

CORELAȚII ÎNTRE ULTRASONOGRAFIE ȘI IMAGISTICĂ PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ. FACTORI DE PREDICȚIE IMAGISTICI PENTRU PROGRESIA EROZIUNILOR ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Correlations between ultrasonography and magnetic resonance imaging. Imagistic predictive factors for erosions' progression in rheumatoid arthritis

Andreea Borangiu, V. Moldoveanu, Tania Gudu, Daniela Opreș, M. Abobului, Alexandra Kosevoi, Diana Mazilu, Alexandra Peltea, Ioana Săulescu, Violeta Bojincă, Ruxandra Ionescu
Secția Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfanta Maria”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Rezumat

Introducere. Existența unei progresii radiologice în poliartrita reumatoidă chiar și la pacienții încadrați în remisiune cu impact asupra prognosticului, gradului de dizabilitate și a costurilor socio-economice a impus utilizarea unor metode imagistice care alături de examenul clinic și biologic să crească acuratețea evaluării pacientului. Au fost elaborate 10 recomandări EULAR de implementare a ultrasonografiei și imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu poliartrită reumatoidă. Acestea au la bază numeroase studii ale căror rezultate certifică capacitatea celor două metode de a identifica inflamația subclinică și existența unor factori de prognostic imagistici pentru progresia eroziunilor.

Obiective. Principalul obiectiv al studiului a fost identificarea unei corelații între ultrasonografie și IRM comparând capacitatea fiecărei metode de a detecta inflamația articulară, de a identifica prezența eroziunilor și de a urmări progresia lor la 3 luni. Alte obiective au fost identificarea unor factori predictivi imagistici pentru progresia eroziunilor.

Material și metodă. Lucrarea de față reprezintă o analiză a 26 de pacienți cu poliartrită reumatoidă luați în evidența clinicii „Sfânta Maria”. Studiul se bazează pe analiza foilor de observație ale pacienților, pe evaluarea clinică și imagistică la momentul prezentării și ulterior la 3 luni. Tehnicile imagistice folosite au fost ultrasonografia și imagistica prin rezonanță magnetică. Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a folosit programul IBM SPSS 20.0 pentru Windows.

Rezultate. În rândul pacienților luați în studiu, 22 erau femei și 4 bărbați; durata medie a bolii fiind de 12 ani. S-a obținut o corespondență bună pentru identificarea eroziunilor între ecografie și IRM, atât la baseline, cât și la 3 luni, pentru toate articulațiile urmărite, cu o excepție (pentru MCF3 la evaluarea inițială). S-au obținut corelații semnificative din punct de vedere statistic între edemul osos identificat la IRM la evaluarea inițială și prezența eroziunilor la 3 luni, la același nivel, pentru toate articulațiile examinate, cu excepția MCF3 (la acest nivel corelația a fost nesemnificativă statistic: $r = 0,191$, $p = 0,372$).

Concluzii. Concluzionând, edemul osos reprezintă un factor de predicție pentru progresia eroziunilor și la 3 luni. De asemenea, rezultatele studiului actual au arătat concordanțe între ultrasonografie și IRM, cu semnificație statistică în ceea ce privește identificarea eroziunilor la nivelul articulațiilor luate în studiu (excepție făcând MCF III la evaluarea inițială) la ambele determinări. Conform analizei actuale, sinovita monitorizată ecografic și prezența semnalului Doppler nu prezintă valoare predictivă pentru apariția/progresia eroziunilor la 3 luni.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, imagistică prin rezonanță magnetică, ultrasonografie, eroziuni osoase, progresie

Abstract

Background. The presence of the radiographic progression in rheumatoid arthritis even in patients in clinical remission, with a high impact upon prognosis, disability and socio-economical costs led to the utilization of other imagistic measurements, that added to the clinical and biologic examinations, could be able to increase the accuracy of the patient's evaluation.

Objective. The main objective of the study was identifying a correlation between ultrasonography and magnetic resonance imaging, comparing their ability to detect inflammation, erosions and structural progression at three months. A secondary objective was identifying imagistic predictive factors for erosions' progression.

Adresă de corespondență:

Dr. Andreea Borangiu, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, Bd. Ion Mihalache, nr. 37-39, sector 1, București

E-mail: andreeaborangiu@yahoo.com

Method. This study is an analysis of 26 rheumatoid arthritis patients from „Sf. Maria” Hospital. The study is based upon the information taken from the patient’s charts and upon clinical examination and imagistic assessment, at baseline and at 3 months. Statistical analysis was done by using IBM SPSS 20.0 for Windows.

