

HLA II klases alēles juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem ar temporomandibulāro locītavu artrītu

Zane Dāvidsone, Jeļena Eglīte¹, Sarmīte Dzelzīte², Arina Lazareva,
Ruta Šantere², Dace Bērziņa², Valda Staņēviča

Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

¹Rīgas Stradiņa universitāte, Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorija, Latvija

²Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Temporomandibulāro locītavu (TML) artrīts bērniem ar juvenilu idiopātisku artrītu sastopams 38–87% gadījumu. TML artrīta diagnostikas zelta standarts ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) ar kontrastvielu. Pētījumos pierādīts, ka dažādām HLA II klases alēlēm ir riska vai protektīva nozīme noteiktu JIA tipu attīstībā.

Darba mērķis. Noteikt riska un protektīvās HLA II klases alēles JIA slimniekiem ar TML artrītu.

Materiāls un metodes. Piecdesmit trim JIA slimniekiem, kuriem laikposmā no 2010. līdz 2014. gadam tika veikts MRI TML, tika veikta HLA-DRB; DQB1; DQA1 alēļu genotipēšana, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar sekvences specifiskiem praimeriem. Alēļu asociācija tika noteikta, izmantojot χ^2 testu. Aprēķināta $p < 0,05$ vērtība un izredžu attiecība (*odds ratio* – *OR*), izmantojot *EPI INFO* programmas 6. versiju.

Rezultāti. Analizēti 53 pacienti ar vidējo vecumu $14,7 \pm 1,2$ gadi (no 1,2 līdz 17,9); 39 (73,6%) meitenes un 14 (26,4%) zēni. Vidējais slimības ilgums bija $3,9 \pm 2,2$ gadi (no 0,2 līdz 10,2). JIA slimnieku sadalījums pa tipiem: seronegatīvs poliartrīts – 29 (54,7%) pacientiem, seropozitīvs poliartrīts – 6 (11,3%), progresējošs oligoartrīts – 4 (7,5%), artrīts ar entezītu – 9 (17,0%), nediferencēts – 2 (4,8%) un sistēmisks – 2 (4,8%) pacientiem.

Izvērtējot TML MRI, pacienti tika sadalīti divās grupās: 1. ar aktīvām iekaisuma pazīmēm un / vai strukturālu locītavas bojājumu, 2. bez patoloģiskām izmaiņām vai vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanas. Pirmajā grupā biežāk tika konstatētas alēles DRB1 *16:01 (*OR* 0,90, $p = 0,0001$), *13:01 (*OR* 6,34, $p = 0,001$); DQB1 *02:01–02:02 (*OR* 3,30, $p = 0,001$); DQA1 *02:01 (*OR* 6,39, $p = 0,041$). Otrajā grupā biežāk sastopamas bija DRB1 *11:01 (*OR* 0,17, $p = 0,0001$); DQB1 *03:01 (*OR* 0,30, $p = 0,005$), *05:01 (*OR* 0,40, $p = 0,026$); DQA1 *05:01 (*OR* 0,22, $p = 0,001$).

Secinājumi. 1. JIA slimniekiem ar alēlēm DRB1 *16:01, *13:01; DQB1 *02:01–02:02 un DQA1 *02:01 varētu būt augstāks risks TML artrītam. 2. Alēlēm DRB1*11:01; DQB1 *03:01, *05:01 un DQA1 *05:01, iespējams, ir protektīva nozīme TML artrīta attīstībā.

Atslēgvārdi: temporomandibulāro locītavu artrīts, juvenils idiopātisks artrīts, HLA II klases alēles.

Ievads

Biežākā reimatiskā slimība bērnu vecumā – juvenils idiopātisks artrīts (JIA) – var skart dažādas locītavas, tajā skaitā temporomandibulārās locītavas (TML), kuru iesaiste pēc literatūras datiem ir no 38 līdz 87% pacientu [Cannizzaro, 2011; Küsel, 1998; Stoll, 2012]. Kā sekas TML artrītam var attīstīties

agrīns locītavās ieejošo struktūru bojājums, kā rezultātā attīstās dažādi dentofaciāli morfoloģiski un funkcionāli traucējumi, piemēram, mikrognācija, retrognācija, sejas asimetrija, patoloģisks sakodiens, samazināts mutes atvērums [Fjeld, 2010].

Magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI) ar kontrastvielu ir informatīvākā metode, lai diagnosticētu TML artrītu [Weiss, 2008; Müller, 2009]. TML artrīta izvērtēšanā liela nozīme ir MRI interpretācijai, uz ko norāda pētījums, kurā MRI TML bērniem veikts kādu citu iemeslu dēļ. Konstatēts, ka viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās ir sastopama arī bērniem un pusaudžiem, kuriem nav artrīta [von Kalle, 2013].

Līdz pat 71% pacientu TML artrīta gadījumā ir raksturīga asimptomātiska norise, tādēļ ir svarīgi noskaidrot riska faktorus, lai noteiktu pacientu grupu, kuriem būtu nepieciešama agrīna diagnostika ar MRI [Weiss, 2008; Müller, 2009]. Ir noskaidrots, ka TML artrīta simptomi ir sāpes TML kustību laikā, grūtības sakošļāt barību, asimetrija maksimāla mutes atvēruma gadījumā, krepitācija, klikšķēšana, kā arī samazināts mutes atvērums. Tomēr šiem simptomiem ir augsta specifitāte, bet zema sensitivitāte [Cannizzaro, 2011; Twilt, 2004]. Ar TML artrīta atradi MRI visbiežāk korelē samazināts mutes atvērums, tomēr, par spīti detalizētai pacienta izmeklēšanai, ko veicis gan reimatologs, gan ortodonts, TML artrītu bieži neizdodas klīniski konstatēt [Müller, 2009].

Līdz šim noskaidrots, ka riska faktori TML artrītam varētu būt poliartikulāra slimības gaita, artrīts augšējās ekstremitātēs, jaunāks vecums slimības sākumā, augstāki iekaisuma rādītāji, savukārt HLA B27 antigēna esamībai līdzšinējos pētījumos bijusi protektīva nozīme [Cannizzaro, 2011]. Nereti TML artrīts var attīstīties izolēti, un ir pētījumi, kuros TML artrīta biežums dažādās JIA grupās būtiski neatšķiras, tādēļ ir svarīgi atrast specifiskākus riska faktorus vai noteiktu faktoru kombināciju [Stoll, 2012].

Ir zināms, ka dažādas HLA alēles asociējas ar risku noteiktām slimības gaitas īpatnībām, kā arī nosaka pacienta vecumu slimības sākumā. Piemēram, alēles HLA DR11 un DR13 asociējas ar slimības sākšanos agrīnā vecumā [Hollenbach, 2010; Murray, 1999]. Learreta un kolēģi veikuši pētījumu par dažādām HLA alēlēm pacientiem ar deģeneratīvu TML bojājumu, kurā konstatēts, ka pacientiem ar DR52 alēli ir augstāks risks deģeneratīvam procesam TML [Learreta, 2011].

Darba mērķis

Noteikt riska un protektīvās HLA II klases alēles JIA slimniekiem ar TML artrītu.

Materiāls un metodes

Analizēti 53 Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstēti JIA slimnieki, kuriem laikposmā no 2010. līdz 2014. gadam tika veikts MRI TML ar kontrastvielu. Pārsvārā (izņemot trīs no TML puses asimptomātiskus pacientus) MRI veikts tādēļ, ka pacientam bija sūdzības par TML vai vizuālu apakšžokļa asimetriju.

TML izmeklējuma standarts: T1, T2 FS (tauku piesātinājums) koronāri; T1, T2 slīpi sagitāli; pēc kontrastvielas devas (0,2 mmol/kg) T1 slīpi sagitāli, T1 FS aksiāli (8–10 minūtes pēc injekcijas). Atkarībā no MRI atrades pacienti tika sadalīti divās grupās: 1) ar aktīva iekaisuma pazīmēm (sinoviālo apvalku kontrastēšanās, izņemot vieglu pakāpi; efūzija vai *pannus* locītavas somiņā, kaulu tūska) un / vai locītavā ieejošo struktūru bojājumiem (apakšžokļa kaula galviņas saplacinājums, locītavas bedrītes saplacinājums, osteofīti, erozijas); 2) bez aktīva vai hroniska locītavas bojājuma pazīmēm vai ar vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanos, kas vērtējama kā robežstāvoklis ar normu.

