

# Falta de Asociación entre Inflamación Subclínica Evaluada por Ultrasonido y Niveles de Citocinas en Artritis Reumatoide

CRISTINA HERNÁNDEZ-DÍAZ<sup>(1)</sup>, GUADALUPE SÁNCHEZ-BRINGAS<sup>(2)</sup>, LUCIO VENTURA-RÍOS<sup>(1)</sup>, ÁMBAR LÓPEZ-MACAY<sup>(3\*)</sup>, ALBERTO LÓPEZ-REYES<sup>(4\*)</sup>, CARLOS PINEDA<sup>(5)</sup>, MANUEL ROBLES-SAN ROMÁN<sup>(6)</sup>, MÓNICA SANTAMARÍA-OLMEDO<sup>(4\*)</sup>, ANGÉLICA VARGAS<sup>(7)</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Ultrasonido Musculoesquelético y Articular. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias, Bióloga. Depto. de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Doctor en Biología Experimental (QFB). Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Doctor en Biología Experimental (químico), Biólogo. Laboratorio de Líquido Sinovial Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México.

<sup>5</sup> Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México.

<sup>6</sup> Servicio de Reumatología, Centro Médico Metepec. Estado de México, México.

<sup>7</sup> Servicio de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Ciudad de México, México.

## Palabras clave:

artritis reumatoide  
remisión  
ultrasonido

## RESUMEN

**Antecedentes:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por proliferación sinovial, ruptura de cartilago y destrucción ósea. Los biomarcadores en AR no se utilizan en forma rutinaria para evaluar la inflamación y tampoco la remisión. El ultrasonido musculoesquelético (US) visualiza los cambios en las articulaciones y el daño morfoestructural, mejorando la evaluación de la sinovitis. **Objetivo:** Identificar y describir la inflamación subclínica en pacientes con AR en remisión, utilizando US.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con AR en remisión. Se realizó una evaluación clínica con DAS28; se tomó muestra de sangre para analizar citocinas. Un ecografista reumatólogo sin acceso a datos clínicos realizó un conteo ecográfico utilizando el score-7. Se utilizaron parámetros de tendencia central, análisis de correlación bivariada y X cuadrado. Se estableció un nivel de confianza del 95% y, por tanto, cualquier valor  $p \leq 0.05$  se consideró significativo.

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes con AR. La edad media fue de  $45,26 \pm 12,24$  años. Los niveles de citocinas asociadas al tiempo de la AR desde la remisión, no fueron estadísticamente significativas. El ultrasonido en los pacientes evidenció al menos una de las lesiones elementales; en escala de grises, la sinovitis ocurrió en un 94,7%; sinovitis con señal Doppler de poder (DP) 52,6%; en cuanto a erosiones, se registraron, respectivamente, un 55,3% en escala de grises y un 15,8% con DP. DAS28  $> 2,04$  fue positivo al asociarse con el recuento de articulaciones dolorosas y significativo ( $p=0,009$ ).

**Autor corresponsal** Hernández-Díaz, Cristina

Calz. México-Xochimilco 289. Col. Arenal de Guadalupe

Del. Tlalpan. Ciudad de México. México CP. 14389. Tel. (52) 55 59 99 10 00, ext. 19009

Mail: cristy\_hernandez@prodigy.net.mx

Conclusión: La asociación entre la sinovitis clínica y en ecografía no tiene correlación con los criterios de AR en remisión, independientemente de cuán estricta sea su aplicación.

## Lack of association between ultrasound-defined subclinical inflammation and cytokines levels in rheumatoid arthritis

### Keywords:

rheumatoid arthritis  
remission  
ultrasound

### SUMMARY

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, characterized by synovial proliferation, cartilage breakdown and bone destruction. Biomarkers are not routinely used to evaluate inflammation neither remission. Musculoskeletal ultrasound visualizes joint changes and morpho-structural damage improving the assessment of synovitis.

Objective: To identify and describe subclinical inflammation in patients with RA in remission using US.