Results. Among the patients in this study, there was a moderate intraclass correlation in identifying erosions between ultrasonography and magnetic resonance imaging, at baseline and also at 3 months, for all the joints that were assessed, with one exception (MCP 3 at baseline). Statistically significant correlations were obtained for bone oedema identified by IRM at baseline and the presence of erosions at 3 months for all the joints that were evaluated, with one exception, MCP 3 (statistically not significant r, p).

Conclusions. Recent literature data identifies bone oedema assessed by IRM as the most powerful independent prognosis factor for erosion progression at one year, a fact that was confirmed by our study at 3 months. Our study analysis also showed conformity of ultrasonography with magnetic resonance imaging in identifying erosions for the evaluated joints (exception MCP3) for both assessments. Ultrasonographic assessment of synovitis (GS score) and the presence of PD signal is not predictive for appearance/ progression of erosions.

Keywords: rheumatoid arthritis, magnetic resonance imaging, ultrasonography, erosions, progression

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală autoimună asociată cu dizabilitate progresivă, complicații sistemice, mortalitate precoce și costuri socio-economice crescute. Deși cauza este parțial cunoscută, progresele în înțelegerea patogeniei acestei afecțiuni au dus la descoperirea unor noi tratamente și la îmbunătățirea prognosticului. Tratamentul optim în poliartrita reumatoidă implică alături de un examen clinic corect mijloace imagistice care să permită diagnosticarea precoce, stabilirea prognosticului bolii și monitorizarea răspunsului la medicație. Alături de radiografia convențională, tehnici moderne ca ultrasonografia și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sunt folosite în practica clinică, fiind superioare în detectarea precoce a eroziunilor (1,2,3) și vizualizarea directă a locului inflamației, oferind informații suplimentare legate de activitatea bolii (4). Østergaard et al. au identificat că un procent de 78% dintre eroziunile nou apărute sunt vizibile la IRM cu doi ani mai devreme decât pe radiografia convențională. (1). La nivelul zonei cu edem osos vizualizat la IRM există un infiltrat cu celule inflamatorii inclusiv osteoclaste (5), iar prezența sinovitei respectiv a edemului osos cresc riscul de apariție în timp a unei eroziuni în locul respectiv. (6-8). Depistarea și tratarea leziunilor pre-erozive (sinovită, edem osos) poate influența semnificativ progresia distrucției osoase și prognosticul bolii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea de față reprezintă o analiză a 26 de pacienți cu poliartrită reumatoidă luați în evidența clinicii „Sfânta Maria”. Studiul se bazează pe analiza foilor de observație, pe evaluarea clinică și imagistică

la momentul prezentării și ulterior la 3 luni. Tehnicile imagistice folosite au fost ultrasonografia și rezonanța magnetică nucleară, iar probele biologice determinate au inclus pe lângă stabilirea testelor de inflamație ca viteza de sedimentare a sângelui (VSH), proteina C reactivă (CRP) și determinarea factorului reumatoid (FR) și Anticorpilor anti peptid-ciclic citrulinat (ACPA). Principalul obiectiv al studiului a fost identificarea unei corelații între ultrasonografie și RMN comparând capacitatea fiecăreia de a detecta inflamația articulară, de a identifica prezența eroziunilor și de a urmări progresia radiologică a acestora la 3 luni. Alte obiective au fost identificarea unor factori predictivi imagistici pentru progresia modificărilor radiologice.

Dintre pacienții luați în studiu, 22 erau femei și 4 bărbați cu vârsta medie de 62 de ani (cu vârste cuprinse între 37 și 80 de ani). Diagnosticul pozitiv de poliartrită reumatoidă a fost susținut pe baza criteriilor de clasificare ACR (American College of Rheumatology) din 1987, dar și a celor din 2010, pacienții având forme de boală cu evoluție îndelungată, cu evoluția medie a bolii fiind de 12 ani.

Toți pacienții aveau în tratament un remisiv sintetic, 6 dintre cei 26 având asociat și tratament biologic; tratament cortizonic primeau 15 pacienți.