Imūnģenētiskie izmeklējumi tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoģenētikas un imunoloģijas starpkatedru laboratorijā. HLA genotipēšanu veica ar multipraimeru reāla laika polimerāzes ķēdes reakcijas metodi. HLA II klases DRB1* DQA1* un DQB1* alēļu specifiskuma noteikšana ar reāla laika polimerāzes ķēdes reakciju (RL-PKĀR) un amplifikācija ar sekvenču specifisku praimeru. Pētījuma ietvaros ir veikta DRB1 klases 10 alēļu, DQA1 klases 8 alēļu un DQB1 klases 10 alēļu genotipēšana. To veica, izmantojot praimeru maisījumu, kas ražots “DNA-Technology” (Krievija). Amplificēšana izdarīta

ar daudzkanālu amplifikatoru "DT-Lite" (DNA-Technology, Krievija). Alēļu asociācija tika noteikta, izmantojot χ^2 testu. Aprēķināta $p < 0,05$ vērtība un izredžu attiecība (odds ratio - OR), izmantojot EPI INFO programmas 6. versiju.

Rezultāti

Analizēti 53 JIA slimnieki ar vidējo vecumu $14,7 \pm 1,2$ gadi (no 1,2 līdz 17,9); 39 (73,6%) meitenes un 14 (26,4%) zēni. Vidējais slimības ilgums līdz MRI veikšanai bija $3,9 \pm 2,2$ gadi (no 0,2 līdz 10,2). JIA slimnieku sadalījums pa tipiem bija šāds: seronegatīvs poliartrīts - 29 (54,7%) pacientiem, seropozitīvs poliartrīts - 6 (11,3%), progresējošs oligoartrīts - 4 (7,5%), artrīts ar entezītu - 9 (17%), nediferencēts - 2 (4,8%) un sistēmisks - 2 (4,8%) pacientiem.

Izvērtējot TML MRI, pacienti tika sadalīti divās grupās: 1) ar aktīvām iekaisuma pazīmēm un / vai strukturālu locītavas bojājumu, 2) bez patoloģiskām izmaiņām vai vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanas. Pirmajā grupā biežāk tika konstatētas alēles DRB1 *16:01 (OR 0,90, $p = 0,0001$), *13:01 (OR 6,34, $p = 0,001$) (sk. 1. tab.); DQB1 *02:01-02:02 (OR 3,30, $p = 0,001$) (sk. 2. tab.); DQA1 *02:01 (OR 6,39, $p = 0,041$) (sk. 3. tab.). Otrajā grupā biežāk sastopamas bija DRB1 *11:01 (OR 0,17, $p = 0,0001$) (sk. 1. tab.); DQB1 *03:01 (OR 0,30, $p = 0,005$), *05:01 (OR 0,40, $p = 0,026$) (sk. 2. tab.); DQA1 *05:01 (OR 0,22, $p = 0,001$) (sk. 3. tab.).

1. tabula. DRB1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DRB1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DRB1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	P vērtība
*01:01	9	8	0,45	0,13
*16:01	16	8	0,90	0,0001
*11:01	7	15	0,17	0,0001
*13:01	21	2	6,34	0,001
*07:01	12	3	2,00	0,24

OR - izredžu attiecība (odds ratio), MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums.

2. tabula. DQB1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DRB1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DQB1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	P vērtība
*02:01-02:02	12	2	3,30	0,001
*03:01	11	14	0,30	0,005
*03:02	6	1	3,10	0,266
*03:03	11	3	1,90	0,260
*05:01	12	12	0,40	0,026
*06:02-8	13	3	3,60	0,710

OR - izredžu attiecība (odds ratio), MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums.

3. tabula. DQA1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DQA1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DQA1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	p vērtība
*01:01	9	5	0,80	0,001
*01:02	17	9	0,83	0,025
*02:01	12	1	6,39	0,041
*03:01	11	3	1,80	0,295
*05:01	12	16	0,22	0,001

OR – izredžu attiecība (*odds ratio*), MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums.

Diskusija

TML artrīta diagnostikas būtiskākā problēma ir tā, ka bieži artrīts šajās locītavās norit asimptomātiski. Locītavā ieejošo struktūru bojājums var attīstīties agrīni pēc iniciālajām iekaisuma pazīmēm, kas paliek nepamanītas, pat rūpīgi izmeklējot pacientu. To nosaka TML anatomiskās īpatnības – apakšžokļa kaula augšanas skrimslis atrodas zem fibrozā skrimšļa, kas izklāj locītavu, tādēļ iekaisums agrīni rada augšanas traucējumus [Perttineniemi, 2009]. Ņemot vērā, ka ir svarīgi iekaisumu diagnosticēt agrīnā fāzē un ka tas bieži norit asimptomātiski, ir būtiski noteikt riska faktorus, ar kuru palīdzību varētu atlasīt pacientu grupu, kuriem agrīni jāveic MRI.