Methods: RA patients in remission were included. A clinical evaluation and DAS28 score performed; a blood sample took to analyze cytokines. A rheumatologist ultrasonographer blinded to clinical data performed a US 7-score joint count. Central tendency parameters, bivariate correlation analysis, and X Square were used. A confidence level of 95% was set and, therefore, any p-value  $\leq 0.05$  was considered as significant.

Results: 38 RA patients were included. Mean age was  $45.26 \pm 12.24$  years. Cytokines associated with the time since remission was not statistically significant. Patients displayed at least one of US elementary lesions; gray-scale synovitis occurred in 94.7%; synovitis with PD signal 52.6%; gray-scale erosions 55.3% and erosions with PD 15.8% respectively. DAS28  $> 2.04$  positive for tender joint count was significant ( $p=0.009$ ).

Conclusion: The association between the clinical and US synovitis does not correlate with RA remission criteria no matter how strict is its application.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por un proceso inflamatorio mediado por una sinapsis inmunológica entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T CD4+, lo que conlleva una pérdida de tolerancia y homeostasis en la sinovia. En etapas avanzadas de la AR, la angiogénesis promueve la proliferación sinovial, ruptura de cartílago y destrucción ósea, provocando desalineación de las articulaciones, deformidad, disfuncionalidad e invalidez<sup>(1)</sup>. Es de suma importancia lograr un control estricto de la enfermedad a fin de evitar daño morfoestructural y mantenerla en remisión. Conforme a los criterios de remisión de AR ACR/EULAR 2011 (en cualquier punto en el tiempo, el recuento de articulaciones dolorosas es  $\leq 1$ , el recuento de articulaciones inflamadas es  $\leq 1$ , la proteína C-reactiva  $\leq 1$  mg/dl, la

evaluación global del paciente es  $\leq 1$  (en una escala 0-10) y/o en cualquier momento en el tiempo un recuento SDAI simplificado  $\leq 3,3$ )<sup>(2)</sup>, no se utilizan métodos de imagenología para definir la remisión, y esta limitante puede obviar el hecho teórico de que pueda existir inflamación residual en algunos pacientes cuya enfermedad parezca inactiva en base a los criterios conocidos<sup>(3)</sup>.

La ecografía (US) musculoesquelética es una técnica de imagenología exequible y asequible para visualizar el daño articular morfoestructural y los cambios extra-articulares en la AR. La sensibilidad al US permite que las erosiones se visualicen incluso en tamaños milimétricos. También permite cuantificar la neovascularización relacionada al proceso inflamatorio de la AR mediante la aplicación de tecnología de

Doppler poder (DP). La ecografía ha contribuido a la mejora de la evaluación de la sinovitis y el daño morfoestructural, como se prueba en varios estudios que comparan esta técnica con la radiología convencional, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (IRM) <sup>(4-10)</sup>.

Actualmente, la duda acerca de si los actuales criterios para remisión clínica reflejan una remisión completa del proceso inflamatorio sigue sin respuesta. La evidencia sugiere que la existencia de inflamación subclínica promueve la progresión de daño articular morfoestructural durante la remisión <sup>(11)</sup>. Adicionalmente, destaca la falta de evaluación con distintos biomarcadores de aquellos utilizados rutinariamente para evaluar el estado de remisión del paciente.

Si bien la histopatología se ha utilizado como el estándar de oro para evaluar la remisión articular, existe evidencia de que no es siempre confiable para mostrar inflamación <sup>(12)</sup>, y se ve limitada por su naturaleza invasiva.

El propósito del estudio fue identificar y describir la inflamación subclínica en pacientes con AR en remisión utilizando US, y en segundo lugar establecer una asociación entre las citocinas inflamatorias y la evidencia por US de la AR en remisión.