Caracteristicile demografice ale lotului, cum ar fi vârsta, genul, dar și parametrii clinici (număr articulații tumefiate-NAT și dureroase-NAD), și paraclinice (VSH, CRP, DAS 28, VAS) au fost examinate în relație cu modificările identificate la ultrasonografie și IRM. Numărătoarea articulațiilor dureroase și tumefiate a fost efectuată de către un clinician cu experiență în numărarea articulațiilor. Datele demografice se regăsesc în Tabelul 1.

TABELUL 1. Caracteristicile demografice ale lotului

Caracteristici	La prima evaluare	La 3 luni
Vârsta	62,35 (11,03)	
Sex (%F, %B)	84,6%, 15,4%	
NAT	2,58 (2,12)	1,33 (1,73)
NAD	3,54 (2,37)	1,25 (1,80)
VAS	55,46 (20,03)	50,92 (13,94)
CRP (mg/L)	10,15 (9,07)	13,62 (13,25)
VSH (mm/h)	24,27 (16,73)	25,29 (18,58)
DAS28-CRP	4,02 (0,83)	3,21 (0,94)

Pentru ecografia musculoscheletală s-a folosit un aparat ESAOTE MY LAB 70 cu o frecvență a transductorului de 12-15 MHz, măsurătorile fiind făcute conform modelului standardizat existent. S-a folosit o cantitate mare de gel, fără a se exercita presiune, cu degetele în poziție neutră pentru optimizarea semnalului Doppler (9). Examinarea ecografică a cuprins articulațiile RCC (aspect dorsal) și MCF II, III, IV, V (aspect volar), în baza datelor de literatură care au arătat că sinovita se detectează cu mai mare ușurință la nivel volar. (10,11). Examinarea a fost făcută cu aceleași setări ale aparatului, de către același examinator care nu avea cunoștință de examenul clinic al pacienților. Examinarea ecografică s-a repetat la 3 luni.

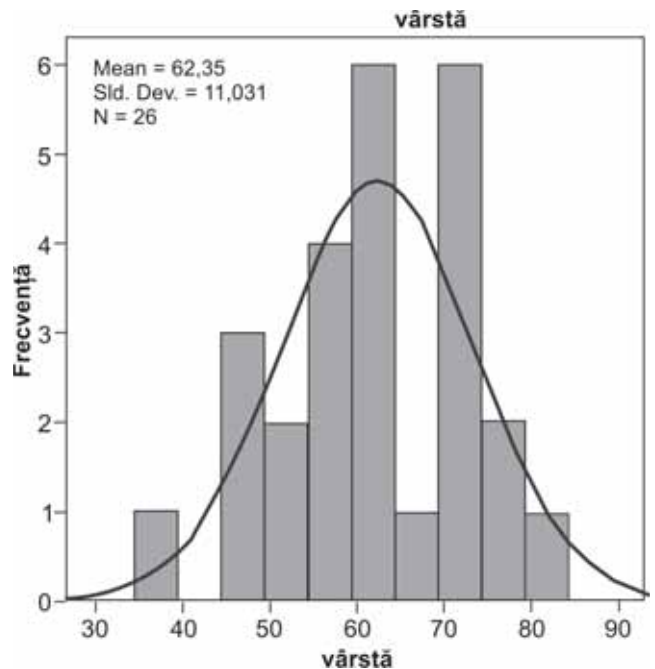
Toți pacienții din acest studiu au fost examinați cu IRM fără gadolinium-diethyltriamepentaacetic acid (Gd-DTPA), datele existente arătând rezultate similare în detectarea osteitei (12). Examenul IRM s-a repetat la 3 luni.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a folosit programul IBM SPSS 20.0 pentru Windows. Datele numerice continue au fost exprimate ca mediană (deviație standard), iar cele nominale ca frecvențe (procentual). Pentru obținerea corelațiilor s-au folosit pentru variabilele numerice cu distribuție parametrică testul Spearman, respectiv Mann Whitney pentru cele cu distribuție non-parametrică, iar pentru variabilele nominale testul Pearson's chi square. Pentru toate, s-a considerat semnificativă statistic valoarea $p < 0,05$. Pentru estimarea corespondenței între două măsurători s-a folosit corelația interclasă (coeficientul de corelație interclasă).