Primāri atlase varētu notikt, mērķtiecīgi iztaujājot visus JIA slimniekus par iespējamām subjektīviem simptomiem, kā arī izmantojot standartizētu, praksē vienkārši lietojamu TML objektīvās izmeklēšanas skrīningu. Šāda skrīninga ieviešana, iespējams, atklātu vairāk TML artrīta gadījumus. Tomēr iepriekšējie pētījumi liecina, ka pat rūpīga klīniska izmeklēšana nedod iespēju atklāt visus TML artrīta gadījumus, tādēļ kā papildu skrīnings varētu būt konkrētu HLA II klases riska un protektīvo alēļu vai to kombināciju noteikšana.

Līdz šim nav veikti pētījumi par HLA II klases alēlēm TML artrīta JIA slimniekiem, bet ir pētīta HLA I un II klases alēļu nozīme dažādu JIA tipu attīstībā [Hollenbach, 2010; Murray, 1999], kā arī analizētas HLA II klases alēles deģeneratīvu TML bojājumu gadījumā [Learreta, 2011]. Hollenbahs un kolēģi secinājuši, ka ir DRB1 alēles, kas samazina risku saslimt ar JIA, kā arī alēles, kas samazina risku saslimt ar konkrētiem JIA tipiem (piemēram DRB1*0401 un DRB1*0701). Mūsu pētījumā tika konstatētas gan riska, gan protektīvās HLA II klases DRB1, DQB1 un DQA1 alēles, kuru nozīme jāpārbauda, palielinot pacientu grupu, kā arī meklējot iespējamās alēļu kombinācijas, kas var paaugstināt vai samazināt risku iesaistīties TML. Hollenbaha pētījumā konstatēts, ka ir alēles, kas risku saslimt ar JIA paaugstina tik ļoti, ka samazina spēcīgu protektīvo alēļu nozīmi konkrētam pacientam.

Iespējams, ka konkrētās riska alēles nozīmē to, ka šiem pacientiem kopumā raksturīga destruktīvāka slimības gaita ar agrīnāku arī citu iesaistīto locītavu bojājumu, tādēļ minētās alēles jāizvērtē kontekstā ar citiem slimību raksturojošiem rādītājiem – kā slimības tips, ilgums, imunoloģiskie rādītāji (antinukleārās antivielas, HLA B 27 antigēns, reimatoīdais faktors), iekaisuma rādītāji, kopējais aktīvo locītavu skaits, slimības aktivitāte. Pēdējo gadu pētījumos par JIA konstatēts, ka JIA jēdziens ietver heterogēnu slimību grupu, kam, iespējams, ir vairāk nekā 7 tipi, kā definēts internacionālās reimatologu asociāciju līgas (*International League of Associations for Rheumatology – ILAR*) klasifikācijā [Cassidy, 2011]. Iespējams, šo klasifikāciju varētu pilnveidot, atklājot vairāk sakarību starp HLA II klases alēlēm un slimības gaitas īpatnībām, tai skaitā TML iesaistīšanos.

Secinājumi

1. JIA slimniekiem HLA II klases alēļu DRB1*16:01, *13:01; DQB1*02:01-02:02 un DQA1*02:01 esamība var palielināt risku TML artrītam.
2. Alēlēm DRB1*11:01; DQB1*03:01, *05:01 un DQA1*05:01, iespējams, ir protektīva nozīme TML artrīta attīstībā.

Pateicība

Pētījums veikts Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras studiju programmas medicīnā ietvaros. Pateicība Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras nodaļai par piešķirto studiju grantu HLA II klases alēļu genotipēšanai.



HLA II Class Alleles in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients with Temporomandibular Joint Arthritis

Abstract

Temporomandibular joint (TMJ) arthritis is very often (38–87%) observed in children with juvenile idiopathic arthritis. Contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is the golden standard for the diagnosis of TMJ arthritis. Previous studies show that HLA II class alleles may have protective or risk importance in JIA subtypes.

