

# Ecografía en Esclerosis Sistémica. Su Rol en la Evaluación Integral de la Enfermedad, de la Articulación al Pulmón

LIDA SANTIAGO,<sup>1</sup> MARÍA KOURILOVITCH,<sup>2</sup> ÓSCAR LUIS SEDANO SANTIAGO,<sup>3</sup> MARWIN GUTIERREZ.<sup>4</sup>  
EN NOMBRE DEL GRUPO PANLAR DE ECOGRAFÍA.

## Ultrasound in Systemic Sclerosis. Its role in an Integral Assessment of the Illness, from Joint to Lung

### Abstract

*Ultrasound (US) is a cost-effective, noninvasive and accessible imaging tool which is used by the rheumatologist to assess disease activity and treatment efficacy in the different rheumatic conditions. To date, its utility has been demonstrated more frequently in chronic arthritis. Only in recent years has begun to explore US beyond the musculoskeletal involvement. The main aims of this review are to provide information about the potential role of US in the assessment of multiple targets involved in systemic sclerosis (such as joints, tendons, skin, vessels and lung) and to discuss the evidence regarding the importance of its implementation in daily clinical practice.*

### Resumen

*El ultrasonido (US) es una técnica de imágenes costo-efectiva, no invasiva y accesible, utilizada por el médico en la atención de sus pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos en distintas entidades reumáticas. Su utilidad ha sido demostrada con más frecuencia en enfermedades crónicas de las articulaciones. Recién en los últimos años se ha comenzado a estudiar el potencial del US más allá del compromiso musculoesquelético. En este sentido, se presenta información preliminar de la evaluación por US de diferentes estructuras comprometidas en esclerosis sistémica (ES), como articulaciones, tendones, piel, vasos y pulmón. El propósito principal de esta revisión es proveer información sobre el rol potencial de esta técnica en los múltiples sistemas comprometidos en ES y discutir la evidencia existente en relación a la importancia de la aplicación del US en la práctica diaria.*

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por compromiso musculoesquelético, disfunción vascular y fibrosis cutánea y visceral.

Aunque el diagnóstico de ES se basa principalmente en los hallazgos físicos y síntomas, en la mayoría de los casos se recurre a diversas técnicas de imágenes para

evaluar el daño estructural; a pesar de esto, su rol no está bien establecido en la evaluación del paciente en la práctica diaria.

El ultrasonido (US) es una técnica de imágenes costo-efectiva, no invasiva y accesible que el médico utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad, cambios estructurales y eficacia terapéutica en relación a diversas

<sup>1</sup> Servicio de Reumatología, Hospital B. Rivadavia, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup> Servicio de Reumatología, Universidad Estatal de Cuenca, Cuenca, Ecuador. <sup>3</sup> Hospital Marino Molina Scippa – Red Asistencial Sabogal. ESSALUD. Escuela de Ecografía Musculoesquelética ECOSERMEDIC, Lima, Perú <sup>4</sup> Clínica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona, Italia

entidades reumáticas. Sin embargo, su utilidad ha sido más estudiada en el campo del compromiso articular crónico. <sup>(1-6)</sup> Recién en los últimos años se ha incrementado el interés en el uso potencial del US para evaluar diferentes órganos blanco comprometidos en ES, como articulaciones, tendones, piel y vasos. Mucho más recientemente se ha puesto en evidencia el posible rol del US en la evaluación del grado de fibrosis intersticial pulmonar (extensión y cuantificación).

El principal propósito de esta revisión es proveer una visión general del rol potencial del US en el estudio de los diferentes sistemas comprometidos en ES y discutir la evidencia actual que apoya su importancia y aplicabilidad en la práctica diaria.

### US y compromiso musculoesquelético en ES

El compromiso musculoesquelético es un hallazgo frecuente en la ES, reportado en más de la mitad de los pacientes. <sup>(7-11)</sup> El síntoma artralgia fue descrito como el más frecuente, mientras que el compromiso articular inflamatorio y el de la vaina tendinosa fueron considerados infrecuentes. <sup>(12)</sup> Los estudios de US recientes presentan una realidad diferente, ya que reportan una alta prevalencia de artritis con características agresivas aun como otras artropatías inflamatorias crónicas. <sup>(13,14)</sup> Datos preliminares sobre su confiabilidad, validez y valor predictivo también han sido reportados. <sup>(14,15)</sup>

### Evidencia sobre el rol del US en el compromiso articular y tendinoso en ES

Un estudio innovador, de corte transversal, realizado en un único centro fue dirigido por Cuomo *et al.* <sup>(13)</sup> Se escanearon las manos y carpos de 45 pacientes con ES y 15 con Artritis Reumatoidea (AR), estos últimos como grupo control. Se reportaron los hallazgos ultrasonográficos [Modo-B y Doppler de poder (DP)], clínicos y radiológicos. Un amplio rango de anormalidades, incluyendo derrame articular (49%), proliferación sinovial (42%), DP intraarticular (11%) y erosiones óseas (10%), fue reportado (Figura 1A). También se detectaron osteofitos y calcinosis periarticular en un 58% y 27%, respectivamente.

Al comparar los hallazgos del US en ES y AR se obtuvo una prevalencia similar de derrame articular, proliferación sinovial y osteofitos. Sin embargo, la señal DP y las erosiones fueron más frecuentes en pacientes con AR. Los resultados de este estudio también apoyaron la superioridad del US en términos de sensibilidad, en la evalua-

ción de las articulaciones en pacientes con ES, frente al examen clínico y los rayos X.

El frote tendinoso (FT) es un importante hallazgo físico que generalmente precede al engrosamiento cutáneo y puede ser considerado como un signo altamente predictivo de mal pronóstico. En el 2011 el mismo grupo condujo un estudio dirigido a caracterizar el compromiso tendinoso, particularmente el FT, en 55 pacientes con ES. <sup>(16)</sup> El examen por US se focalizó en la estructura tendinosa, vaina tendinosa y retináculo a nivel de las articulaciones metacarpo-falángicas (MCF), carpos (tendones flexores y extensores), rodillas (tendón patelar) y tobillos (tendones anteriores, posteriores, mediales y laterales). El compromiso inflamatorio manifestado como tenosinovitis y/o tendinitis se demostró en 21 (38%) de los pacientes. Entre los hallazgos ultrasonográficos más frecuentes se reportó la presencia de un característico engrosamiento e hiperecogenicidad del retináculo de los tendones. El engrosamiento de esta estructura mostró significativas diferencias entre los pacientes con ES, con FT y los que no presentaban FT cuando se compararon con sujetos sanos.

Siguiendo esta línea de investigación, Tagliafico *et al.*, <sup>(17)</sup> en un estudio piloto, buscaron determinar la implicancia del compromiso de los tendones de la mano en relación a la dificultad funcional; se midió por US el aumento de espesor de la polea A1 de los dedos en 28 pacientes con ES y 40 controles sanos. Para verificar la posible implicancia en la movilidad de la mano se utilizó el test HAMIS (Hand Mobility in Scleroderma Test). Los resultados demostraron que la polea A1 era de mayor espesor en pacientes con ES que en sujetos sanos. En concordancia con esta información se halló una correlación fuerte entre el engrosamiento de la polea, el test HAMIS y la duración de la enfermedad, reflejando la dificultad del movimiento de la mano en ES.

