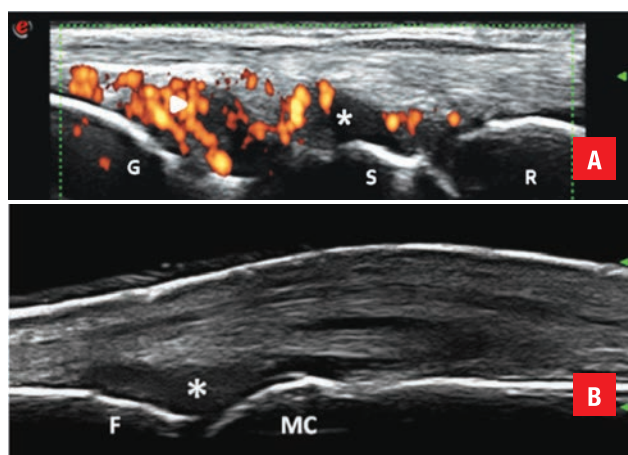


Figura 1. Sinovitis.

A. Corte longitudinal dorsal del carpo. Asterisco: proliferación sinovial; Flecha: señal DP en sinovial, R: radio, S: semilunar, G: grande.

B. Corte longitudinal dorsal de articulación metacarpofalángica. Asterisco: proliferación sinovial, MC: metacarpo, F: falange.

Correspondencia

E-mail: tomascazenave@hotmail.com

da de acuerdo a la distensión de la cápsula articular¹⁴.

2- Según OMERACT, la **tenosinovitis** se define como un tejido engrosado hipoeico o anecoico, con o sin fluido, dentro de la vaina del tendón, confirmado en 2 planos perpendiculares, y que puede exhibir señal DP (ver Figura 2). Para la evaluación de la tenosinovitis se cuenta también con un sistema de puntuación semicuantitativo de EG y DP, que va desde 0 a 3 (0 = normal, 1 = leve, 2 = moderado, y 3 = marcado)¹³.

3- La **bursitis** se visualiza como un área hipo-anecoica, bien circunscripta, que es comprensible a la presión del transductor pudiendo o no presentar señal DP¹³.

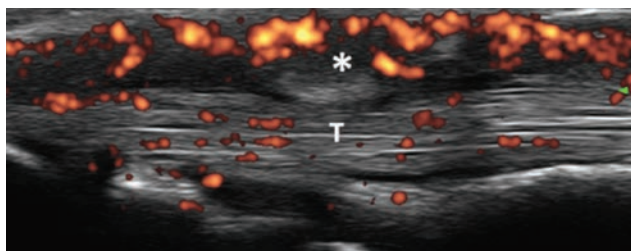


Figura 2. Tenosinovitis.

Corte longitudinal del tendón extensor común de los dedos a nivel del carpo. Asterisco: proliferación tenosinovial con señal DP, T: tendón extensor común de los dedos.

Lesiones US estructurales en pacientes con AR

1- Según OMERACT, la **erosión ósea** se define como una solución de continuidad de la cortical del hueso que es visible en 2 planos perpendiculares (ver Figura 3). La erosión es definitiva si la lesión es observada tanto en el plano longitudinal como transversal, y es “posible” si solo es observada en un solo plano². También las erosiones pueden medirse clasificándolas en erosiones pequeñas (menores de 2 mm), medianas (entre 2 y 4 mm) y grandes (mayores a 4 mm)².



Figura 4. Cartílago hialino.

Corte longitudinal de articulación metacarpofalángica.

A) Cartílago hialino de aspecto normal (flecha blanca). B) Cartílago hialino dañado en paciente con AR (flecha hueca). Nótese la disminución del grosor y la pérdida del margen condrosinovial. MC: metacarpiano.

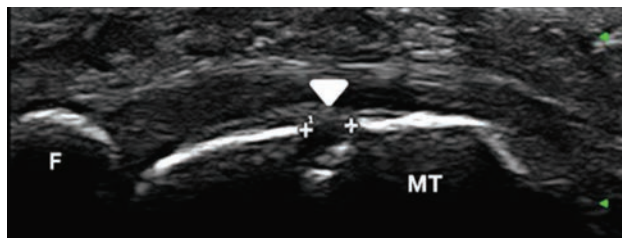


Figura 3. Erosión ósea.

Articulación metatarsofalángica en vista longitudinal plantar. Flecha: erosión cortical, MT: metatarsiano, F: falange.