REZULTATE

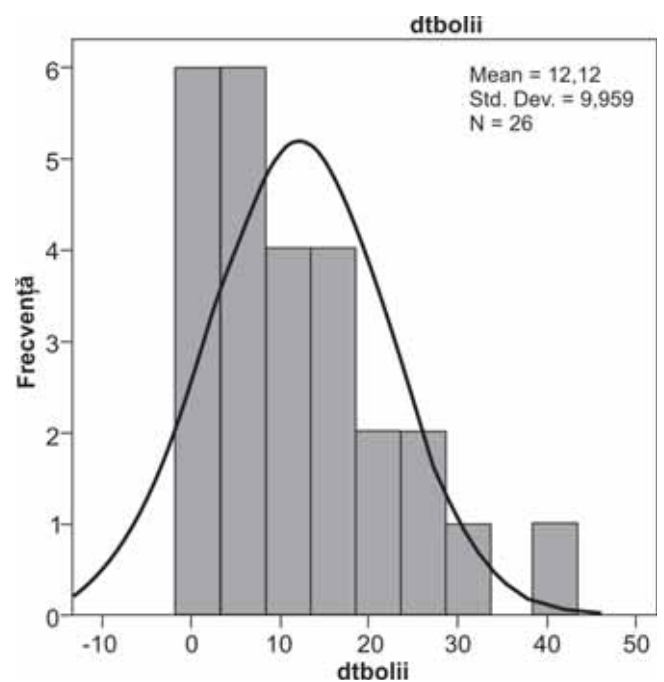
Au fost luați în studiu 26 de pacienți cu poliartrită reumatoidă internați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Sfânta Maria“, din care 22 de femei și 4 bărbați, ceea ce reprezintă un procent de 84,61% pentru femei și 15,38% pentru bărbați. Datele din literatură arată o prevalență a poliartritei reumatoide mai mare în rândul sexului

feminin, cu o incidență de 4-5 ori mai mare sub vârsta de 50 de ani, dar cu un raport femei/bărbați la cei peste 60-70 de ani de 2 (13). După cum reiese din Fig. 1, vârsta medie a pacienților a fost de 62 de ani (cu vârste cuprinse între 37 și 80 de ani).

**FIGURA 1.** Vârsta medie a pacienților

Dintre cei 26 de pacienți, 15 primeau tratament cortizonic (57,69%); toți pacienții aveau în schema de tratament un remisiv, iar 6 dintre ei, reprezentând un procent de 23%, aveau asociat tratament biologic.

Durata medie a bolii la pacienții luați în studiu, după cum reiese din Fig. 2, este de aproximativ 12 ani.

**FIGURA 2.** Durata medie a bolii (ani)

Pe baza valorii DAS28-CRP s-a apreciat încadrarea pacienților în remisiune/boală minim activă/moderat activă sau intens activă la determinarea inițială și ulterior la 3 luni, după cum reiese din Fig. 3 și 4. Valoarea medie a DAS28 la prima evaluare a fost de 4,03 (0,83), iar la reevaluarea de la 3 luni de 3,21 (0,94), majoritatea pacienților fiind încadrați la ambele determinări în activitate medie de boală.

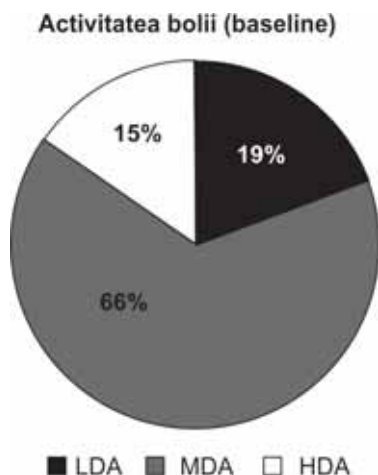


FIGURA 3. Distribuția pacienților în funcție de activitatea bolii (la prima evaluare)

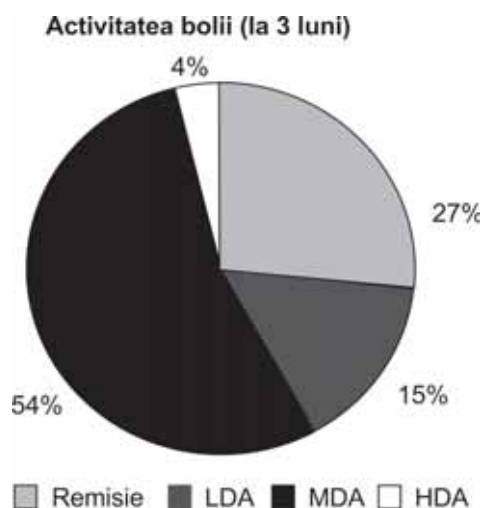


FIGURA 4. Distribuția pacienților în funcție de activitatea bolii (la 3 luni)

Evaluarea imagistică a pacienților s-a bazat pe ultrasonografie și IRM, atât la momentul inițial cât și peste 3 luni. Au fost evaluate articulațiile RCC – aspect dorsal, MCF II, III, IV – aspect volar.