Chitale *et al.* <sup>(14)</sup> presentaron el resultado de un estudio longitudinal, de un centro único, diseñado para determinar la prevalencia de inflamación sinovial en pacientes con ES con historia de artralgias, utilizando el US y la Resonancia Magnética (RM). Un total de 17 pacientes con ES fueron evaluados por US de manos y carpos, al inicio y luego de seis meses. Trece de los 17 pacientes fueron reevaluados por US y 8 por RM luego de seis meses. El US reveló la presencia de sinovitis en al menos una articulación en 3 de los 13 pacientes (23%) mientras que la RM detectó sinovitis en al menos una articulación en los 8 pacientes evaluados (100%). El US no detectó

erosiones, mientras que por RM se identificaron en un 75% de los pacientes.

El US también demostró una alta prevalencia del compromiso tendinoso. Se detectó tenosinovitis en hasta el 46% y 47% de los pacientes, al inicio y a los seis meses, respectivamente (Figura 1B). A pesar de la baja sensibilidad del US comparado con la RM, el primero fue superior al examen físico en la identificación de compromiso articular inflamatorio subclínico.

Elhai *et al.*,<sup>(18)</sup> en un estudio similar, investigaron la prevalencia del compromiso de las articulaciones de la mano y tendones en ES comparado con AR. También se reportaron las características del proceso inflamatorio articular y la correlación de las alteraciones por US con los hallazgos clínicos. Cincuenta y dos pacientes con ES y 24 con AR fueron evaluados con técnica DP y en escala de grises (utilizando un score semicuantitativo), y se estudiaron la mano y carpo en búsqueda de sinovitis, tenosinovitis y calcinosis.

Es de interés que los resultados mostraron una diferencia no estadísticamente significativa en términos de prevalencia de sinovitis en escala de grises [24 de 52 pacientes con ES (46%) versus 19 de 24 pacientes con AR (79%)]. La señal DP se halló en 57% de las articulaciones de pacientes con ES (48% mostró DP grado 1, mientras que sólo el 9% mostró grado 2 o 3). También resultó destacable la prevalencia de señal DP grado 1 en ES, que no fue significativa en pacientes con AR, mientras que el grado 2 o 3 fue más frecuente en AR (29% versus 9%). En términos de sensibilidad, la sinovitis fue detectada con más frecuencia por el US que por el examen físico (46% versus 15%). También el US permitió identificar 16 pacientes con sinovitis que presentaron examen físico negativo.

En relación al compromiso tendinoso, el US permitió caracterizar un 27% de las tenosinovitis como “patrón fibrótico” (engrosamiento hiperecoico de la vaina tendinosa). Este patrón parece específico de ES (15 de los 35 tendones de pacientes con ES versus 0 de 17 tendones en AR). Se reportó señal DP en 54% de los tendones con tenosinovitis, lo que estaba asociado a la presencia de FT. La sensibilidad del US en la evaluación del compromiso tendinoso también fue superior comparado al examen clínico.

Iagnocco *et al.*<sup>(19)</sup> estudiaron las articulaciones de mano y carpo de 46 pacientes consecutivos con ES y 15 controles sanos para determinar la prevalencia de anomalías por US. Se evaluaron derrame articular,

hipertrofia sinovial, señal DP intraarticular y erosiones óseas. En el grupo con ES el US reveló derrame articular en el 7% de las manos y 54% de los carpos. También la hipertrofia sinovial fue muy frecuente: 3% y 46% en manos y carpos, respectivamente. Una diferencia significativa en el hallazgo de sinovitis en relación a los sujetos sanos también fue reportada. La señal DP también fue significativamente mayor en las manos y carpos de los pacientes con ESD (1,7% y 43%, respectivamente); contrariamente, cuando se consideraron las erosiones, no se encontraron diferencias significativas.

### US y piel en ES

El compromiso de piel es una característica fundamental de la ES. Los cambios en piel se producen siguiendo una evolución típica desde una fase edematosa, pasando por la fibrosis y finalizando en la atrofia cutánea;<sup>(20)</sup> por esto, la evaluación de la severidad y extensión del compromiso cutáneo representaría un paso esencial en la evaluación global de la ES.

Actualmente el índice de Rodnan modificado (mRSS-modified Rodnan Skin Score) es el más usado para evaluar los cambios de la piel en la práctica clínica y en los estudios randomizados; esto se debe a su simplicidad y a su validación. Sin embargo, el mRSS tiene importantes deficiencias relacionadas a la variabilidad intra e inter-observador, falta de estandarización e incapacidad de distinguir claramente entre engrosamiento de la piel y otras características, como tirantez y rigidez.<sup>(21, 22)</sup>

Gracias a la disponibilidad de los transductores de alta frecuencia es posible describir claramente las diferentes capas de la piel, proporcionando una evaluación detallada de cambios morfológicos. Durante los últimos años diversos investigadores centraron su atención en determinar una aplicación real del US en la valoración del daño dérmico en los pacientes con ES. La mayoría de los estudios proponen al US como una herramienta útil y confiable para evaluar el espesor de la piel.

### Evidencia sobre el rol del US en la evaluación de la piel en ES

Los primeros datos sobre utilidad del US en la evaluación de la piel en ES corresponden a principios de los años 80. Diferentes grupos de investigadores estudiaron su papel en la medición del engrosamiento

cutáneo. <sup>(21, 23-24)</sup> Los resultados mostraron que el engrosamiento de la piel es la característica más común en estos pacientes, reportando adicionalmente datos preliminares de una reproducibilidad aceptable (Figura 1C). Es importante subrayar que la mayoría de estos estudios fueron realizados con los equipos de US con transductores con una frecuencia fija (con poder de penetración de pocos milímetros).

Esta evidencia inicial posteriormente fue confirmada y ampliada usando transductores de alta y variable frecuencia que permitieron un estudio detallado (con un poder de resolución de hasta 0,1mm). Fue claramente demostrada, entonces, la utilidad del US para obtener mediciones cuantitativas y objetivas del engrosamiento de la piel en pacientes con ES. <sup>(25-27)</sup>

Ihn *et al.*, <sup>(28)</sup> en un estudio de corte transversal, evaluaron sonográficamente el grosor de la piel “no comprometida” y “comprometida” del tórax, antebrazos y manos de 79 pacientes con ES y 81 controles sanos. Los resultados demostraron que el grosor de la piel “comprometida” así como “no comprometida” de pacientes con ES fue significativamente mayor en comparación con los controles sanos. El aumento de grosor de la piel en los antebrazos y/o manos demostró una alta sensibilidad y especificidad (64,6% y 100%, respectivamente). Estos resultados llevaron a una interesante hipótesis de que la piel que parece ser “no comprometida” en esclerosis sistémica ya se encuentra afectada, esto demostrado por el aumento de su grosor.