The aim of the study was to identify HLA II class alleles of risk and protection in JIA patients with TMJ involvement.

53 JIA patients in who MRI for TMJ between 2010 and 2014 was performed were genotyped for HLA-DRB1; DQB1; DQA1- using RT-PCR with sequence-specific primers. Associations of DRB1; DQB1; DQA1 alleles in patients were examined individually using the χ^2 test. P-value (< 0.05) and odds ratio were calculated using EPI INFO 6.0 software.

53 JIA patients with mean age of 14.7 ± 1.2 years (range 1.2–17.9 years), 39 (73.6%) girls and 14 (26.4%) boys, were enrolled in the study. The mean duration of the disease was 3.9 ± 2.2 years (range 0.2–10.2 years). JIA subtype was as follows: seronegative polyarthritis 29 (54.7%), seropositive polyarthritis 6 (11.3%), oligoarthritis extended 4 (7.5%), arthritis with enthesitis 9 (17.0%), undifferentiated 2 (4.8%) and 2 (4.8%) for systemic arthritis. 2 groups were separated after TMJ MRI: 1st with signs of active inflammation or any structural damage; 2nd with no pathologic signs or with slight contrast enhancement. In the 1st group, alleles DRB1*16:01 (OR 0.90, $p = 0.0001$), *13:01 (OR 6.34, $p = 0.001$); DQB1*02:01-02:02 (OR 3.3, $p = 0.001$); DQA1*02:01 (OR 6.39, $p = 0.041$) were observed. In the 2nd group, DRB1*11:01 (OR 0.17, $p = 0.0001$); DQB1*03:01 (OR 0.3, $p = 0.005$), *05:01 (OR 0.4, $p = 0.026$); DQA1*05:01 (OR 0.22, $p = 0.001$) were found more frequently.

JIA patients with alleles DRB1*16:01, *13:01; DQB1*02:01-02:02 and DQA1 *02:01 may have higher risk for TMJ involvement. DRB1*11:01; DQB1 *03:01, *05:01 and DQA1 *05:01 alleles are probably protective for TMJ involvement.

Keywords: temporomandibular joint arthritis, juvenile idiopathic arthritis, HLA II class alleles.

Literatūra

1. Cannizzaro E., Schroeder S., Muller L. M., et al. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis // The Journal of Rheumatology, 2011 Mar; 38 (3): 510–515.
2. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of Pediatric Rheumatology. – 6th ed. – Philadelphia: Saunders, 2011. – Pp. 212, 213, 223, 251.

3. Fjeld M., Arvidson L., Smith H. J., et al. Relationship between disease course in the temporomandibular joints and mandibular growth rotation in patients with juvenile idiopathic arthritis followed from childhood to adulthood // <http://www.ped-rheum.com/content/8/1/13> (sk. 22.04.2010.).
4. Hollenbach J. A., Thompson S. D., Bugawan T. L., et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects // *Arthritis & Rheumatism*, 2010; 62 (6): 1781-1791.
5. von Kalle T., Winkler P., Stuber T. Contrast-enhanced MRI of normal temporomandibular joints in children - is there enhancement or not? // *Rheumatology (Oxford)*, 2013 Feb; 52 (2): 363-367.
6. K seler A., Pedersen T. K., Herlin T., et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 1998 Jul; 25 (7): 1406-1412.
7. Learreta J. A., Bono A. E., Durst A. C. HLA analysis in patients with degenerative diseases of the temporomandibular joint // *Cranio*, 2011 Jan; 29 (1): 32-37.
8. M ller L., Kellenberger C. J., Cannizzaro E., et al. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging // *Rheumatology*, 2009; 48: 680-685.
9. Murray K. J., Moroldo M. B., Donnelly P., Pahalad S., et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles // *Arthritis & Rheumatism*, 1999 Sep; 42 (9): 1843-1853.
10. Perttiniemi P., Peltomaki T., M ller L., Luder H. U. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage // *European Journal of Orthodontics*, 2009; 31: 1-11.
11. Stoll M. L., Sharpe T., Beukelman T., et al. Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 2012 Sep; 39 (9): 1880-1887.
12. Twilt M., Mobergs S. M., Arends L. R., et al. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 2004 Jul; 31 (7): 1418-1422.
13. Weiss P. F., Arabshahi B., Johnson A., et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not ultrasound // *Arthritis Rheum*, 2008 Apr; 58 (4): 1189-1196.