## Material y métodos

### Pacientes

Se incluyeron pacientes de tres clínicas reumatológicas para pacientes ambulatorios (departamento de Reumatología en el Instituto Nacional de Rehabilitación; departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología y consultas privadas de Reumatología en el Centro Médico Metepec); mayores de 18 años de edad, que cumplieran con los criterios de clasificación ACR-EULAR. Su reumatólogo tratante determinó remisión, aplicando criterios ACR 1981 o ACR/EULAR 2011 <sup>(13,14)</sup>; se recabaron datos demográficos, clínicos y serológicos.

El estudio se llevó a cabo conforme a la Declaración de Helsinki y a normativa local. El comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación aprobó el protocolo del estudio (N° 35/11) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

### Perfil de citocinas

Se obtuvo sangre venosa mediante flebotomía inmediatamente después del estudio por ecografía. Se obtuvo suero mediante centrifugación de la sangre a 2.000 rpm durante 15 minutos y se almacenaron las alícuotas de suero

a -80°C. Subsecuentemente, se cuantificaron interleucinas (IL) 1 $\beta$ , 2, 4, 5, 6, 8, 10, GMSC; y TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  por kit ELISA (panel humano ultrasensible de citocina 10 -plex (Invitrogen, CA, USA) siguiendo el protocolo del fabricante.

### Evaluación por Ecografía

Un reumatólogo ecografista, sin acceso a la evaluación clínica realizó un recuento articular basado en el score-7 (recesos radio y medio carpianos, articulación MCF 2 y 3 dorsal y palmar, articulaciones IFP 2 y 3 dorsal y palmar y articulaciones MTF 2 y 5) en planos ortogonales en escala de grises y con Doppler de poder, como lo describe Backhaus y cols <sup>(15)</sup>. Se utilizaron, un equipo Siemens Acuson Antares<sup>®</sup> con transductor lineal de 5-13 MHz y un equipo Esaote MyLab 25<sup>®</sup> con un transductor lineal de 12-18 MHz. Los parámetros de DP se ajustaron para el Siemens Acuson Antares<sup>®</sup> de la siguiente forma: frecuencia 8.9 MHz, PRF 610 Hz y ganancia de 50-70%; Esaote MyLab 25<sup>®</sup> DP en frecuencia de 8.0 MHz, PRF 750 Hz y ganancia de 50-70%. La ganancia de color se estableció para ambos tipos de equipos apenas por debajo del nivel de la cortical que causa la aparición de artefactos de ruido.

Las lesiones elementales (sinovitis, tenosinovitis y erosiones) se definieron conforme a OMERACT <sup>(16)</sup>. La señal DP se puntuó sobre una base semicuantitativa: 0 = sin señal, 1 = 1-3 señales a través del área evaluada, 2 = más de 3 señales a través del área evaluada y/o señal en menos de una mitad del área estudiada, 3 = señales en más de la mitad del área estudiada <sup>(17)</sup>.

### Análisis estadístico

Realizado conforme a las variables del estudio; se calcularon parámetros de tendencia central (mediana, moda y rango) para datos demográficos como edad, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, DAS28, tiempo transcurrido desde la remisión. Para el análisis de las variables independientes (citocinas y parámetros de US), se utilizaron análisis de correlación bivariada y prueba X<sup>2</sup>. Se estableció un nivel de confianza del 95% y, por tanto, cualquier valor  $p \leq 0,05$  se consideró significativo. Mediante cálculo estadístico el resultado del DAS28 se dividió en cuatro rangos para analizar de mejor manera las posibles asociaciones.

## Resultados

Se incluyeron 38 pacientes con AR que cumplieron el criterio de clasificación ACR y criterio de remisión ACR/EULAR 2011. La edad media fue de 45,26 $\pm$ 12,24 años. Las ca-

racterísticas demográficas y de la enfermedad se muestran en la Tabla 1. La comorbilidad, ejercicio, actividad laboral o medicamentos concomitantes no fueron tomados en consideración para el objetivo de este estudio.