En un estudio comparativo entre ultrasonido y la palpación clínica para evaluar el compromiso de la piel, Scheja *et al.* <sup>(29)</sup> demostraron que el US es un método factible para evaluación del grosor de la piel en esclerosis sistémica.

Moore *et al.* <sup>(30)</sup> propusieron un índice sonográfico de 17 sitios a evaluar como una herramienta capaz de detectar cambios mínimos clínicamente significativos a través del tiempo. Las áreas de estudio correspondían a las de mRSS, y fueron escaneadas en 39 pacientes con ES y 34 controles sanos. Se registraba la suma de 17 sitios engrosados y el engrosamiento máximo; también fue estudiada la reproducibilidad de las mediciones de engrosamiento de epidermis y dermis. Los resultados mostraron una buena reproducibilidad (medida por la variabilidad inter e intra-observador) del score US de 17 sitios. Este estudio fue el primer intento de incluir mediciones sonográficas en el estudio de la piel en ES.

Akesson *et al.* <sup>(31)</sup> llevaron a cabo un estudio longi-

tudinal enfocado en el papel del ultrasonido para mejorar la descripción de la piel, combinando mediciones del espesor cutáneo y su ecogenicidad. El engrosamiento de la piel y su ecogenicidad fueron evaluados en cinco sitios anatómicos: falange proximal del segundo dedo, dorso de la mano, antebrazo, pierna y tórax en 16 pacientes con ES, divididos según el tipo de compromiso (ES limitada o ES difusa). Se realizaron mediciones sonográficas longitudinales en el tiempo, repetidas en cada paciente tres o cuatro veces con un intervalo de uno o dos años, y se compararon con el score obtenido por palpación cutánea. El estudio reveló que la piel estaba aumentada de espesor en falanges, manos, antebrazos y tórax sólo en los pacientes con ES difusa, pero no en pacientes con ES limitada al primer año del estudio. En ES difusa el espesor de la piel tendió a disminuir con el tiempo, y en el año 4, el espesor fue significativamente menor en antebrazos y tórax comparado con la medición del primer año. Los resultados de este estudio confirmaron otros informes previos que demuestran que el US permite una evaluación más objetiva del compromiso cutáneo en pacientes con ES.

Hasselstrand *et al.*, <sup>(32)</sup> en un estudio monocéntrico, compararon la evaluación de engrosamiento de la piel por US y palpación clínica en pacientes con ES con una duración de la enfermedad menor de dos años. Fueron estudiados, con US y según el índice mRSS, cinco sitios anatómicos diferentes en 106 pacientes con ES. Los pacientes con enfermedad de corta evolución se caracterizaron por presentar un gran espesor y baja ecogenicidad cutánea, correlacionados inversamente, reflejando edema. En pacientes con ES difusa se registraron engrosamiento mayor y ecogenicidad de piel menor en comparación con los pacientes con ES limitada. Las mediciones sonográficas se correlacionaron con el mRSS local, obtenido de la evaluación de las regiones anatómicas correspondientes y también con el mRSS total. Este estudio demostró que, en pacientes con duración corta de la enfermedad, el US puede identificar la fase edematosa, que a veces puede preceder los cambios clínicos palpables y puede ser usado para identificar los pacientes con compromiso difuso de la piel en estadios muy tempranos de la enfermedad.

Recientemente Kaloudi *et al.* <sup>(33)</sup> condujeron un estudio monocéntrico con el propósito de verificar la fiabilidad y reproducibilidad del US de alta frecuencia para medir el engrosamiento dérmico digital. El espesor de la piel del segundo dedo de la extremidad dominante

fue escaneado dos veces por dos ecografistas en 70 pacientes con ES. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos de acuerdo a las fases de cambio dérmico (edematoso, fibrótico o atrófico). Los autores reportaron una buena reproducibilidad de medición sonográfica de engrosamiento de la piel. Además, fue reportada una correlación significativa entre mRSS global y mediciones sonográficas. Un interesante hallazgo de este estudio fue la diferencia significativa en el grosor de la piel según la fase de enfermedad: el espesor de la piel fue significativamente más alto en la fase edematosa que en fase fibrótica y significativamente más elevado en la fase fibrótica y edematosa que en fase atrófica.

Recientemente, Sedky *et al.* <sup>(34)</sup> condujeron un estudio en el cual fueron incluidos 40 pacientes con ES y 40 controles sanos. El estudio se propuso correlacionar los hallazgos US en la piel y tejido subcutáneo con la severidad y diferentes parámetros clínicos. Los autores dividieron los pacientes en dos grupos: ES difusa y limitada. El US fue realizado en cinco áreas anatómicas: porción dorsal de la falange proximal del 2do dedo, área entre la segunda y tercera articulación metacarpofalángica, parte dorsal de los antebrazos, parte lateral de la pierna derecha (12 cm proximal a la articulación de los tobillos) y esternón (2 cm distal a la parte superior de manubrio). Fue reportada una correlación positiva entre el índice mRSS total y el promedio del engrosamiento de la piel; el US reveló un significativo engrosamiento de la piel en pacientes con ES en comparación con el grupo control. Los pacientes con ES difusa tenían piel más engrosada a nivel de tórax que los pacientes con ES limitada. Esto llevó a considerar que el US de la piel del tórax podría ser útil para diferenciar ES limitada de la forma difusa, y también para identificar pacientes con ES limitada que podrían evolucionar a una forma difusa a través del mayor espesor de la piel en el sitio mencionado. El estudio reportó, además, que el grosor de la piel disminuye con la progresión de la enfermedad y obtiene un nuevo aspecto relacionado con la disminución de la grasa subcutánea en la falange, mano y tórax.

Los avances tecnológicos en el campo del US permitieron desarrollar nuevas modalidades de evaluación. La elastosonografía (ESG) es una técnica nueva de imagen que ofrece una evaluación no invasiva de las propiedades elásticas de la piel y fue propuesta para proporcionar una información complementaria sobre cambios dérmicos. <sup>(35)</sup>

Di Geso *et al.* <sup>(36)</sup> realizaron un estudio con el pro-

pósito de analizar el valor adicional de la elastosonografía al combinarla con el US en la medición del engrosamiento dermal a nivel de los dedos en pacientes con ES. El segundo dedo de la mano dominante de 22 pacientes con ES fue estudiado en modo B y por elastosonografía. Se evaluaron la correlación entre mediciones del engrosamiento dermal por US en modo B y elastosonografía, y la confiabilidad intra e inter-observador. Los resultados demostraron que elastosonografía podría mejorar la confiabilidad de las mediciones del US en modo B, ya que se obtuvo una excelente correlación entre las mediciones con las dos técnicas.