2- En la evaluación radiológica, el **daño del cartílago** solo puede ser demostrado indirectamente a través del pinzamiento articular. En cambio, la US puede proporcionar imágenes detalladas del cartílago hialino identificando pequeñas anomalías¹⁵. La lesión del cartílago hialino se define como la pérdida de su típico patrón anecogénico, la disminución del grosor y las alteraciones del margen condrosinovial (ver Figura 4). Ha sido demostrado que la evaluación por US permite una medición fiable y válida del cartílago a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas con una gran sensibilidad, comparada con la radiología¹⁶.

3- **Ruptura tendinosa:** El compromiso tendinoso es frecuente en la AR. Los episodios recurrentes de tenosinovitis pueden conducir a cambios estructurales en tendones, provocando adhesión y ruptura¹⁷. La US ha demostrado ser útil para evaluar las rupturas tendinosas^{18,19}. Las **rupturas tendinosas** se definen por la discontinuidad de las fibras del tendón (pérdida del patrón fibrilar), pudiendo ser parciales o totales.

Cortes ultrasonográficos en el paciente con AR

Las articulaciones del carpo, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y metatarsofalángicas

(MTF) se encuentran frecuentemente comprometidas en los pacientes con AR. Estas articulaciones están incluidas en los distintos índices US de medición de actividad inflamatoria. Se describen a continuación los cortes US más utilizados en estas articulaciones²⁰.

-Articulación del carpo

El corte más utilizado para evaluar la articulación del carpo es el corte longitudinal dorsal. Para realizar este examen se toma como referencia una línea imaginaria en la muñeca que pasa por el eje largo del tercer dedo de la mano. Si bien en su conjunto se la considera como una sola articulación, existen dos recessos sinoviales: el radiocarpiano y el intercarpiano^{7,20}. La US a este nivel también permite diferenciar una patología sinovial de una tenosinovial. El corte transversal dorsal del carpo resulta útil para evaluar la presencia de compromiso tenosinovial en las seis correderas extensoras.

-Articulaciones metacarpofalángicas

La US en las articulaciones MCF resulta útil para evaluar la presencia de sinovitis, erosiones, daño del cartílago articular y lesiones periarticulares. La evaluación suele incluir los cortes palmar y dorsal, siendo este último el más utilizado. Todas las lesiones encontradas deben corroborarse en los 2 planos (longitudinal y transversal). También puede sumarse a la evaluación del paciente el corte lateral de la segunda y quinta MCF con el fin de detectar erosiones^{7,20}.

-Articulaciones interfalángicas proximales

Las articulaciones IFP están frecuentemente comprometidas en los pacientes con AR. Los cortes US más utilizados para evaluar la presencia de sinovitis son el longitudinal dorsal y palmar. En la vista palmar, el corte longitudinal también resulta de utilidad para detectar patología tendinosa flexora.

-Articulaciones metatarsofalángicas

Además del estudio de las manos y el carpo, el examen suele incluir las articulaciones metatarsofalángicas (MTF), sitio de asiento frecuente de sinovitis y erosiones en pacientes con AR. Los cortes más utilizados para evaluar las articulaciones MTF son el longitudinal dorsal y el plantar. Merece una especial atención la quinta articulación MTF, sitio muy frecuente de erosiones en AR. A este nivel agregamos el corte lateral para observar detalladamente la cortical ósea^{7,20}.

Ultrasonografía en la detección de sinovitis subclínica

Se ha demostrado que la US es más sensible que el examen clínico para detectar inflamación articular²¹⁻²⁵. La sinovitis US de la AR se caracteriza por la presencia de proliferación sinovial acompañada de fenómenos de neoangiogénesis, demostrados por el DP. Se ha estable-

cido una relación directa entre la presencia de sinovitis persistente y daño estructural²⁶.

