

GIMBE[®] *Workshop*
 Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
 Evidence-Based Medicine Italian Group

Evidence-based Medicine
 Le opportunità di un linguaggio comune 2^a ed.

Como, 21-22 maggio 2004

Sezione di Como

Workshop Clinici Interattivi (4)
Strategie diagnostiche nel LES.
Quando le tecnologie non possono
sostituire storia ed esame clinico

Daniele Luraschi

Discussant: Matteo Longhi

Copyright © - GIMBE[®]

Flegel KM

Does the physical examination
have a future?

CMAJ 1999;161;1117-18

Copyright © - GIMBE[®]

Scenario Clinico (1)

- Martina, figlia unica di miei cari amici, è una studentessa di 21 anni che conosco sin da bambina. Nulla di rilevante all'anamnesi familiare e personale
- Attualmente, vive a Roma dove frequenta la Facoltà di Scienze Orientali ed è particolarmente impegnata nell'attività di volontariato.
- Circa tre mesi fa, in occasione di una cena tra amici, la mamma mi riferisce che, ultimamente, Martina si sente "particolarmente stanca", tanto che ha ridotto la frequenza e l'intensità dell'assistenza fornita ai disabili (prima riusciva ad eseguire anche lavori molto pesanti).

Copyright © - GIMBE[®]

Scenario Clinico (2)


- Tranquillizzo la mamma, suggerendole di farmi chiamare da Martina, per eventuali approfondimenti.
- Dopo circa un mese, ricevo una telefonata dalla ragazza che, con voce particolarmente ansiosa e preoccupata, riferisce che da circa una settimana l'astenia è peggiorata e sono insorte sia una febbre continua (max 37.5 °C), sia dolorabilità alle piccole articolazioni della mani.
- Annunciandomi un suo ritorno a casa in occasione delle festività pasquali, la invito a venire in ambulatorio per un controllo.

Copyright © - GIMBE[®]

Scenario Clinico (3)

- Dopo una decina di giorni mi chiama, allarmatissima, la mamma di Martina, perché la figlia, in seguito ad esposizione solare, ha avuto una "grave reazione allergica".
- E' stata portata al pronto soccorso dove, in seguito a trattamento steroideo per via e.v. le manifestazioni cutanee si sono rapidamente risolte.

Copyright © - GIMBE[®]



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE[®]

3. LES

A. Quanto stimi, nella popolazione generale, la prevalenza di LES?

1. 1/100.000
2. 1/10.000
3. 1/1.000
4. 1/100

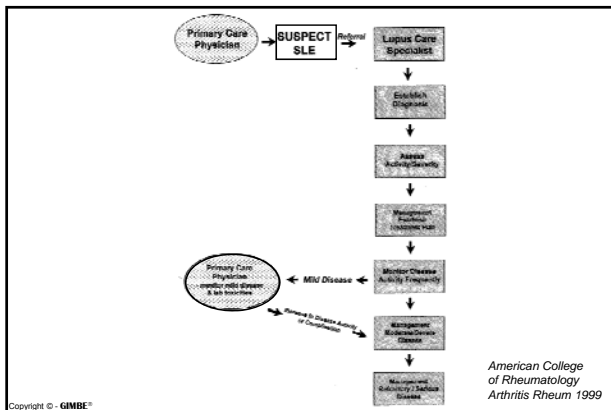
Copyright © - GIMBE®

American College of Rheumatology
Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines

Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults

Arthritis Rheum 1999;42:1785-96

Copyright © - GIMBE®



Copyright © - GIMBE®

Prevalenza del LES

- The prevalence of SLE is
 - approximately 1% in a general hospital population
 - about 0.14% in women aged 16 to 64 years in a hospital-based practice (**1.4/1000**).

Black ER, et al. American College of Physicians 1999

- The incidence of SLE has more than tripled over the past four decades.

Uramoto KM, et al. Arthritis Rheum 1999

- A review of 19 papers published between 1965 and 1995 gave a pooled incidence of SLE of 7.3 per 100.000 (**0.73/1000**)

Jacobson DL, et al. Clin Immunol Immunopathol 1997

Copyright © - GIMBE®

Prevalenza del LES

- Two studies in the USA—both done by random telephone interviews—found higher-than-expected prevalences of SLE in adult populations: 124 cases per 100.000 (**1.24/1000**)

Hochberg MC, et al. Lupus 1995

- Only one population-based screening reported a prevalence of 200 cases per 100,000 women (18 to 65 years of age) in England (**2/1000**)

Johnson AE, et al. Lancet 1996

Copyright © - GIMBE®

3. LES

B. Quanto stimi, in una paziente con i sintomi di Martina, la probabilità di LES?

1. $\leq 1\%$
2. 2-5%
3. $> 5\%$

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (4)

- Qualche giorno dopo, Martina viene in ambulatorio, accompagnata dalla mamma.
- Non vedendola da tempo (quasi un anno), la prima impressione è che la ragazza sia dimagrita.
- Provo a ricostruire meticolosamente la storia clinica degli ultimi mesi, da cui emergono alcuni particolari rilevanti rispetto a quanto già noto.

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (5)

- Martina mi conferma di essere dimagrita di 3-4 kg negli ultimi mesi, senza avere praticato alcuna dieta
- Persistono l'astenia e la febbre
- Il dolore alle piccole articolazioni delle mani, assente da qualche giorno, viene riferito da Martina come un dolore che "va e viene": quando presente, determina una moderata impotenza funzionale.
- La "manifestazione allergica" (chiazze purpuree su tronco e braccia), insorta dopo esposizione solare, era stata refertata dai colleghi del PS come "verosimile reazione di fotosensibilità".

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (6)

- Obiettivamente:
 - fegato e milza nei limiti di norma
 - le articolazioni delle mani mostrano solo lieve dolorabilità alla compressione
 - obiettività cardiopolmonare nei limiti di norma
- