

## artículo original

## Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoidea en remisión clínica sostenida

Florencia Beatriz Mollerach, Josefina Marin, Johana Zacariaz, Marina Scolnik, Javier Rosa, Santiago Ruta, Enrique Roberto Soriano

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

## RESUMEN

Palabras clave:  
artritis reumatoidea, remisión,  
tenosinovitis, ecografía, doppler.

El objetivo fue evaluar la prevalencia de tenosinovitis detectada por ecografía-doppler en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) en remisión clínica sostenida, determinar su asociación con las características de la enfermedad y determinar si la presencia de tenosinovitis ecográfica podría agregar información a la sinovitis para definir remisión ecográfica.

Se incluyeron 60 pacientes con AR en remisión clínica (DAS28 <2,6, CDAI <2,8 y/o SDAI <3,3) sostenida a quienes se les realizó una ecografía con señal doppler de poder (DP). Un reumatólogo entrenado evaluó en forma bilateral: 1°-6° compartimentos extensores a nivel del carpo, 2°-5° tendones flexores de los dedos de las manos, tibial posterior, peroneo lateral corto y largo. A nivel articular se evaluaron en forma bilateral: carpo, 2°-5° metacarpofalángicas y 2°-5° interfalángicas proximales. Se definió remisión ecográfica a la ausencia de sinovitis en escala de grises (EG) grado  $\geq 2$  y la ausencia de señal DP a nivel articular o tendinoso.

Se detectó tenosinovitis por EG grado  $\geq 2$  y señal DP  $\geq 1$  en 14 (23%; IC 95%: 12-34) y 13 (21,7%; IC 95%: 10-32) pacientes, respectivamente. Los tendones más frecuentemente afectados fueron: 6° compartimento extensor del carpo, tibial posterior y 3° tendón flexor tibial posterior.

En el análisis multivariado, la única variable que se asoció con la presencia de tenosinovitis por ecografía-doppler fue la ERS (OR: 1,11; IC 95%: 1,02-1,22).

Veintinueve pacientes (48,3%; IC 95%: 35-60) presentaron sinovitis subclínica y no fueron clasificados como AR en remisión ecográfica. La adición de la información brindada por la presencia de tenosinovitis subclínica, permitió clasificar 6 pacientes más sin remisión ecográfica, arrojando un total de 35 pacientes (58,3%; IC 95%: 45-70) ( $p=0,272$ ).

## ABSTRACT

Key words:  
rheumatoid arthritis, remission,  
tenosynovitis, ultrasound, doppler.

The aims were to evaluate prevalence of ultrasound (US) tenosynovitis in Rheumatoid Arthritis (RA) patients in sustained clinical remission, its association with disease features and to assess whether the presence of tenosynovitis could add information to synovitis to define ultrasound (US) remission.

Sixty consecutive RA patients in sustained ( $\geq 12$  months) clinical remission (DAS28  $< 2.6$ , CDAI  $< 2.8$  and/or SDAI  $< 3.3$ ) were included. All patients underwent US examination by the same experienced rheumatologist. The following were bilaterally assessed: 1<sup>st</sup>-6<sup>th</sup> extensor tendon compartments at wrist level, 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> finger flexor tendons, posterior tibial, peroneal tendons, wrists, 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> metacarpophalangeal and 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> proximal interphalangeal. US remission was defined as the absence of synovitis on gray scale (GS  $\geq 2$ ) and the absence of power doppler (PD) signal at both joint and tendon level.

Grey scale  $\geq 2$  and PD tenosynovitis were detected in 14 (23%; 95% CI: 12-34) and 13 (21.7%; 95% CI: 10-32) RA patients in clinical remission, respectively. The most frequent involved tendons were: 6<sup>th</sup> extensor wrist compartment, 3<sup>rd</sup> finger flexor and posterior tibials.

In multivariate analysis, the only feature associated with the presence of subclinical tenosynovitis was erythrocyte sedimentation rate (ESR) (OR: 1.11; 1.02-1.22).

Twenty-nine (48.3%; 95% CI: 35-60) patients had subclinical synovitis and were not classified as in US remission. Adding the information of subclinical tenosynovitis, 6 more patients would have been classified as not in US remission, yielding a total of 35 patients (58.3%; 95% CI: 45-70) ( $p=0.272$ ).

Correspondencia

E-mail: florenzia.mollerach@hospitalitaliano.org.ar

## Introducción

El objetivo principal del tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) en la actualidad se basa en lograr la remisión clínica de la enfermedad<sup>1</sup>. El concepto de remisión es controvertido y materia de debate, dado que aún no está impuesta la inclusión de las imágenes en la definición de la misma<sup>2</sup>. Durante las últimas décadas, la ecografía musculoesquelética se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en la evaluación y manejo de pacientes con AR, dada su mayor sensibilidad en la detección del compromiso inflamatorio<sup>3,4</sup>.

La sinovitis detectada por ecografía en pacientes con remisión clínica de la enfermedad se denomina "sinovitis subclínica"<sup>5,6</sup>, y algunos estudios han demostrado el valor de la ecografía como predictor independiente de progresión radiográfica y desarrollo de erosiones óseas a nivel articular<sup>7-10</sup>. La presencia de señal Doppler de poder (DP) a nivel articular en pacientes con AR en remisión clínica tendría también un rol en la predicción de recaídas<sup>11,12</sup>. Sin embargo, la inflamación en la AR no sólo se localiza en las articulaciones, sino también en estructuras periarticulares como las vainas tendinosas. La tenosinovitis es una manifestación frecuente de AR, la cual se asocia con la presencia de dolor y puede conducir a rupturas tendinosas, discapacidad y procesos erosivos en las articulaciones adyacentes<sup>13-15</sup>.

Las primeras descripciones sobre la presencia de tenosinovitis como hallazgo clínico primario en artritis temprana data en la literatura desde el año 1957. Los autores señalaban el hecho de que la tenosinovitis puede ocurrir como presentación inicial aislada de la enfermedad y debería ser motivo de atención<sup>16</sup>.

El uso de la ecografía de manos y pies es de práctica habitual para evaluar artritis temprana y para la detección de sinovitis subclínica en pacientes asintomáticos. Las recomendaciones EULAR para el uso de imágenes en el manejo clínico de la AR se focalizan estrictamente sobre la evaluación articular, utilizando ecografía o resonancia magnética, sin tener en cuenta el compromiso periarticular<sup>17</sup>. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda

la utilización de la ecografía en los casos de pacientes con dolor periarticular sin diagnóstico definitivo, para evaluar la patología tendinosa y de tejidos blandos circundantes en diferentes localizaciones<sup>18</sup>.

Existe escasa literatura sobre la prevalencia de tenosinovitis en AR y su significancia pronóstica en la subpoblación de pacientes en remisión clínica. Esta falta de información podría deberse a la dificultad inherente para diferenciar el compromiso articular del periarticular por examen clínico, cuando no se utilizan imágenes de forma complementaria<sup>19</sup>. En el año 2012, Filippucci y cols. describieron la presencia de tenosinovitis en al menos un sitio anatómico en el 48,8%, sobre 90 pacientes estudiados. Los tendones más frecuentemente comprometidos fueron los flexores del segundo, tercer y cuarto dedos y el extensor cubital del carpo<sup>20</sup>. Un estudio multicéntrico reciente demostró una prevalencia de tenosinovitis subclínica del 52,5% por escala de grises (EG) y del 22,7% por DP, en pacientes con AR en remisión clínica. La tenosinovitis por DP se asoció con menor duración de la remisión y rigidez matinal, comparada con la sinovitis subclínica, y se correlacionó con mayores recaídas de la enfermedad medido a través de un cuestionario<sup>21,22</sup>. Hasta la fecha, poco se ha publicado acerca del rol de la ecografía en la detección de tenosinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión clínica y menos aún de su capacidad para predecir peores resultados de la enfermedad a mediano y largo plazo.

El objetivo primario del presente trabajo fue establecer la prevalencia de tenosinovitis subclínica detectada por ecografía con DP en pacientes con AR en remisión clínica sostenida. Los objetivos secundarios fueron establecer la asociación entre tenosinovitis subclínica y otras características de la enfermedad, y determinar si la presencia de tenosinovitis podría agregar información a la sinovitis para definir remisión ecográfica.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en donde se reclutaron de forma consecutiva pacientes mayores a 18 años de edad con diagnóstico de AR (criterios ACR/EULAR

2010)<sup>23</sup> de la práctica clínica habitual, que se encontraban en remisión clínica sostenida (al menos 12 meses) de la enfermedad por DAS28 (<2,6)<sup>24</sup>, CDAI (<2,8)<sup>25</sup> y/o SDAI (<3,3)<sup>26</sup>, y que habían sido derivados por decisión de su reumatólogo tratante para realizar una ecografía de manos y pies. Se excluyeron los pacientes con deformidad evidente a nivel de las manos y antecedente de cirugía, traumatismo reciente y/o infiltración con corticoides dentro de los últimos 2 meses a nivel de las manos o pies.

Todos los pacientes, al momento de su inclusión, fueron sometidos durante el mismo día a una evaluación clínica y ecográfica.

**Evaluación clínica:** se recolectaron de la historia clínica electrónica los datos demográficos y filiatorios de los pacientes. Se evaluó el tiempo de evolución de la enfermedad, historia de tabaquismo, dolor por escala visual análoga (EVA), actividad de la enfermedad por EVA del paciente (EVA global paciente) y del médico (EVA global del médico), recuento de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, reactantes de fase aguda (eritrosedimentación (ERS) y proteína C reactiva), seropositividad (factor reumatoideo y anti-CCP) y la capacidad funcional medida por HAQ-A (validación al idioma español, versión Argentina)<sup>27</sup>. Se calcularon DAS28, CDAI y SDAI.

**Evaluación ecográfica:** todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación ecográfica por un reumatólogo entrenado en la técnica, quien desconocía los datos clínicos y radiológicos. Se les solicitó a los pacientes no dialogar con el operador sobre su condición clínica durante el estudio. Se utilizó un equipo ecográfico MyLab 70 (Esaote) con sonda lineal de alta frecuencia (6-18 MHz). La técnica ecográfica se llevó a cabo acorde a las recomendaciones de EULAR<sup>28</sup>. Se evaluaron los siguientes tendones en forma bilateral: primero a sexto compartimentos extensores en corte longitudinal y transversal a nivel del carpo, segundo a quinto tendones flexores de los dedos de las manos en corte longitudinal y transversal a nivel palmar, peroneos laterales (corto y largo), y el tibial posterior a nivel tromaleolar externo e interno, respectivamente, con un total de 25 tendones evaluados por cada paciente.

El estudio se realizó acorde a los lineamientos de OMERACT, quienes definen tenosinovitis como la presencia de un tejido anormal hipoecoico o anecoico, con o sin líquido, dentro de la vaina del tendón, que se observa en 2 planos perpendiculares y que puede presentar señal DP. Se graduó la tenosinovitis en modo B en una escala semicuantitativa de 0 a 3 (0: ausencia; 1: leve; 2: moderada; 3: marcada) y el DP en una escala semicuantitativamente de 0 a 3 (0: ausencia de señal Doppler; 1: señal Doppler aislada; 2: señal Doppler confluyente; 3: señal Doppler confluyente que ocupa más del 50% del área tenosinovial)<sup>19,29</sup>. Se evaluó también la presencia de sinovitis en forma bilateral, en las siguientes articulaciones: carpos, segunda a quinta metacarpofalángicas (MCFs) y segunda a quinta interfalángicas proximales (IFPs). Se definió sinovitis acorde a las recomendaciones del Grupo OMERACT (*Outcomes Measures in Rheumatology*). En todas las articulaciones, con la utilización de la técnica DP, se evaluó la presencia de aumento anormal de la vascularización sinovial debido al aumento del flujo sanguíneo intraarticular por el proceso inflamatorio. La señal DP intraarticular se valoró en una escala semicuantitativa de 0 a 3 (0 = ausencia de flujo intraarticular; 1 = presencia de una señal DP solitaria; 2 =

más de dos focos de señal DP confluentes, ocupando menos del 50% del área intraarticular; 3 = señal DP que ocupa más del 50% del área intraarticular).

Con el objetivo de maximizar la sensibilidad de la técnica DP y evitar la presencia de artefactos, se ajustaron los parámetros del siguiente modo: frecuencia de repetición de impulsos (PRF) entre 500 y 1000 Hz, el rango dinámico entre 20 y 40 dB, bajos filtros de pared (2 a 3) y la ganancia del DP por debajo del nivel en el que el ruido de color aparezca en el hueso subyacente (ausencia de flujo visualizado en la superficie ósea).

Dada la alta prevalencia de sinovitis y tenosinovitis con distensión por escala de grises = 1 en sujetos sanos<sup>30,31</sup>, se definió tenosinovitis y sinovitis subclínica como la presencia de distensión por escala de grises grado  $\geq 2$  y/o DP  $\geq 1$  en pacientes con remisión clínica sostenida.

### Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo acorde a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y las Guías de la Buena Práctica Clínica. El protocolo recibió la aprobación del Comité de Ética Local (CEPI). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para resumir las características de los pacientes. Las variables continuas se expresaron como medias o medianas, con sus respectivos desvíos estándar y rangos intercuartiles, acorde a la normalidad de la distribución de la población estudiada. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y frecuencias, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se compararon las características clínicas de los pacientes con y sin tenosinovitis detectada por ecografía con DP. Las diferentes comparaciones se realizaron utilizando tests paramétricos y no paramétricos para las variables continuas (acorde a la normalidad de su distribución) y con test de chi cuadrado para las variables categóricas. Se realizó un análisis de regresión logística que incluyó las principales variables clínicas para establecer su asociación con la presencia de tenosinovitis detectada por ecografía.

## Resultados

Se incluyeron un total de 60 pacientes con AR en remisión clínica sostenida. El estudio presentó un 85% de mujeres, con una media de edad de 59,6 años y la mediana de duración de la enfermedad fue de 55,5 meses (RIQ 26,5-102). Treinta y siete pacientes presentaron factor reumatoideo positivo (61,6%) mientras que 46 pacientes tenían anticuerpos antipéptidos citrulinados positivos (76,6%). Las características demográficas, serológicas, los tratamientos y los niveles de actividad se muestran en Tabla 1.

Se detectó la presencia de tenosinovitis por EG  $\geq 2$  y con DP  $\geq 1$  en 14 (23%, IC 95%: 12-34) y en 13 (21,7%, IC 95%: 10-32) pacientes con AR en remisión clínica, respectivamente. Los tendones más frecuentemente afectados fueron: 6° compartimento extensor del carpo, el tibial posterior y el 3° tendón flexor de los dedos (Tabla 2).

La ERS y DAS28 fueron mayores en pacientes con tenosinovitis detectada por ecografía en comparación con aquellos en los cuales no se evidenció tenosinovitis ecográfica (19 vs 12,3,  $p=0,016$  y 2,2 vs 1,9,  $p=0,025$ , respectivamente).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características		
Edad (años), media (DE)		59,6 (13,2)
Mujeres, n (%)		51 (85)
Duración de la enfermedad (meses), mediana (RIQ)		55,5 (26,5-102)
FR positivo, n (%)		37 (61,6)
Anti-CCP positivo, n (%)		46 (76,6)
ERS, media (DE)		13,9 (7,8)
DAS28, media (DE)		1,9 (0,4)
DMARDs, n (%)		53 (88,3)
Tratamiento biológico con TNFi, n (%)		12 (20)
Tofacitinib, n (%)		2 (3,3)
Remisión ecográfica, n (%; IC 95%)		25 (41,6; 28-54)
No remisión ecográfica	Sinovitis por ecografía, n (%; IC 95%)	21 (35; 22-47)
	Tenosinovitis por ecografía, n (%; IC 95%)	6 (10; 2-17)
	Sinovitis y tenosinovitis por ecografía, n (%; IC 95%)	8 (13,3; 4-22)
	Total, n (%; IC 95%)	35 (58,3; 45-70)