În ceea ce privește identificarea eroziunilor, s-a obținut o corespondență bună între ecografie și IRM atât la baseline, cât și la 3 luni, pentru toate articulațiile urmărite, cu o excepție (pentru MCF3 la evaluarea inițială).

TABELUL 2. Corespondența IRM – ultrasonografie în identificarea eroziunilor

Articulație	Coeficientul de corelație interclasă	
	Baseline	La 3 luni
RCC		
MCF2	0,696	0,390
MCF3	0,059	0,217
MCF4	0,573	0,334
MCF5	0,610	0,327

Pentru RCC, toți pacienții prezentau eroziuni, atât inițial, cât și la 3 luni, variabilele folosite fiind constante, astfel încât nu au putut fi prelucrate statistic (posibilul motiv fiind durata mare de evoluție a bolii la momentul studiului, durata medie a bolii fiind de 12 ani). Gradul de corespondență este moderat/mediu, fapt dovedit de valoarea coeficienților de corelație interclasă (v. Tabelul 2). Datele din literatură arată că ecografia musculoscheletală este superioară radiografiei convenționale în detectarea eroziunilor în poliartrita reumatoidă, eficacitatea fiind comparabilă cu a IRM (14). În Fig. 5 este surprinsă progresia eroziunii la nivelul carpului atunci când se face evaluarea la 3 luni.

S-a încercat identificarea unor factori predictivi imagistici pentru apariția eroziunilor la 3 luni. În acest sens, s-a încercat corelarea prezenței sinovitei (ecografie) și a edemului osos (IRM) la momentul primei evaluări cu prezența eroziunilor (la IRM) la 3 luni. S-a urmărit fiecare articulație în parte (RCC și MCF II, III, IV și V). La prima evaluare, a fost notată la IRM prezența/absența edemului osos, la ecografie sinovită cu scorul Gray scale (GS) și Power Doppler (PD > 1). La 3 luni, a fost notată prezența/absența eroziunilor la IRM. În final, au fost excluse din prelucrarea statistică variabilele ce exprimau prezența/absența eroziunilor la nivelul articulațiilor RCC bilateral deoarece toți prezentau eroziuni la acest nivel la 3 luni (variabilă constantă).

S-au obținut corelații semnificative din punct de vedere statistic între edemul osos identificat la IRM, la evaluarea inițială, și prezența eroziunilor la 3 luni la același nivel, pentru toate articulațiile examinate, cu excepția MCF3 (la acest nivel corelația a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic: $r = 0,191$, $p = 0,372$). Datele se regăsesc în Tabelul 3.

TABELUL 3. Corelație edem osos (evaluare inițială) IRM – prezența eroziunilor IRM (3 luni)

	r (coeficient de corelație)	p (semnificația statistică)
RCC		
MCF2	0,508	0,011
MCF3	0,191	0,372
MCF4	0,598	0,002
MCF5	0,643	0,001



FIGURA 5. Imagine IRM, secțiune T1, mâna dreaptă la pacientă cu PR, evaluare inițială (a) și la 3 luni (b) cu progresia eroziunii la nivelul carpului

FIGURA 6. Imagine IRM, secțiune STIR, mâna dreaptă la pacientă cu PR, evaluare inițială (a) și la 3 luni (b) cu apariția de eroziune extremitate proximală MCFII

În Fig. 6 se identifică apariția la 3 luni a eroziunii la nivelul MCF II, precedată de edem osos la evaluarea inițială. De asemenea, se observă edemul osos la nivelul carpului, la evaluarea ulterioară IRM observându-se apariția eroziunii (Fig. 5).

Rezultatele studiilor din ultimii ani arată că edemul osos la IRM este cel mai important factor de prognostic independent pentru progresia radiologică a eroziunilor la 1 an (8,15). Rezultatele studiului actual confirmă că edemul osos are valoare predictivă pentru progresia radiologică a eroziunilor și la 3 luni.