El objetivo actual del tratamiento de la AR es alcanzar la remisión o la baja actividad inflamatoria de la enfermedad²⁷. La remisión clínica puede definirse de diversas formas. El concepto clásico incluye la ausencia de signos inflamatorios clínicos y de laboratorio asociada a la no progresión del daño articular. Puede definirse utilizando diferentes índices y criterios validados, como los del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), el DAS (*Disease Activity Score*) y el SDAI (*Simple Disease Activity Index*)²⁸⁻³¹. Sin embargo, estas definiciones presentan limitaciones ya que pueden incluir pacientes que persisten con inflamación residual. La presencia de inflamación sinovial, ya sea detectada por estudios de imagen o de histopatología, en pacientes sin sinovitis evidente al examen físico, define el concepto de sinovitis subclínica. Existen estudios que sugieren que la falta de sensibilidad de la evaluación clínica para definir el estado de remisión podría explicar la progresión del daño radiológico que se observa en estos pacientes³². Brown y cols. han colaborado en la introducción del concepto de sinovitis subclínica, luego de evaluar mediante RM y US a pacientes con AR en remisión, demostrando una alta prevalencia de edema óseo y señal DP, respectivamente³³. En un estudio posterior, los mismos autores demostraron una asociación entre la sinovitis subclínica y el desarrollo de daño radiológico, señalando la utilidad de la US y RM para predecir el daño articular³⁴.

Sistemas de puntaje ultrasonográficos y medición de la actividad inflamatoria

Dada la sensibilidad que tiene la US para cuantificar la sinovitis y el grado de vascularización sinovial, se han desarrollado diferentes sistemas de puntaje con el fin de evaluar la actividad inflamatoria global de la enfermedad³⁵⁻³⁹. Estos sistemas de puntaje han demostrado buena correlación con parámetros clínicos y de laboratorio. Sus diseños se basan en el examen articular US y la suma numérica de los hallazgos inflamatorios, utilizando la medición semicuantitativa de la sinovitis en EG y señal DP.

En la práctica diaria puede ser dificultoso evaluar un gran número de articulaciones. Por este motivo se han propuesto diferentes sistemas de puntaje reducidos a pocas articulaciones, los cuales han demostrado excelente reproducibilidad, confiabilidad y sensibilidad al cambio³⁶⁻³⁸. Distintos autores coinciden en incluir las articulaciones que se comprometen con mayor frecuencia, como son los carpos y la segunda y tercera articulación MCF (ver Tabla 1).

Recientemente el grupo OMERACT ha propuesto un nuevo sistema de puntaje denominado GLOSS (*Global Sinovitis Score*) que integra la medición de los dos componentes de la sinovitis (sinovitis en EG y señal DP) en

Año	Autor	Pacientes incluidos	Seguimiento	Número de articulaciones	Articulaciones evaluadas	Tiempo de evaluación	Sensibilidad al cambio
2008	Naredo ³⁶	160	6 meses	12	Carpos, MCF 2da y 3ra, rodillas, tobillos y codos	12,5–35 minutos	RME=0,925
2009	Backhaus ³⁷	120	6 meses	7 (unilateral)	Carpó, MCF 2da y 3ra, IFP 2da y 3ra, MTF 2da y 5ta	10-20 minutos	RME= 0,842
2009	Dougados ⁴⁴	76	4 meses	38	28 articulaciones + MTF	23±8 minutos	RME=0,82

RME: respuesta media estandarizada.

Tabla 1. *Sistemas de puntaje US.*

un único valor numérico. El GLOSS fue evaluado en un estudio abierto multicéntrico de pacientes que iniciaron tratamiento biológico, demostrando un buen desempeño en el monitoreo de la enfermedad⁴⁰.

Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un sistema de puntaje propio denominado REUMA (Rápida Evaluación Ultrasonográfica de Monitoreo Articular) que incluye, de manera bilateral, los carpos, segunda MCF y quinta MTF. En un estudio piloto de 124 pacientes con AR, demostró ser factible y reproducible, observándose una buena correlación con la actividad de la enfermedad. En un estudio posterior de diseño longitudinal a 12 meses, el sistema de puntaje REUMA demostró buena correlación con un recuento US extendido de 28 articulaciones y buena sensibilidad al cambio⁴¹⁻⁴³.

La ultrasonografía en el monitoreo terapéutico

Otra aplicación de la US consiste en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y del daño estructural. Dado que en los pacientes con AR es esencial monitorear la respuesta al tratamiento, la US puede ser de gran utilidad para el reumatólogo. El monitoreo US de la AR se realiza midiendo la actividad inflamatoria por EG y técnica DP. Esto ha sido puesto a prueba en varios estudios de seguimiento prospectivo, la mayoría de ellos utilizando sistemas de puntaje US para medir el grado de inflamación. Esta capacidad de la US para el monitoreo evolutivo ha sido estudiada en pacientes con AR temprana y establecida, demostrando que los signos inflamatorios US se modifican con la terapéutica³⁵⁻⁵¹. En dos interesantes publicaciones que evaluaron el seguimiento de pacientes con AR se observó un buen desempeño de los distintos sistemas de puntaje US en relación a los filtros propuestos por OMERACT, con buena reproducibilidad, validez de constructo y sensibilidad al cambio^{30,35}.