**Tabla 1.**  
**Características clínicas demográficas y AR**

	Media
Edad (años)	45.26±12.24
Tiempo desde la remisión (meses)	15.63±13.42
DAS28	1.53±0.42
DMARDs	%
Metotrexato	76.3%
Sulfasalazina	26.3%
Hidroxicloroquina	44.7%
Leflunomida	13.2%
Esteroides	10.5%
Terapia biológica	21.1%
Más de un medicamento combinado	15.8%

El DAS28 fue subdividido en rangos para analizar mejor las posibles asociaciones clínicas, de citocinas y de US (Tabla 2). La Tabla 3 mostró el análisis de las citocinas y mostró valores que no pueden ser leídos aisladamente. Los niveles de citocinas asociados con el tiempo transcurrido desde la remisión no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, hubo una tendencia de niveles de citocinas aumentados cuando el paciente tenía entre 0-6 meses y 13-24 meses desde la remisión en comparación con el paciente que tenía entre 7 - 12 y 25 - 48 meses desde la remisión.

Todos los pacientes mostraron al menos una lesión elemental de US (Figura 1); de éstas, la sinovitis de escala de grises ocurrió en un 94,7%; la sinovitis con señal DP en 52,6%; erosiones 55,3% y erosiones con DP en 15,8% respectivamente (Tabla 4).

No se encontraron asociaciones significativas entre los datos clínicos, US y citocinas con el tiempo transcurrido desde la remisión. De modo similar, la asociación entre el tiempo desde la remisión y el daño US morfoestructural no fue significativo estadísticamente. La asociación entre daño

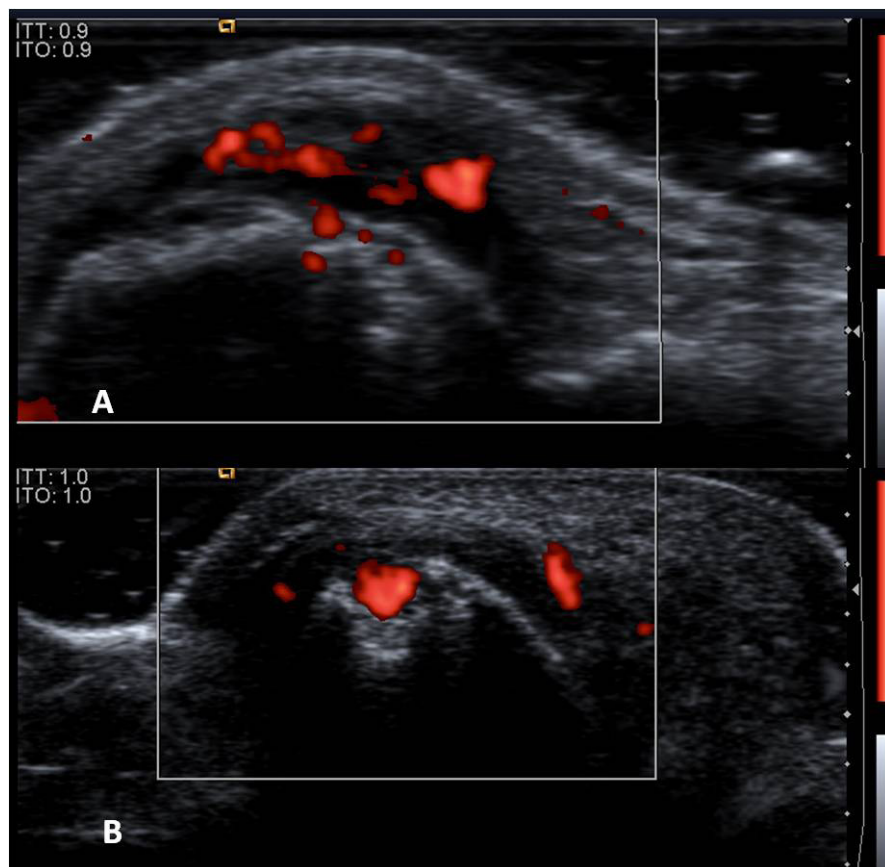
morfoestructural con cada citocina no fue importante estadísticamente. En un subanálisis, el DAS28 se dividió en rangos para mostrar asociaciones precisas entre el conteo de articulaciones dolorosas detectadas por evaluación clínica y/o presentes en lesiones inflamatorias de US (sinovitis con erosiones con DP). De éstas, los resultados principales mostraron que con el DAS28 >2.04 el conteo de articulaciones dolorosas positivo fue significativo (p=0.009), en tanto que la sinovitis y erosiones con DP no tenían asociación significativa (p=0.21 y p=0.47 respectivamente); todos los datos se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 2.**  
**Subanálisis del DAS28**