În studiul actual s-a încercat stabilirea unor corelații între prezența sinovitei (GS și PD) la evaluarea inițială prin ultrasonografie și dezvoltarea ulterioară, la 3 luni, a eroziunilor identificate la IRM. Corelațiile

obținute sunt slabe și fără semnificație statistică și sunt reprezentate în Tebelele 4 și 5.

TABELUL 4. Corelațiile obținute între scorul gray scale la ecografie (la prima evaluare) și prezența eroziunilor la IRM (la 3 luni)

	r (coeficient de corelație)	p (semnificația statistică)
RCC		
MCF2	0,008	0,971
MCF3	0,047	0,827
MCF4	0,269	0,203
MCF5	0,139	0,526

Sinovita (GS) a fost asociată ecografic, în unele studii, cu apariția eroziunilor la 1 an (16,17), fără a se regăsi această concordanță și la interval de 3 luni.

TABELUL 5. Corelațiile obținute între scorul Power Doppler la ecografie (la prima evaluare) și prezența eroziunilor la IRM (la 3 luni)

	r (coeficient de corelație)	p (semnificația statistică)
RCC		
MCF2	0,229	0,282
MCF3	0,023	0,916
MCF4	0,255	0,229
MCF5	0,233	0,284

S-a demonstrat că prezența semnalului Doppler se corelează cu progresia eroziunilor (18) la un an, studiul de față neregăsind această concordanță și la 3 luni.

Deși ecografia musculoscheletală nu identifică edemul osos, folosirea ei în monitorizarea activității bolii este utilă în ideea că articulațiile cu sinovită intens vascularizată, cu semnal Doppler de grad mare, ar fi acelea cu probabilitate mai mare de a dezvolta edem osos la IRM.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Existența unei progresii radiologice a bolii cu repercusiuni importante asupra prognosticului, gradului de dizabilitate și a consecințelor socio-economice a concentrat atenția ultimilor ani de cercetare și asupra optimizării evaluării pacientului pentru aprecierea corectă a statusului de boală. Alături de examenul pacientului și de evaluarea biologică și-au câștigat locul metode imagistice superioare examenului clinic în a identifica inflamația responsabilă de evoluția bolii. Acest fapt este subliniat și de recomandările EULAR de utilizare a ecografiei musculoscheletale și IRM în diagnosticarea, monitorizarea și managementul poliartritei reumatoide.

În rândul pacienților cu poliartrită reumatoidă există o discrepanță între evaluarea clinică și aspectul imagistic în ceea ce privește identificarea inflamației. S-a observat că un procent semnificativ de pacienți încadrați în remisiune clinică prezintă la ultrasonografie sinovită, asocierea semnalului Doppler având valoare predictivă pentru apariția ulterioară a eroziunilor (19-21). Analiza în cadrul studiului actual al acestui aspect a infirmat existența unei corelații cu semnificație statistică la 3 luni. De asemenea, s-a identificat la pacienții în remisiune și la IRM sinovită și edem osos la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene (MCF) și radiocubitocarpiene (RCC). În literatură, prezența edemului osos la o primă evaluare crește riscul de apariție a eroziunii în locul respectiv (22) la 1 an. Studiul actual confirmă faptul că edemul

osos prezice progresia eroziunii și la 3 luni, rămânând un factor de predicție important și pentru monitorizarea pacienților la acest interval de timp.

Studiile au găsit corelații semnificative între sinovita prezentă ecografic și osteita la IRM, rezultate similare găsindu-se între eroziunea la ultrasonografie și osteita la nivelul MCF și RCC (23). În cadrul prezentului studiu, atât la evaluarea inițială cât și la 3 luni s-a găsit o corespondență cu semnificație statistică între cele două metode imagistice în identificarea eroziunilor la nivelul RCC și MCF, cu excepția MCF III la evaluarea inițială.

Nu s-au identificat corespondențe semnificative din punct de vedere statistic între progresia eroziunilor la IRM și prezența FR sau ACPA, rezultatele studiilor arătând că progresia radiologică a eroziunilor la 1 an este mai frecventă la pacienții cu FR pozitiv. Rezultatele unui studiu pe 254 de pacienți cu PR aflați în remisiune clinică sau activitate scăzută de boală (LDA) au arătat valoarea predictivă a inflamației subclinice (edemului osos) detectată la IRM pentru progresia radiografică a eroziunilor la pacienții cu FR pozitiv, fără a se identifica această corelație la cei cu FR negativ. (24). Un grup de reumatologi și radiologi din 13 țări sub egida European League Against Rheumatism (EULAR), au elaborat 10 recomandări de utilizare a ultrasonografiei și IRM în managementul poliartritei reumatoide. Scopul acestora este de a sublinia rolul imagisticii în diagnosticul bolii, detectarea inflamației și a distrucțiilor osoase, stabilirea prognosticului, obiectivarea răspunsului la tratament precum și de a încadra pacienții în remisiune sau boală activă (25).