DE: Desvío estándar, RIQ: Rango intercuartilo, IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 2. Prevalencia de afectación de cada tendón.**

Tendón	Número de pacientes con tenosinovitis de cada grupo tendinoso
1° compartimento extensor	1
2° compartimento extensor	1
3° compartimento extensor	1
4° compartimento extensor	3
5° compartimento extensor	2
6° compartimento extensor	7
2° tendón flexor	3
3° tendón flexor	4
4° tendón flexor	3
5° tendón flexor	1
Tibial posterior	6
Peroneo lateral corto	1
Peroneo lateral largo	1
Total de tendones afectados	34

**Tabla 3. Variable eritrosedimentación del análisis multivariado.**

	Odds Ratio	Error estándar	z	p	IC 95%
ERS	1,11	0,05	2,38	<b>0,017</b>	1,02-1,22
FR	0,89	0,64	-0,16	0,87	0,22-3,64
EVA global paciente	1,19	0,35	0,61	0,54	0,67-2,11
EVA global médico	0,74	0,52	-0,43	0,67	0,18-2,96

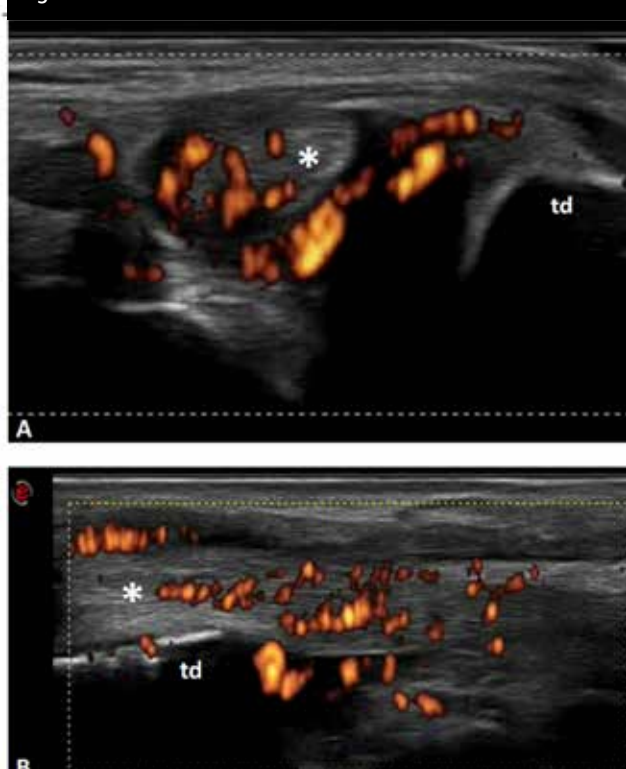
**Tabla 4. Correlación entre sinovitis y tenosinovitis.**

	Sinovitis ausente	Sinovitis presente	Total
Tenosinovitis ausente	25	21	46
Tenosinovitis presente	6	8	14
Total	31	29	60

En el análisis multivariado, el único componente asociado con la presencia de tenosinovitis ecográfica fue la ERS (OR: 1,11, IC 95%: 1,02-1,22) (Tabla 3). La misma mostró un área bajo la curva ROC para la detección de tenosinovitis ecográfica de 0,71 (IC 95%: 0,53-0,88).

En relación a la sinovitis detectada por ecografía con DP, 29 pacientes (48,3%, IC 95%: 35-60) no fueron clasificados como AR en remisión por ecografía (Tabla 4). La adición de la información brindada por la tenosinovitis detectada por ecografía DP, permitió clasificar 6 pacientes más sin remisión ecográfica, dando un total de 35 pacientes (58,3%; IC 95%: 45-70) (p=0,272) (Tabla 1).