DAS28	Frecuencia (pts)	%
Hasta 1.14	7	18.4
Hasta 1.3	10	26.3
Hasta 1.52	6	15.8
Hasta 2.04	9	23.7
>2.04	6	15.8
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 3.**  
**Características de las citocinas**

Citocina (pg/dl)	Media	SD	Min	Max
IL-1b	0.3537	0.47888	0.00	2.19
IL-10	7.5716	28.79330	0.00	176.90
IL-6	2.4203	5.12174	0.00	20.42
GM-CSF	10.4679	28.63712	0.00	161.09
IL-5	0.8421	1.92885	0.00	10.21
IFN-γ	0.1047	0.09214	0.00	0.36
TNF-α	3.6926	7.94700	0.02	37.80
IL-2	0.9124	2.24313	0.06	13.62
IL-4	5.7608	16.97864	0.08	103.33
IL-8	38.8663	117.72600	0.00	699.12



**Figura 1.** Lesiones elementales encontradas en pacientes con AR en remisión; en la figura se representa una imagen longitudinal de una articulación metacarpofalángica (MCF) mostrada en A) sinovitis con señal DP y una erosión “caliente” En B) es la vista lateral de una articulación MCF mostrando una sola erosión “caliente”

**Tabla 4.**  
**Características de las lesiones elementales por US**

Lesión por US / % (n)	Presente	Ausente
Sinovitis	94.7 (36)	5.3 (2)
Sinovitis con PD	52.6 (20)	47.4 (18)
Erosiones	55.3 (21)	44.7 (17)
Erosiones con PD	15.8 (6)	84.2 (32)

**Tabla 5.**  
**Subanálisis del DAS28 y lesiones clínicas/US**

Lesiones/DAS28		0 – 1.14	1.15 – 1.3	1.31 – 1.52	1.53 – 2.04	2.05 – 2.6	P
Cuenta de articulaciones dolorosas N= 38	0	7	10	6	5	1	0.009
	1	0	0	0	4	3	
	2	0	0	0	0	1	
	3	0	0	0	0	1	
US lesión con PD	Sinovitis (presente) n=20	6	5	2	3	4	0.213
	Erosiones (presente) n=6	2	2	0	2	0	0.474

## Discusión

La sinovitis fue la más frecuente de las lesiones elementales de US en pacientes con AR en remisión clínica. Esto ya había sido descrito por Brown AK y cols, entre otros, la presencia de sinovitis en escala gris ocurre en el 73-87% de la población de AR en remisión, de estos, del 43% al 56% tenían presente una señal DP. Ellos compararon con IRM y no encontraron asociación con edema óseo, pero se correlacionó bien con la progresión de daño articular evaluado por la radiología convencional en un seguimiento de 12 meses<sup>(10)</sup>. Por tanto, podemos decir que no existe asociación de la evaluación clínica de AR en remisión con la US<sup>(11)</sup> como se demostró previamente con otras técnicas de imagenología. Otros estudios han mostrado la misma disociación entre los datos clínicos (sinovitis) y los hallazgos por ultrasonido (sinovitis y/o erosiones con DP). Kawashiri S y cols demostraron que el DP en cualquier grado estaba presente en el 96,5% de los pacientes con sinovitis clínica y tenían buena correlación con la presencia de erosiones óseas. Estos resultados no son nuevos porque se ha probado esta correlación en el pasado con otras técnicas de diagnóstico

por imágenes tales como IRM para la presencia de sinovitis. Estos datos refuerzan en concepto de progresión radiográfica a pesar de la remisión clínica<sup>(18-24)</sup>. En nuestro estudio se refuerza la importancia de usar DP en la práctica diaria para determinar con precisión un estado libre de sinovitis en pacientes AR con remisión clínica.