Utilidad pronóstica de la US en la AR

La US no sólo tiene un rol para el diagnóstico de AR, sino que también aporta datos sobre el pronóstico de la enfermedad. La evidencia acumulada en los últimos años

sugiere que los datos US obtenidos de pacientes con AR serían al menos tan útiles como otras variables provenientes del examen físico y el laboratorio para establecer el pronóstico evolutivo. Muchos estudios han demostrado una buena capacidad de la US para predecir el diagnóstico, la respuesta al tratamiento, el curso evolutivo y la progresión del daño estructural.

Predicción diagnóstica

La evaluación US de pacientes con artritis temprana permite reclasificar la enfermedad, además de predecir la persistencia de la artritis y el diagnóstico evolutivo final⁵²⁻⁵⁴. En un estudio prospectivo, conducido por Freestone y cols., que incluyó pacientes con artritis temprana, la presencia de señal DP en la visita basal tuvo el mismo valor predictivo para el diagnóstico de AR a los 12 meses de seguimiento, comparable a la serología positiva para Factor Reumatoideo y anticuerpos anti-CCP (péptidos cíclicos citrulinados). En los pacientes seronegativos, la presencia de inflamación en la US aumentó hasta en un 90% la probabilidad de persistir con artritis⁵². Filer y cols. publicaron resultados similares en el seguimiento a un año de pacientes con artritis temprana. Ellos demostraron un mejor desempeño del Score puntaje o sistema de puntaje de Leiden para predecir AR luego de sumarle los datos del proceso inflamatorio provenientes de la US⁵³. En otro interesante estudio que evaluó los criterios de clasificación ACR-EULAR 2010 para el diagnóstico de AR, el uso combinado con los hallazgos US permitió predecir el requerimiento de uso de metotrexato a los 12 meses de evolución de la enfermedad⁵⁴.

Predicción de la respuesta terapéutica

La capacidad de la US para predecir la respuesta terapéutica también ha sido estudiada⁵⁵⁻⁵⁷. En un estudio de Ellegaard y cols., la magnitud de la señal DP basal fue el mejor predictor de una buena respuesta con anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral) luego de 12 meses de tratamiento⁵⁷. De la misma forma, la evaluación US fue capaz de predecir precozmente la respuesta terapéutica obtenida

luego de 6 meses de tratamiento con Tocilizumab⁵⁵. Reiche y cols. reportan que el seguimiento US en pacientes que reciben un ciclo de Rituximab podría ayudar a detectar aquellos que requerirán retratamiento⁵⁶.

Predicción de la reactivación de la enfermedad

Otra utilidad de la US aplicada a pacientes con AR proviene de estudios longitudinales enfocados en la predicción de reactivación de la enfermedad^{56,58-62}. De acuerdo a estos hallazgos, la US es capaz de identificar a los pacientes en remisión que desarrollarán un empeoramiento clínico. En un estudio de Saleem y cols., la actividad medida por DP fue el mejor predictor de reactivación de la enfermedad, comparado con variables clínicas y de laboratorio⁵⁹. Esta capacidad de la US podría aportar datos relevantes en pacientes que se encuentran en remisión y que son candidatos a disminuir la dosis de la terapia biológica. En un estudio original llevado a cabo por Iwamoto y cols., que incluyó a pacientes en remisión clínica discontinuando terapia biológica, se observó que la tasa de reactivación de la enfermedad se asoció significativamente con sistemas de puntaje US basales altos, sin encontrarse asociación con los valores de DAS28⁶¹.

Predicción del daño estructural

Teniendo en cuenta que uno de los principales fines prácticos de la evaluación de la sinovitis es estimar el riesgo de futuro daño estructural, la capacidad de la US para medir la inflamación sinovial y predecir el daño articular merece una especial atención. Varios estudios longitudinales han demostrado un vínculo entre la presencia de sinovitis detectada por US y el posterior deterioro estructural^{34,35,62-76}.