**Figura 1.**



## Discusión

La ecografía con DP ha adquirido un rol importante en el diagnóstico y pronóstico de la AR dado que es un método no invasivo, dinámico y sensible al cambio con una excelente correlación intra e interobservador por reumatólogos experimentados<sup>32</sup>. Sin embargo, existen discrepancias respecto a sus indicaciones<sup>28</sup> y no está incluida en los criterios de remisión<sup>2</sup>. Existen numerosos estudios que han demostrado una alta prevalencia de inflamación subclínica y su capacidad para predecir recaídas y daño estructural óseo<sup>10</sup>. Sin embargo, existe escasa información sobre la prevalencia de tenosinovitis subclínica en pacientes con AR en remisión sostenida especialmente en países de Latinoamérica.

Este estudio está en concordancia con publicaciones previas dado que existiría un porcentaje no despreciable de pacientes con tenosinovitis subclínica. Sin embargo, existe disparidad en cuanto a la prevalencia entre los distintos estudios. En el estudio STARTER, la prevalencia de tenosinovitis por EG fue del 52,5% (IC 95%: 48-57) y de

22,7% (IC 95%: 19-27) por DP<sup>19</sup>, mientras que en un estudio mexicano reciente, utilizando una escala de 7 articulaciones, la prevalencia fue de 9,6% por EG y de 2,1% para el DP<sup>33</sup>. La proporción más baja de tenosinovitis hallada en nuestro estudio, en relación con otros estudios como el STARTER, podría deberse en parte a los criterios más estrictos utilizados para definir tenosinovitis y sinovitis subclínica (distensión por EG grado  $\geq 2$  y/o DP  $\geq 1$ ).

Otro punto controvertido son los grupos tendinosos a evaluar para definir el compromiso subclínico. Algunos estudios han evaluado solamente la presencia de tenosinovitis en miembros superiores<sup>14,19</sup>, mientras que otros han evaluado un número reducido de tendones de los miembros superiores e inferiores<sup>33,34</sup>. En el estudio de Costa y cols., el tobillo fue la articulación más afectada, a expensas de una tenosinovitis del tibial posterior en el 19% de los pacientes<sup>35</sup>. Un estudio ecográfico multicéntrico demostró que el 87% de los pacientes mostraron compromiso del tobillo vs 28,5% en los controles sanos<sup>36</sup>. Esto es importante dada la alta prevalencia del compromiso del tibial posterior en pacientes con AR, con la consiguiente limitación funcional<sup>37</sup> y el hecho de que éste no está incluido en los principales índices clínicos que miden actividad de la enfermedad.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el hecho de que incluimos un gran número de tendones, tanto de los miembros superiores como inferiores. Los grupos tendinosos más afectados fueron el sexto compartimento extensor a nivel del carpo, el segundo tendón flexor de la mano y el tibial posterior, reforzando el concepto de que la evaluación de los tendones del tobillo resulta de gran importancia.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, debemos mencionar que la evaluación ecográfica fue realizada por un único reumatólogo experimentado, con lo cual no se evaluó la reproducibilidad. Por otro lado, dadas las características de un estudio de corte transversal, no se pudo valorar si esta inflamación subclínica podía estar relacionada con una peor evolución de la enfermedad. Por este motivo, decidimos seguir a estos pacientes en el curso evolutivo de la enfermedad (datos aún no completados).