### US en el fenómeno de Raynaud en ES

Se reconoce plenamente que la enfermedad macro y microvascular juega un papel fundamental en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de la ES. <sup>(37)</sup> Las consecuencias de la afectación vascular son evidentes a partir de los estadios clínicos tempranos de la enfermedad: el fenómeno de Raynaud (FR), causado por una afectación vascular de ambos vasos, nutricional y termorregulador, de la piel, a menudo es la característica clínica que se presenta al inicio de la enfermedad. <sup>(38, 39)</sup>

Las técnicas de imágenes están indicadas en la evaluación del compromiso vascular y las complicaciones isquémicas en el FR, el estudio de su patogénesis, la severidad de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos. El reto principal de las técnicas de imágenes es desarrollar un score confiable del compromiso vascular que también sea sensible al cambio.

Las nuevas máquinas de US equipadas con Doppler (Doppler color y poder) permiten a los reumatólogos visualizar fácilmente las arterias de las manos y de los dedos en forma dinámica. Así, el US está ganando popularidad en la evaluación de la vasculopatía periférica en enfermedades del tejido conectivo (CTD). Hasta la fecha, diferentes estudios que muestran que el US podría representar una herramienta de diagnóstico útil para la evaluación vascular de los pacientes con ES fueron llevados a cabo.

### Evidencia sobre el rol del US en la evaluación del FR en ES

Los primeros estudios sobre este tema se llevaron a cabo en la década de los 80 y se centraron principalmente en los cambios de la señal Doppler en respuesta a pruebas de vasoespasmo inducido. <sup>(40-43)</sup> Más tarde,

varios estudios investigaron la capacidad del US en diferenciar el FR primario del FR secundario asociado a ES. <sup>(44-47)</sup>

Keberle *et al.* <sup>(45)</sup> estudiaron 45 pacientes con FR secundario, 10 con FR primario y 15 controles sanos. El US se utilizó para cuantificar la vascularización del lecho ungueal antes y después de un estímulo de frío y calor. Los resultados mostraron una diferencia en la vascularización a temperatura ambiente, entre pacientes con RP y sujetos sanos. Los pacientes con FR primario tenían una vascularización normal a temperatura ambiente, pero diferían de los controles sanos en la respuesta a una prueba dinámica de temperatura, con una disminución más pronunciada de la señal después de la prueba de frío. En contraste con los controles sanos, pacientes con FR secundario mostraron una vascularización inferior a temperatura ambiente y se observó una diferencia incluso mayor después de la provocación con frío. Considerando la clasificación clínica de los tres grupos (FR primario y secundario, controles sanos) el US fue capaz de discriminar la forma primaria de la secundaria en el 90 % de los casos.

Lee *et al.* <sup>(46)</sup> evaluaron el valor diagnóstico del DP en comparación con los resultados de la capilaroscopia periungueal en 41 pacientes con FR (19 con FR primario y 22 con FR secundario) y 10 controles sanos. El DP se llevó a cabo antes y después de un estímulo frío utilizando exploraciones longitudinal y transversal del lecho ungueal del segundo y tercer dedo de la mano derecha. En función de los cambios observados en la vascularidad, la región de interés se clasificó en una escala PD de 1-4. Se consideraron tres patrones: 'patrón I' (microvascularidad normal sobre grado 3, tanto antes como después de la prueba de frío), 'patrón II' (disminución de la microvascularidad a grado 1 o 2 sólo después de provocación con frío) y 'patrón III' (disminución de microvascularidad grado 1 o 2, tanto antes como después de la prueba de frío). Sobre la base de los datos clínicos y de laboratorio, el DP produjo una clasificación correcta en el 88,9 % de todos los casos (normal = 100%, FR primario = 89,5 %, FR secundario = 77,3 %). Todos los controles sanos mostraron un 'patrón I' de DPUS, mientras que todos los pacientes con FR mostraron 'patrón II o III'. Se observó una buena concordancia entre los hallazgos de capilaroscopia y DPUS en la diferenciación entre la forma primaria y secundaria del FR.

Schmidt *et al.* <sup>(47)</sup> utilizaron Doppler color para investigar las arterias de las manos y los dedos de 135

pacientes con sospecha de FR. Después de una vasodilatación inducida con agua caliente, todos los pacientes fueron sometidos a la evaluación de US, se estudiaron las tres arterias digitales palmares comunes: el arco palmar superficial y las arterias radial y cubital en las muñecas. Cincuenta y tres pacientes (39%) tenían FR primario y 67 pacientes (50%) FR secundario. De los pacientes con FR secundario, 19 (14%) tenían ES, 34 (25%) tenían otra enfermedad del tejido conectivo y 14 (10%) tenían otras posibles enfermedades oclusivas vasculares (como vasculitis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos). Además, 15 pacientes (11%) tuvieron un pseudo FR. Los hallazgos ultrasonográficos revelaron arterias normales, arterias estrechas y arterias ocluidas crónicamente o de forma aguda. Características patológicas detectadas mediante US se encontraron en el 63% de los pacientes con FR secundario, en el 6% de pacientes con FR primario, y en ninguno con pseudo FP, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Tres diferentes tipos de patología vascular fueron descritos en este estudio: "Tipo 1", mostrando el estrechamiento u oclusión crónica de algunas arterias digitales; "Tipo 2", caracterizado por la misma conclusión que afecta a todas las arterias digitales; y "Tipo 3", incluyendo las oclusiones agudas. Tipo 1 fue encontrado en 3 de 53 pacientes con FR primario y en 19 pacientes con FR secundario incluyendo 5 de 9 pacientes con anti-centrómero positivo; el tipo 2 se produjo en 16 pacientes con ES, CTD y dermatomiositis; y tipo 3 se encontró en 8 pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o vasculitis. Sólo 3 de los 53 pacientes con FR primario tenían oclusión crónica y/o estrechamiento de una a tres arterias digitales y/o palmares. Todos los casos con pseudo FR tuvieron resultados normales. Las arterias cubitales se vieron afectadas con mayor frecuencia que las arterias radiales.

## US en el compromiso pulmonar en ES

La fibrosis pulmonar intersticial (FPI) es una manifestación frecuente de los pacientes con ES. <sup>(48)</sup> La gravedad de la afectación pulmonar puede variar considerablemente, dependiendo de la enfermedad subyacente, y con frecuencia puede ser la causa de la muerte de estos pacientes. <sup>(49, 50)</sup>

La radiografía de tórax convencional ha sido ampliamente utilizada como primer método de imagen para evaluar la FPI, pero la baja sensibilidad en las primeras etapas ha limitado su uso en la práctica clínica diaria.