Un estudio longitudinal de pacientes con AR temprana, publicado por Naredo y cols., demostró que los índices US mostraron una buena correlación con la progresión del daño radiológico luego de 12 meses de seguimiento ($R=0,66$), superior a la observada con parámetros clínicos y de laboratorio⁶⁵. En un estudio de la cohorte ESPOIR (*Evaluation et Suivi de POLyarthrites Indifférenciées Récentes*) con seguimiento a dos años, los sistemas de puntaje US y la presencia de erosiones en la US basal tuvieron valor para predecir un incremento del score modificado de Sharp/van der Heijde y para identificar pacientes con progresión radiológica rápida⁶⁴. El valor de la US para predecir daño radiológico en la AR podría ser equiparable al de la RM. La presencia basal de inflamación en la US y de edema de médula ósea en la RM fueron predictores independientes de progresión radiológica luego de un año de seguimiento (Odds Ratio: 2,1 y Odds Ratio: 1,28, respectivamente)⁷⁵.

Cabe señalar que la posibilidad de poder identificar a los pacientes que desarrollaran daño estructural resul-

ta aún más atractiva en los pacientes con baja actividad o en remisión clínica. Los estudios US llevados a cabo en pacientes con baja actividad de la enfermedad demuestran una clara asociación entre la presencia de sinovitis leve persistente y el daño radiológico, incluso en pacientes que reciben tratamiento biológico^{62,70,74}. Con respecto a la predicción de daño estructural en pacientes con AR en remisión, existen dos estudios publicados por Brown y cols. que analizan este aspecto^{33,34}. El primero de ellos evidencia la alta prevalencia de sinovitis detectada por US en pacientes con AR considerados en remisión clínica (73% y 43% presentaron hipertrofia sinovial y señal DP, respectivamente)³³. El segundo, de diseño longitudinal, estudió la asociación de la sinovitis US con la progresión del daño estructural. Luego de 12 meses de seguimiento, se observó una asociación significativa entre los sistemas de puntaje US de sinovitis basales y el desarrollo de daño radiológico ($p < 0,001$), además de un considerable aumento del riesgo de presentar daño en las articulaciones MCF con señal DP positiva basal (Odds Ratio: 12,21; $p < 0,001$)³⁴.

Ultrasonografía y estrategias de tratamiento

Considerando que la alta prevalencia de inflamación subclínica detectada por US y RM podría explicar el deterioro estructural en los pacientes con AR en remisión, algunos autores han propuesto integrar las imágenes a la estrategia Treat to Target^{77,78}. Un objetivo interesante sería lograr una supresión aún más profunda de la actividad inflamatoria, más allá de los criterios clínicos de remisión habituales, y alcanzar la remisión definida por imágenes. Es en este contexto que se conforma una red educativa y de investigación, llamada TUI (*Targeted Ultrasound Initiative*) con el fin de realizar un estudio multicéntrico en ocho países, que podría determinar el valor añadido de la ecografía en el manejo terapéutico de la AR⁷⁷.

Puntos clave

- La US se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en la evaluación de las enfermedades reumáticas.
- La aplicación de la US en pacientes con AR incluye la evaluación de estructuras articulares y periarticulares a través de la EG y la técnica DP.
- Se han validado diferentes sistemas de puntaje US para la evaluación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR.
- Existe evidencia que demuestra la importancia de la US en el monitoreo de la actividad de la enfermedad y del daño estructural.
- La US es capaz de aportar datos pronósticos, permitiendo predecir el diagnóstico evolutivo en pacientes con artritis temprana.

- El valor de la US para predecir la progresión del daño anatómico ha sido establecido en varios estudios, demostrando una asociación entre la presencia de sinovitis (EG y DP) y el incremento del daño radiológico.
- La US detecta sensiblemente la presencia de sinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión clínica. Por esta capacidad se ha propuesto incluir su uso en estrategias Treat to Target.