Podemos concluir, que la evaluación tendinosa en pacientes con AR en remisión clínica tiene una importante prevalencia y que la misma debería incluir los tendones de los miembros inferiores, principalmente el tobillo. Son necesarios más estudios que permitan establecer la relación entre esta inflamación subclínica en pacientes en remisión clínica y peores resultados de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. 2016;3-15.
- Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71 Suppl 2(0 2):i86-8.
- Naredo E, Iagnocco A. One year in review 2017: ultrasound in crystal arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 35(3):362-7.
- Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint P V, Backhaus M, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol*. 2015 Nov 1;42(11):2172-6.
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, 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 Dec;54(12):3761-73.
- Naredo E. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul 22;64(3):375-81.
- Kawashiri S -y., Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology*. 2014 Mar 1;53(3):562-9.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2958-67.
- Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, 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 Jan;64(1):67-76.
- Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet J François, Jousse-Joulin sandrine, D'Agostino M-A, Backhaus M, 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 May;72(5):665-71.
- Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan 1;70(1):172-5.
- Nguyen H, Ruysen-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*. 2014 Nov;53(11):2110-8.
- Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2011 Jun 1;50(6):1137-47.
- Lillegraven S, Boyesen P, Hammer HB, Ostergaard M, Uhlig T, Sesseng S, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov 1;70(11):2049-50.
- McQueen F, Beckley V, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Stewart N. Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):744-51.
- Jacobs JH, Hii ss E V, Beswick IP. RHEUMATOID ARTHRITIS PRESENTING AS TENOSYNOVITIS.
- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint P V, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):804-14.
- McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, Ranganath V, Prakash S, Taylor M, et al. American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1625-40.

19. Bellis E, Scirè CA, Carrara G, Adinolfi A, Batticciotto A, Bortoluzzi A, et al. Ultrasound-detected tenosynovitis independently associates with patient-reported flare in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: results from the observational study STARTER of the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatology*. 2016 Oct;55(10):1826–36.
20. Filippucci E, Gabba A, Di Geso L, Girolimetti R, Salaffi F, Grassi W. Hand Tendon Involvement in Rheumatoid Arthritis: An Ultrasound Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):752–60.
21. Berthelot J-M, De Bandt M, Morel J, Benatig F, Constantin A, Gaudin P, et al. A tool to identify recent or present rheumatoid arthritis flare from both patient and physician perspectives: The “FLARE” instrument. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1110–6.
22. de Thurah A, Maribo T, Stengaard-Pedersen K. Patient self-assessment of flare in rheumatoid arthritis: criterion and concurrent validity of the Flare instrument. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb 18;35(2):467–71.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep 1;69(9):1580–8.
24. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. 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 Jan;38(1):44–8.
25. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796–806.
26. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003 Feb;42(2):244–57.
27. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Rosemffet MG, Sánchez MM, Goñi MA, et al. Validation and Crosscultural Adaptation of an Argentine Spanish Version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index. *JCR J Clin Rheumatol*. 2004 Jun;10(3):110–5.
28. Backhaus M. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jul 1;60(7):641–9.
29. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Möller I, Balint P V, Filippucci E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1328–34.
30. Schmidt WA. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr 13;63(8):988–94.
31. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1819–23.
32. Ammitzbøll-Danielsen M, Østergaard M, Naredo E, Terslev L. Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016 Dec;55(12):2156–66.
33. Ventura-Ríos L, Sánchez Bringas G, Hernández-Díaz C, Cruz-Arenas E, Burgos-Vargas R. Subclinical synovitis and tenosynovitis by ultrasonography (US) 7 score in patients with rheumatoid arthritis treated with synthetic drugs, in clinical remission by DAS28. *Reumatol Clin*. 2017 Nov 29;
34. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients on biologic treatment: involvement and sensitivity to change compared to joint inflammation. *Clin Exp Rheumatol*. 35(6):959–65.
35. Cerqueira M, Teixeira F, Sousa Neves J, Peixoto D, Afonso MC, Costa JA. Relationship between clinical evaluation and ultrasound assessment of rheumatoid arthritis patients using a 12 joint score. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jul;20(7):852–8.
36. Gutierrez M, Pineda C, Salaffi F, Raffener B, Cazenave T, Martinez-Nava GA, et al. Is ankle involvement underestimated in rheumatoid arthritis? Results of a multicenter ultrasound study. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 19;35(11):2669–78.
37. Michelson J, Easley M, Wigley FM, Hellmann D. Posterior Tibial Tendon Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Foot Ankle Int*. 1995 Mar 28;16(3):156–61.