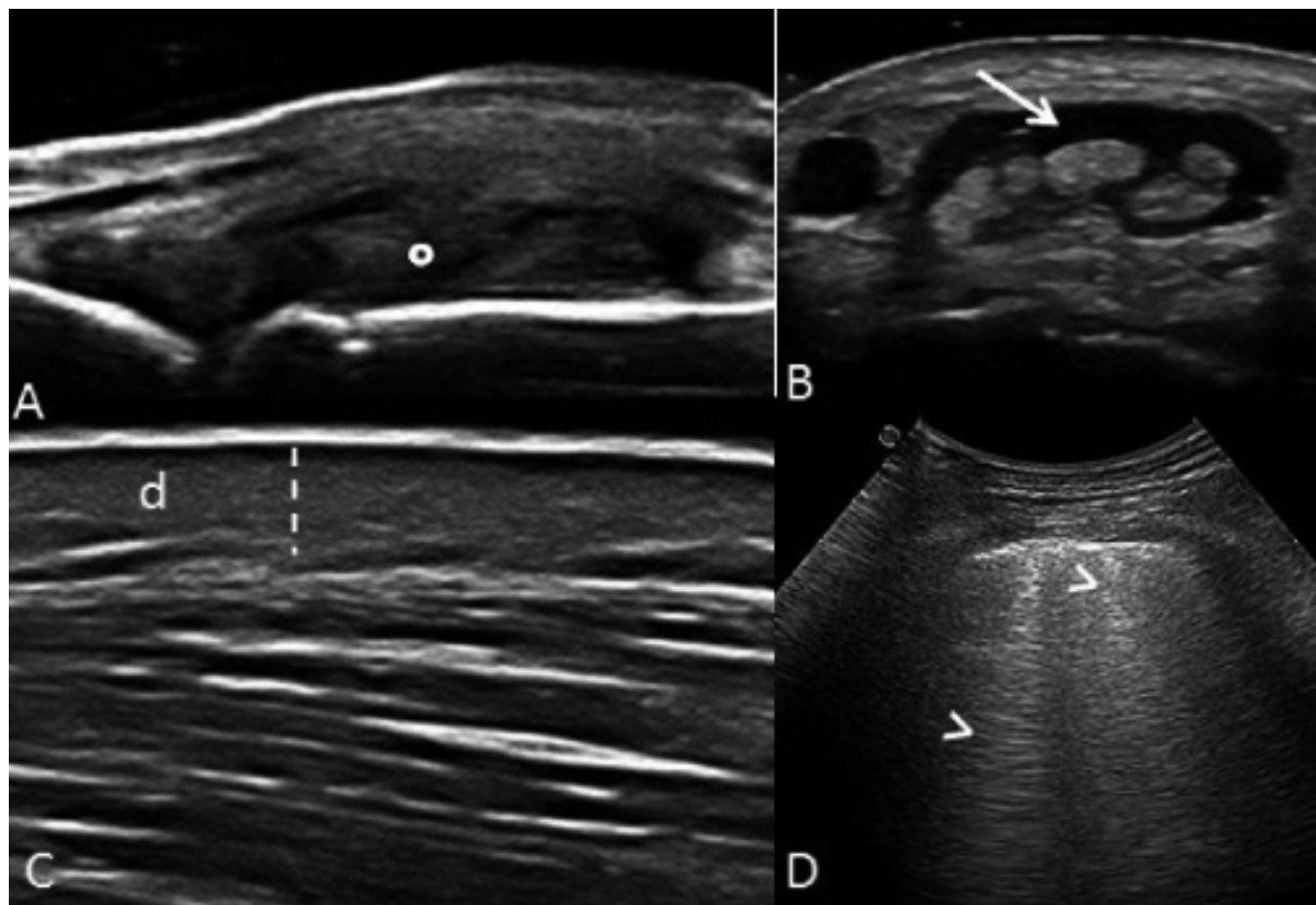
Actualmente la tomografía computada de alta resolución (TAC) es la técnica de imagen más utilizada en la evaluación de la FPI. Además de la detección de la FPI, también se utiliza en la predicción de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la eficacia del tratamiento.

Aunque el papel del US en diferentes enfermedades pulmonares ha sido descrito antes, <sup>(51-58)</sup> sólo recientemente su validez en la evaluación de la FPI ha sido investigada en pacientes con ES. <sup>(59, 60)</sup> Esto ha abierto un nuevo campo de investigación en US centrado en su uso para la evaluación de la FPI en ES. Las lesiones US elementales en la FPI son las líneas B, que consisten en colas de cometas generadas por la reflexión del haz de

ultrasonido en los septos interlobulares subpleurales engrosados. Estas líneas son detectables entre los espacios intercostales de pulmón.

### Evidencia sobre el rol del US en la evaluación del pulmón en ES

Gargani *et al.* <sup>(59)</sup> realizaron un estudio en 33 pacientes con ES distribuidos de acuerdo con el tipo de compromiso (difuso y limitado). Todos los pacientes fueron sometidos a un examen de US a nivel del pulmón en los espacios intercostales a nivel de la cara anterior, media y posterior del tórax. Los hallazgos del US se correlacio-



**Figura 1.** A. Articulación metacarpofalángica. Nótese la distensión de la cápsula articular con presencia de proliferación sinovial (círculo). B. Muñeca en corte transversal. Presencia de una neta distensión de la vaina de los extensores indicativa de una tenosinovitis (flecha). C. Piel. Nótese el aumento del espesor (línea vertical) de la dermis (d). D. Pulmón. Se evidencia la presencia de dos líneas B (cabezas de flecha) que se origina del área subpleural.

naron con los hallazgos de la TAC en la cuantificación de la FPI. Los autores encontraron que las líneas B fueron más frecuentes en la forma difusa que en la forma limitada de ES.

Tardella *et al.* <sup>(61)</sup> realizaron un estudio similar que incluyó 34 pacientes consecutivos con diferentes enfermedades del tejido conectivo. El estudio tuvo como objetivo determinar la validez del US en la evaluación de la FPI comparando sus resultados con los de la TAC. El estudio de US se llevó a cabo en 50 espacios intercostales en la parte anterior, media y posterior del tórax. Propusieron una puntuación semicuantitativa de las líneas B para determinar la gravedad de la FPI y facilitar una correlación con los hallazgos de la TAC (Figura 1D). La puntuación consistía en: grado 0 = normal (< 10 líneas B); grado 1 = leve (11 a 20 líneas B); grado 2 = moderado (21 a 50 líneas B) y grado 3 = marcado (> 50 líneas B). Los resultados mostraron una correlación lineal significativa entre la puntuación semicuantitativa del US y la puntuación con la TAC del tórax. Una correlación positiva se encontró, además, entre las líneas B y los valores de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Finalmente se documentó una excelente confiabilidad entre observadores en la detección de las líneas B.

Los autores declararon que una media de 23,3 minutos fue necesaria por cada paciente para evaluar el tórax mediante US.

Siguiendo esta línea, Gutierrez *et al.* propusieron la utilidad de una evaluación ecográfica simplificada para la cuantificación de la FPI en 36 pacientes con CTD. <sup>(62)</sup> Para la validez de constructo fue utilizada la TAC como estándar de oro. También se investigó la viabilidad y fiabilidad inter e intra-observador.