Bibliografía

1. Toprak H, Kılıç E, Serter A, Kocakoç E, Özgöçmen S. Doppler US in rheumatic diseases with special emphasis on rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(1):72-77.
2. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2762-2770.
3. Ribbens C, André B, Marcelis S, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology*. 2003;229(2):562-569.
4. Rizzo C. Ultrasound in Rheumatoid Arthritis. *Med Ultrason*. 2013;15(3):199-208.
5. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32(2):66-73.
6. Wakefield RJ, Balint P V, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal Ultrasound Including Definitions for Ultrasonographic Pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-2487.
7. Kang T, Horton L, Emery P, Wakefield RJ. Value of ultrasound in rheumatologic diseases. *J Korean Med Sci*. 2013;28(4):497-507.
8. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-814.
9. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1158-1164.
10. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2018-2023.
11. Wakefield RJ, D'Agostino M-A, Iagnocco A, et al. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol*. 2007;34(4):848-851.
12. D'Agostino M-A, Conaghan PG, Naredo E, et al. The OMERACT ultrasound task force -- Advances and priorities. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1829-1832.
13. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1246-1260.
14. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):733-743.
15. Disler DG, Raymond E, May DA, Wayne JS, McCauley TR. Articular cartilage defects: in vitro evaluation of accuracy and interobserver reliability for detection and grading with US. *Radiology*. 2000;215(3):846-851.
16. Möller B, Bonel H, Rotzetter M, Villiger PM, Ziswiler H-R. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):435-441.
17. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1754-1760.
18. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):969-976.
19. Micu MC, Serra S, Fodor D, Crespo M, Naredo E. Inter-observer reliability of ultrasound detection of tendon abnormalities at the wrist and ankle in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1120-1124.
20. Backhaus M. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):641-649.
21. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):895-904.
22. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography,

- scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232-1245.
23. Grassi W. Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner? *J Rheumatol.* 2003;30(5):908-909.
 24. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):382-385.
 25. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):387-394.
 26. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):64-71.
 27. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-637.
 28. Van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20(3):579-581.
 29. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48.
 30. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1101-1105.
 31. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):56-60.
 32. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezeemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):36-42.
 33. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3761-3773.
 34. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2958-2967.
 35. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2248-2256.
 36. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):515-522.
 37. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1194-1201.
 38. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):866-873.
 39. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, et al. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1163-1169.
 40. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, et al. Responsiveness in rheumatoid arthritis. a report from the OMERACT 11 ultrasound workshop. *J Rheumatol.* 2014;41(2):379-382.
 41. Cazenave T, Wainmann CA, Ruta S, Rosa J, Santiago L, Sandobal C, Benegas M, Citera G, Rosemffet MG. Acuerdo inter e intraobservador de la ultrasonografía utilizando un score articular reducido (REUMA score) en pacientes con artritis reumatoidea. [abstract]. *Revista Argentina de Reumatología: Año 2012. Vol 3. n°5.*
 42. Cazenave T, Waimann CA, Citera G, Rosemffet MG. Development of a 6 Joint Simplified Ultrasonographic Score to Assess Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2012;64 Suppl 10 :106.
 43. Cazenave T, Waimann CA, Zamora N, Citera G, Rosemffet MG. A rapid 4- joint ultrasonographic score to daily monitoring disease activity in patients with rheumatoid arthritis: validity and sensitivity to change. [abstract]. *Arthritis Rheum*

- 2014;66 Suppl 10:128.
44. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multi-center study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;69:828-33.
 45. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(1):35-40.
 46. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):47-53.
 47. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1433-1437.
 48. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):962-965.
 49. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Daneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1049-1053.
 50. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2011;38(9):2055-2062.
 51. D'Agostino MA, Wakefield R, Berner Hammer H, Vittecoq O, Galeazzi M, Balint P, et al. Early response to abatacept plus MTX in MTX-IR RA patients using power Doppler ultrasonography: an open-label study. [abstract].
 52. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EMA, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):417-419.
 53. Filer A, de Pablo P, Allen G, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):500-507.
 54. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):890-898.
 55. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Kuwaba N, Ohta H. Very early improvements in the wrist and hand assessed by power Doppler sonography predicting later favorable responses in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(10):1477-1481.
 56. Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M. Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):204-216.
 57. Ellegaard K, Christensen R, Torp-Pedersen S, et al. Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- α ; drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):506-512.
 58. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):172-175.
 59. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1316-1321.
 60. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1092-1097.
 61. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1576-1581.
 62. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic

- resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):67-76.
63. Macchioni P, Magnani M, Mulè R, et al. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid arthritis patients: a single joint prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 31(1):8-17.
 64. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(6):896-902.
 65. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):116-124.
 66. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):665-671.
 67. Yoshimi R, Hama M, Takase K, et al. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):456-465.
 68. Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1247-1253.
 69. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab--preliminary data. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1327-1333.
 70. Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):523-528.
 71. Fukae J, Kon Y, Henmi M, et al. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):657-663.
 72. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2110-2118.
 73. Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(3):562-569.
 74. Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1608-1612.
 75. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):176-179.
 76. Lillegraven S, Bøyesen P, Hammer HB, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):2049-2050.
 77. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):799-803.
 78. Dale J, Purves D, McConnachie A, McInnes I, Porter D. Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):19-26.