El sub-análisis DAS28 mostró que sin importar cuán bajo sea el DAS28 existe sinovitis. Geng Y y cols<sup>(25)</sup> publicaron la misma observación demostrando que la sinovitis sub-clínica persistente y que con un DP bajo la asociación con DAS28 de 1,98 confiere un riesgo más bajo de recaída y más tiempo en remisión. Desafortunadamente, no menciona el criterio para determinar remisión profunda. Alivernini S y cols han demostrado recientemente que DP puede ser detectado cuando desaparece la vascularidad sinovial confirmando remisión en pacientes AR<sup>(26)</sup>. Si bien en nuestro estudio hemos calculado cuatro rangos, aún encontramos DP en todos los grupos, probando que hay aún inflamación incluso en los rangos más bajos para el DAS28. La evaluación de la inflamación subclínica mediante los niveles séricos de

las citocinas no mostró en este estudio datos concluyentes para corroborar la presencia de citocinas inflamatorias favoreciendo un proceso inflamatorio en pacientes AR en remisión clínica. Informes previos sobre los efectos de las citocinas inflamatorias no mostraron correlación entre evidencia clínica o de remisión con las diferentes técnicas de imagen y la progresión del daño estructural articular<sup>(27, 28)</sup>. Recientemente, Ramírez J y cols, caracterizó la influencia de las citocinas inflamatorias y la presencia de señal DP en el estado de remisión; ellos no encontraron una correlación entre la sinovitis activa (establecida por presencia de DP) y los niveles de citocinas pro-inflamatorias<sup>(28)</sup>. Gullick NJ y cols mostró que una señal persistente de DP se asociaba con altos niveles de IL17 en líquido o tejido sinovial en AR, y daño morfoestructural en articulaciones inflamadas con DP presente; sin embargo, la misma asociación no fue establecida en pacientes con AR en remisión<sup>(29)</sup>. La variabilidad de niveles de citocinas en nuestro estudio no pudo ser explicada ya que la comorbilidad, edad, estrés, ejercicio, actividad laboral o medicamentos no fueron tomadas en consideración para el objeto del mismo, por lo que pensamos que estos factores pueden influir en los niveles de citocinas incluso en sujetos normales<sup>(29,30)</sup>.

También, el número de pacientes incluidos en nuestro estudio no nos permitió determinar si estos resultados son típicos en aquellos con una enfermedad activa o condiciones pro-inflamatorias; un estudio doble ciego adecuado con pacientes con AR en remisión y activos y condiciones pro-inflamatorias es obligatorio para establecer la comparación adecuada. La falta de grupo de control también pudo influir en nuestros resultados.

La variación de los niveles de citocinas relacionados con la duración de la remisión no tuvo correlación con la progresión del daño demostrado por el US. Por lo que sabemos, no hay otros estudios que describan hasta ahora esta tendencia. En modelos xenotísulares de inflamación en AR se ha demostrado que la proliferación del panus y la actividad inflamatoria se potencian en un ambiente hipóxico reforzado con citocinas inflamatorias evidenciadas por imágenes de PET con 18F-FDG (glucose analog reflecting glucose cell metabolism) utilizado como marcador de inflamación<sup>(31)</sup>. Sabemos que estudios controlados son necesarios para identificar las asociaciones clínicas, moleculares y de imágenes para ayudar a demostrar y entender los mecanismos que favorecen la existencia de un proceso inflamatorio subclínico durante la remisión en artritis reumatoide.