Una puntuación de US simplificada fue creada, que incluía la evaluación de 14 espacios intercostales bilateralmente. Para la parte anterior del tórax: el segundo espacio a lo largo de las líneas paraesternales, el cuarto espacio a lo largo de la línea medio-clavicular, axilar anterior y axilar media; para la región posterior del tórax: el octavo espacio a lo largo de la línea paravertebral, subescapular y líneas axilares posteriores. Se encontró correlación significativa entre la evaluación simplificada mediante US y los hallazgos de TAC en la cuantificación y la extensión de la FPI. Por otra parte, se demostró una excelente fiabilidad y por sobre todo se demostró una factibilidad aceptable, ya que el tiempo medio para el examen del tórax por paciente mediante US fue de 8,6 minutos.

Recientemente surgieron datos interesantes de un estudio piloto realizado por Barskova *et al.* <sup>(63)</sup> en 58 pa-

cientes consecutivos con ES. El informe incluyó a 32 pacientes con ES temprana que se sometieron a US y TAC de tórax. Se encontró una concordancia del 83% entre ambos métodos de imagen para la evaluación de la FPI. A partir del análisis de los casos discordantes surge que todos los casos de falsos positivos fueron detectados por el US, proporcionando una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% en ES y ES muy temprana.

## CONCLUSIONES

Desde la introducción del US en el campo de la Reumatología, la atención fue concentrada en producir datos que soportaran su utilidad en diferentes tipos de artritis crónicas. Este entusiasmo y esfuerzo ahora es bien compensado con los datos que demuestran el papel esencial del US en la evaluación de la actividad de enfermedad, sensibilidad al cambio y confiabilidad. <sup>(1-6, 64-68)</sup>

En los últimos años se propusieron diversas iniciativas en búsqueda de nuevas aplicaciones del US en áreas diferentes a la musculoesquelética. Gracias al mejor conocimiento y aplicación de la técnica, estandarización, experiencia y disponibilidad de los transductores de alta resolución, se cuenta con datos preliminares de la aplicación multimodal del US en el estudio de la piel, uñas, vasos y pulmones. <sup>(59-63, 69, 70)</sup>

La ES ofrece una variedad de órganos blanco para evaluar con US. A pesar de esto tenemos un largo camino para recorrer. La evidencia publicada recientemente reafirma la baja sensibilidad de la evaluación clínica y confirma la accesibilidad con el US a distintas estructuras comprometidas en esclerosis sistémica y la utilidad de la técnica, particularmente en la cuantificación de la extensión del compromiso dérmico, en la clasificación de la enfermedad y en la evaluación del proceso inflamatorio.

Nuevos conocimientos fueron introducidos al incluir el US en el estudio de la ES. La utilización del ultrasonido ha cambiado la visión del compromiso articular en estos pacientes, proporcionando información más detallada sobre la artropatía inflamatoria que incluye proliferación sinovial, hipervascularidad (señal de Doppler poder activa) y erosiones óseas similares a artritis reumatoide (Tabla 1).

La piel todavía permanece como un área incierta para la aplicación del ultrasonido. Al momento su mayor utilidad se relaciona con la medición del grosor de la piel que puede ayudar a los clínicos a evaluar la extensión del compromiso dérmico.



<b>Tabla.1</b>		
<b>Sumario de los estudios de ecografía en esclerosis sistémica.</b>		
<b>Área estudiada</b>	<b>Referencia</b>	<b>Resultados</b>
<b>Musculoesquelética</b>	Cuomo <i>et al.</i> <sup>(13)</sup>	Escaneo de manos y muñecas, en comparación con AR. Gran espectro de anormalidades: proliferación sinovial, derrame articular, PD intraarticular, erosiones. Superioridad del US respecto al examen físico y Rayos X.
	Cuomo <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Compromiso tendinoso (frote tendinoso) en áreas de muñecas, metacarpofalángicas, rodillas, tobillos. Tenosinovitis y/o tendinitis en 38 % de los pacientes.
	Tagliafico <i>et al.</i> <sup>(17)</sup>	Compromiso tendinoso a nivel de poleas A1. Engrosamiento de las poleas A1 y fuerte correlación entre test clínico que mide la deshabilidad tendinosa con duración de la enfermedad.
	Chitale <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	Comparación con resonancia magnética para inflamación sinovial en pacientes con artralgias, pero sin artritis inflamatoria. Baja sensibilidad respecto a la resonancia magnética, pero superior al examen clínico para detectar inflamación subclínica.
	Elhai <i>et al.</i> <sup>(18)</sup>	Alta prevalencia de compromiso de las articulaciones y tendones de las manos. Especificidad de tenosinovitis con patrón fibrótico en la ES. Sensibilidad superior respecto al examen clínico.
	Iagnocco <i>et al.</i> <sup>(19)</sup>	Presencia de proliferación sinovial, derrame articular, PD intraarticular sobreponible a la artritis reumatoide. No hay diferencias entre ambas enfermedades en la presencia de erosiones.
<b>Piel</b>	Ihn <i>et al.</i> <sup>(28)</sup>	Alta sensibilidad y especificidad de engrosamiento dérmico en antebrazo y mano en ES.
	Scheja <i>et al.</i> <sup>(29)</sup>	Comparación con palpación clínica, demostrando fiabilidad para medición de grosor de la piel.
	Moore <i>et al.</i> <sup>(30)</sup>	Índice sonográfico de medición en 17 sitios con baja variabilidad inter e intra-observador.
	Akesson <i>et al.</i> <sup>(31)</sup>	Combinación de medición de grosor y ecogenicidad. Capacidad de reconocer cambios mínimos y con el progreso de la enfermedad.
	Hesselstrand <i>et al.</i> <sup>(32)</sup>	Capacidad de reconocer fases edematosas (pre-clínicas) de la enfermedad. Correlación positiva con mRSS global.
	Kaloudi <i>et al.</i> <sup>(34)</sup>	Capacidad de detectar engrosamiento dermal digital con buena reproducibilidad. Correlación positiva entre engrosamiento dermal y las distintas fases clínicas.