În concluzie, studiul prezentat a încercat să identifice existența unor corelații între aceste două metode imagistice și să stabilească dacă există factori predictivi imagistici pentru progresia eroziunilor la un interval de monitorizare de 3 luni. Edemul osos la IRM s-a dovedit în studiul de față a fi cel mai puternic factor de prognostic independent pentru progresia eroziunilor la 3 luni. De asemenea, rezultatele studiului au arătat concordanțe între ultrasonografie și IRM cu semnificație statistică în ceea ce privește identificarea eroziunilor la nivelul articulațiilor luate în studiu (excepție făcând MCF III la evaluarea inițială) la ambele determinări. La 3 luni, sinovita monitorizată ecografic (GS) și prezența semnalului Doppler nu prezintă valoare predictivă pentru apariția/progresia eroziunilor, existând date că la un an, PD are valoare prognostică pentru evoluția radiologică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ostergaard M., Hansen M., Stoltenberg M., et al.** New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2128-31.
2. **McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J., et al.** Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57(6):350-6.
3. **Ejbjerg B.J., Vestergaard A., Jacobsen S., et al.** Conventional radiography requires a MRI-estimated bone volume loss of 20% to 30% to allow certain detection of bone erosions in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(3):R59.
4. **Tan Y.K., Conaghan P.G.** Imaging in rheumatoid arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25:569-84.
5. **Dalbeth N., Smith T., Gray S. et al.** Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease, *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(2):279-82.
6. **Bøyesen P., Haavardsholm E.A., van der Heijde D. et al.** Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(1):176-9.
7. **Haavardsholm E.A., Bøyesen P., Østergaard M. et al.** Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression et al, *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(6):794-800
8. **Hetland M.L., Ejbjerg B., Hørslev-Petersen K. et al.** Clinical and epidemiological research MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA), *Ann Rheum Dis* 2009; 68:384-390
9. **Filippucci E., Iagnocco A., Meenagh G., et al.** Ultrasound imaging for the rheumatologist II. Ultrasonography of the hand and wrist. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 118-122.
10. **Ostergaard M., Szudlarek M.** Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 52:681-686.
11. **Vlad V., Berghea F. Libianu S. et al.** Ultrasound in rheumatoid arthritis - volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring, *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:124
12. **Tamai M., Kawakami A., Uetani M., et al.** Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol.* 2012 Sep; 22(5):654-8
13. **Kvien T.K., Uhlig T., Ødegård S., Heiberg M.S.** Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun; 1069:212-22.
14. **Baillet A., Gaujoux-Viala C., Mouterde G.** 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 (Oxford)* 2011; 50:1137-47.
15. **McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J., et al.** Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999; 8:156-63.
16. **Taylor P.C., Steuer A., Gruber J.A, et al.** Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1107-1116.
17. **Naredo E., Möller I., Cruz A., et al.** Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2248-2256
18. **Brown K.A., Conaghan P.G., Karim Z. et al.** An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58: 2958-2967
19. **Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z., et al.** Presence of Significant Synovitis in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Induced Clinical Remission. *American College of Rheumatology*, 2006, vol :54, pg 3761-3773
20. **Witt M., Mueller F., Nigg A. et al.** Relevance of grade 1 gray-scale ultrasound findings in wrists and small joints to the assessment of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013, 65:1694-701
21. **Saleem B., Brown A.K., Keen H. et al.** Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study, *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 60:1915-1922
22. **Døhn U.M., Ejbjerg B., Boonen A. et al.** No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study, *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb; 70(2):252-8.
23. **Kawashiri S., Suzuki T., Nakashima Y. et al.** Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology* (2014) 53 (8): 1452-1456
24. **Gandjbakhch F., Haavardsholm E.A., Conaghan P.G. et al.** Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. *J Rheumatol.* 2014 Feb; 41(2):398-406.
25. **Colebatch A.N., Edwards C.J., Østergaard M. et al.** EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2013; 72:804-814