En este estudio detectamos un alto porcentaje de pa-

cientes con AR en un criterio estricto de remisión clínica con hallazgos por US de inflamación subclínica. El nivel de citocinas no se correlacionó con el DAS28 o con la actividad de la enfermedad evaluada mediante imagen. Se requiere un número mayor de pacientes para determinar estas asociaciones. Es de la mayor importancia la asociación entre la sinovitis US y la señal DP presente que no se correlaciona con el criterio de remisión, sin importar cuán estricto sea.

---

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés respecto a este manuscrito.

---

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano-Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Rheumatol Clin* 2009; 58S(1):1-5.
2. Moya Alvarado P, Laiz A. ¿Es rentable la utilización del DAS en el seguimiento clínico de los pacientes con artritis reumatoide?. *Rheumatol Clin* 2011; 7(4):336-8.
3. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in the assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4):683-90.
4. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, *et al.* Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8(4): 1-9.
5. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, *et al.* Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8(2):1-11.
6. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wadekind F, *et al.* Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints. Sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2492-502.
7. Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Stoltenberg M, Gideon P, Volck B, Skov K, *et al.* Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3):233-6.

8. Moller-Dohn U, Ejberg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, *et al.* Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8(4):R110.
9. Scheel AK, Kay-Geert AH, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, *et al.* Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:595-600.
10. Brown AK, Conaghan P, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, *et al.* An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continues structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2958-67.
11. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with histopathological finding and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1590-5.
12. Mandl P, Balint PV, Brault Y, Backhaus M, D'Agostino MA, Grasi W, *et al.* Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 64(4):1272-82.
13. Pinals RS, Masi AT, Larsen AR, and the Subcommittee for criteria of remission in rheumatoid arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostica and Therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10):1308-15.
14. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, *et al.* American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):573-86.
15. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Sprunk J, Backhaus TM, Hartung W, *et al.* Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project- *Arthritis Care Res* 2009; 61(9):1194-201.
16. Wakefield R, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, *et al.* Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasound pathology. *J Rheumatol* 2005; 32:2485-7.
17. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):955-62.
18. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, *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; 57:116-24.
19. 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; 54(12):3761-73.
20. Saleem B, Brown A, Keen H, Nizam S, Freeston J, Karin Z, *et al.* Disease remission state in patients treated with a combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs. A clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7):1915-22.
21. Wakefield RJ, Freeston J, Hensor EMA, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8):1564-7.
22. Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, *et al.* Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical sinovitis: power Doppler sub-clinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology* 2014; 53:562-569.
23. Sciré CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporalli R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler predicts short-term relapse. *Rheumatology* 2009;48: 1092-7.
24. 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; 64(1):67-76.
25. Geng Y, Han XD, Zhang ZL. Deep clinical remission: an optimised target in the management of rheumatoid arthritis? Experienced from an ultrasonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4):581-6.
26. Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, Bui L, Di Sante G, Peluso G, *et al.* Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission?. *Ann Rheum Dis* 2017 76(7): 1228-36.
27. Reynolds PPM, Heron C, Pilcher J, KielyPDW. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study. *Skeletal Radiol* 2009; 38:473-8.
28. Ramírez J, Ruiz-Esqvide V, Pomés I, Celis R, Cuervo A, Hernández MV, *et al.* Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1):R5.
29. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, Jayaraj DM, Filer A, Kirkham BW, *et al.* Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in rheumatoid arthritis joint. *PLoS One* 2010;5(9):e12516.
30. Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, Serafino L, Covelli M, Scioscia C, *et al.* Lipid profile of rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs changes according to disease activity and predicts clinical response. *Drug Dev Res.* 2014; 75 (Suppl 1):S77-S80.
31. Matsui T, Nakata N, Nagai S, Nakatani A, Takahashi M, Momose T, *et al.* Inflammatory cytokines and hypoxia contribute to 18F-FDG uptake by cells involved in pannus formation in rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 2009;50:920-6.