Área estudiada	Referencia	Resultados
	Sedky <i>et al.</i> <sup>(34)</sup>	Correlación de cambios en piel y tejido subcutáneo. Disminución de la grasa subcutánea con el progreso de la enfermedad.
	Di Geso <i>et al.</i> <sup>(36)</sup>	Elastosonografía puede mejorar fiabilidad de mediciones de engrosamiento dermal.
<b>Síndrome de Raynaud</b>	Arntz <i>et al.</i> <sup>(40)</sup> McIlroy <i>et al.</i> <sup>(41)</sup> Barrière <i>et al.</i> <sup>(42)</sup> Le Quentrec <i>et al.</i> <sup>(43)</sup>	Cambios en señal Doppler inducido luego de prueba de vasoconstricción.
	Keberle M. <i>et al.</i> <sup>(45)</sup>	Buena capacidad de discriminación entre síndrome de Raynaud primario y secundario en 90% de los pacientes con ES.
	Lee <i>et al.</i> <sup>(46)</sup>	Buen nivel de correlación entre capilaroscopia y US en la discriminación entre síndrome de Raynaud primario y secundario.
	Schmidt <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	Utilidad en el estudio de las arterias digitales de las manos en pacientes con sospecha de síndrome de Raynaud. Descripción de tres tipos ecográficos de patología vascular.
<b>Pulmones</b>	Gargani <i>et al.</i> <sup>(59)</sup>	Buena correlación de los hallazgos con la tomografía computarizada en la cuantificación de la fibrosis pulmonar.
	Tardella <i>et al.</i> <sup>(61)</sup>	Propuesto índice semicuantitativo (50 espacios intercostales) para determinación de la severidad de la fibrosis pulmonar con buena correlación con los hallazgos en tomografía computarizada del pulmón.
	Gutierrez M. <i>et al.</i> <sup>(62)</sup>	Propuesto índice simplificado de evaluación ecográfica del pulmón (14 espacios intercostales). Correlación significativa entre índice ecográfico reducido y tomografía computarizada en la cuantificación y extensión de la fibrosis pulmonar en ES.
	Barskova <i>et al.</i> <sup>(63)</sup>	Estudio de pacientes con ES avanzada y temprana. Hallazgos ecográficos comparados con tomografía computarizada. Sensibilidad y valor predictivo negativo del US igual al 100% en la identificación de fibrosis pulmonar en pacientes con ES temprana.

Desafortunadamente, estudios prospectivos que evalúen la fuerza de correlación entre los resultados de sonografía, índices clínicos y cambios histológicos (por ejemplo, la prevalencia de los cambios inflamatorios edematosos versus los esclero-fibróticos) todavía no está disponible. Además, la significancia de la asociación entre mRSS y los hallazgos sonográficos (engrosamiento de la piel y/o ecogenicidad) aún es controversial, <sup>(26, 34, 71, 72)</sup> dependiendo principalmente del sitio anatómico evaluado (proximal vs distal, digital vs otras áreas de cuerpo) y la experiencia del sonografista. Adicionalmente, mientras el US registra objetivamente el grosor dérmico, el score mRSS refleja la percepción subjetiva de la "fibrosis" de la piel, que es el resultado de diferentes propiedades de la piel, como elasticidad, textura o fijación. <sup>(26)</sup>

El compromiso microvascular parece ser otra área prometedora para los estudios por ultrasonido, especialmente para la discriminación entre el fenómeno de Raynaud primario y el relacionado a la ES.

Otro impacto clínico relevante emerge de la evaluación de la fibrosis intersticial pulmonar. Los buenos resultados en términos de validación, fiabilidad y viabilidad nos hacen pensar que en un futuro cercano el US podría convertirse en una herramienta esencial de soporte para tomografía computarizada de alta resolución en evaluación de la fibrosis intersticial pulmonar, especialmente para el seguimiento durante el tratamiento y con el objetivo de disminuir la exposición a radiación, un problema relevante en los pacientes que requieren exámenes periódicos para monitorear la progresión de la enfermedad.

A pesar del gran trabajo realizado en este campo, todavía queda mucho por hacer; esta revisión muestra que el US posee las características necesarias para facilitar la práctica clínica en relación al manejo de los pacientes con ES. Las aplicaciones de esta técnica aún continúan desarrollándose y se generarán nuevas oportunidades de aplicación del US, esto informado por trabajos en desarrollo, especialmente dirigidos a comprobar la validez, fiabilidad y sensibilidad en estudios multicéntricos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, Bruyn GA, Collado P, Jousse-Joulin S, Finzel S, Ohrndorf S, Delle Sedie A, Backhaus M, Berner-Hammer H, Gandjbakhch F, Kaeley G, Loeuille D, Moller I, Terslev L, Aegerter P, Aydin S, Balint PV, Filippucci E, Mandl P, Pineda C, Roth J, Magni-Manzoni S, Tzaribachev N, Schmidt WA, Conaghan PG, D'Agostino MA. Responsiveness in Rheumatoid Arthritis. A Report from the OMERACT 11 Ultrasound Workshop. *J Rheumatol* Nov 15, 2013 [Epub ahead of print].
2. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmo L, Crespo M. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007 (Feb 15); 57(1):116-124.
3. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, Chalès G, Chary-Valckenaere I, Conaghan P, Wakefield RJ, Etchepare F, Gaudin P, Grassi W, Heijde Dv, Mariette X, Naredo E, Szkudlarek M. 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):665-71.
4. 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; 65:1433-7.
5. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound — a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004; 43(7):829-38.
6. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2):98-103.
7. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allaire Y. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010; 37:1488-1501.
8. Malcarne VL, Hansdottir I, McKinney A. Medical signs and symptoms associated with disability, pain, and psychosocial adjustment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34:359-67.
9. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005; 34:35-41.
10. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, Drape JL, Mathieu A, Kahan A. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:630-3.
11. Erre GL, Marongiu A, Fenu P, Faedda R, Masala A, Sanna M, Soro G, Tocco A, Piu D, Marotto D, Passiu G. The "sclerodermic hand": a radiological and clinical study. *Joint Bone Spine* 2008; 75:426-31.
12. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:339-50.
13. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:1414-7.
14. Chitale S, Ciapetti A, Hodgson R, Grainger A, O'Connor P, Goodson NJ, Thompson RN, Estrach C, Moots RJ, Grassi W, Anderson ME. Magnetic resonance imaging and musculoskeletal ultrasono-

- graphy detect and characterize covert inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with arthralgia. *Rheumatology* 2010; 49:2357-61.
15. Abdel-Magied RA, Lotfi A, Abdel Gawad EA. Magnetic resonance imaging versus musculoskeletal ultrasonography in detecting inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with hand arthralgia. *Rheumatol Int* 2013; 33:1961-6.
  16. Cuomo G, Zappia M, Iudici M, Abignano G., Rotondo A, Valentini G. The origin of tendon friction rubs in patients with systemic sclerosis: a sonographic explanation. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1291-3.
  17. Tagliafico A, Panico N, Serafini G, Ghio M, Martinoli C. The thickness of the A1 pulleys reflects the disability of hand mobility in scleroderma. A pilot study using high frequency ultrasound. *Eur J Radiol* 2011; 77:254-7.
  18. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Dreape JL, Kahan A, Allanore Y. Ultrasonographic Hand Features in Systemic Sclerosis and Correlates With Clinical, Biologic, and Radiographic Findings. *Arthritis Care Res* 2012; 64:1244-9.
  19. Iagnocco A, Vavala C, Vasile M, Stefanantoni K, Valesini G, Riccieri V. Power Doppler ultrasound of the hand and wrist joints in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2 Suppl 76):89-95.
  20. Akesson A, Forsberg L, Hederström E, Wollheim F. Ultrasound examination of skin thickness in patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1986; 27(1):91-4.
  21. Czirják L, Nagy Z, Aringer M, Riemekasten G, Matucci-Cerinic M, Furst DE; EUSTAR. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):966-9.
  22. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47 (Suppl 5):44-5.
  23. Myers SL, Cohen JS, Sheets PW, Bies JR. B-mode ultrasound evaluation of skin thickness in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13:577-80.
  24. Serup J. Quantification of acrosclerosis: measurement of skin-phalanx distance in females with 15 Mhz pulsed ultrasound. *Acta Derm Venereol* 1984; 64:35-40.
  25. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1256-63.
  26. Brocks K, Stender I, Karlsmark T. Ultrasonic measurement of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:59-60.
  27. Seidenari S, Belletti B, Conti A. A quantitative description of echographic images of sclerotic skin in patients with systemic sclerosis, as assessed by computerized image analysis on 20 MHz B-scan recordings. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:361-4.
  28. Ihn H, Shimozuma M, Fujimoto M. Ultrasound measurement of skin thickness in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:535-8.
  29. Scheja A, Akesson A. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:283-8.
  30. Moore TL, Lunt M, McManus B, Anderson ME, Herrick AL. Seventeen-point dermal ultrasound scoring system: a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42:1559-63.
  31. Akesson A, Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:791-6.
  32. Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M, Akesson A. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology* 2008; 47:84-7.
  33. Kaloudi O, Bandinelli F, Filippucci E, Conforti ML, Miniati I, Guiducci S, Porta F, Candelieri A, Conforti D, Grassi G, Grassi W, Matucci-Cerinic M. High frequency ultrasound measurement of digital dermal thickness in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1140-3.
  34. Sedky MM, Fawzy SM, El Baki NA. Systemic sclerosis: an ultrasonographic study of skin and subcutaneous tissue in relation to clinical findings. *Skin Res Technol* 2013;19:78-84.
  35. Iagnocco A, Kaloudi O, Perella C, Bandinelli F, Riccieri V, Vasile M, Porta F, Valesini G, Matucci-Cerinic M. Ultrasound elastography assessment of skin involvement in systemic sclerosis: lights and shadows. *J Rheumatol* 2010; 37:1688-91.
  36. Di Geso L, Filippucci E, Girolimetti R, Tardella M, Gutierrez M, De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Reliability of ultrasound measurements of dermal thickness at digits in systemic sclerosis: role of elastosonography. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:926-32.
  37. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45 (Suppl 3):33-5.
  38. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357:2042-8.
  39. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001-8.
  40. Arntz IE, van de Wal HJ, Wijn PF, Skotnicki SH. Quantitative assessment of vasospasm by Doppler spectrum analysis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Surg* 1987; 1:19-28.
  41. McIlroy MB, Targett RC, Roussin A, Seitz WS. Doppler ultrasonic investigation of Raynaud's phenomenon: effect of temperature on blood velocity. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11:719-25.
  42. Barrière H, Litoux P, Berger M, Stalder JF. [Scleroderma: peripheral vascular exploration by Doppler ultrasound (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107:27-34.
  43. Le Quentrec P, Suterre R, Coget JM, Sarteel AM, Franco G, Mlaren JF. [Diagnosis value of Doppler signal. From the finger pulp (author's transl)]. *J Mal Vasc* 1980; 5:285-7.
  44. Naidu S, Baskerville PA, Goss DE, Roberts VC. Raynaud's phenomenon and cold stress testing: a new approach. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:567-573.
  45. Keberle M, Tony HP, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour Doppler ultrasound. *Rheumatology* 2000; 39:1206-13.
  46. Lee SI, Lee SY, Yoo WH. The usefulness of power Doppler ultrasonography in differentiating primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006; 25:814-8.
  47. Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Wernicke D. Color Doppler ultrasonography of hand and finger arteries to differentiate primary from secondary forms of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2008; 35:1591-8.
  48. Shahin AA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Treat Respir Med* 2006; 5:429-36.

49. Manganelli P, Salaffi F, Pesci A. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases as assessed by bronchoalveolar lavage. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26:740-54.
50. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *Ultrasound Med* 2009; 28:163-74.
51. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134:117-25.
52. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, Tostivint I, Mezière G. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:955-8.
53. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med* 1999; 25:383-8.
54. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8:474-9.
55. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005; 127:1690-5.
56. Picano E, Gargani L, Gheorghiane M. Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev* 2010; 15:63-72.
57. Sperandeo M, Varriale A, Sperandeo G, Filabozzi P, Piattelli ML, Carnevale V, Decuzzi M, Vendemiale G. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: our experience. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:723-39.
58. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:16.
59. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, Scali MC, Monti S, Mondillo S, Bombardieri S, Caramella D, Picano E. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology* 2009; 48:1382-7.
60. Doveri M, Frassi F, Consensi A, Vesprini E, Gargani L, Tafuri M, Picano E, Della Rossa A, Delle Sedie A, d'Ascanio A, Giacomelli C, Bazzichi L, Bombardieri S. Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis. *Reumatismo* 2008; 60:180-4.
61. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, Filippucci E, Grassi W. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol* 2012; 39:1641-7.
62. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, Bichiseccchi E, Filippucci E, Grassi W. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders — preliminary results. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R134.
63. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, Conforti ML, Porta F, Pignone A, Caramella D, Picano E, Cerinic MM. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:390-5.
64. Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, D'Agostino MA, Möller I, Terslev L, Backhaus M, Balint PV, Filippucci E, Baudoin P, van Vugt R, Pineda C, Wakefield R, Garrido J, Pecha O, Naredo E; on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis* 2014 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203596.
65. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, Szkudlarek M, Schmidt WA, Jensen PS, Bliddal H, Torp-Pedersen S. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology* 2012; 51:2034-8.
66. Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grassi W, van der Heijde D, de Miguel E, Wakefield RJ, Logeart I, Dougados M. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: results from a multicenter, randomized study. *Arthritis Care Res* 2013; 65:879-87.
67. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1111-4.
68. Kissin EY, Niu J, Balint P, Bong D, Evangelisto A, Goyal J, Higgs J, Malone D, Nishio MJ, Pineda C, Schmidt WA, Thiele RG, Torralba KD, Kaeley GS. Musculoskeletal ultrasound training and competency assessment program for rheumatology fellows. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1735-43.
69. Gutierrez M, Worstman X, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Grassi W. High frequency ultrasound imaging in the evaluation of psoriasis: nail and skin involvement. *Journal of Ultrasound. J Ultrasound Med* 2009; 28:1569-1574.
70. Gutierrez M, De Angelis R, Bernardini ML, Filippucci E, Goteri G, Brandozzi G, Lemme G, Campanati A, Grassi W, Offidani A. Clinical, power Doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: short-term monitoring in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol* 2011; 164:33-7.
71. Krieg K, Takehara K, Karlsmark T. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:14-8.
72. Michio H. Usefulness of cutaneous ultrasound apparatus in systemic sclerosis. *Jpn J Dermatol* 2002; 112:1585-91.

Correspondencia:

Marwin Gutierrez  
Profesor Asistente de Reumatología  
Departamento de Reumatología  
Università Politecnica delle Marche  
Jesi, Ancona, Italia  
Tel. +39 0731534125 - 132  
Mob. +39 3281974541  
Fax. +39 0731534124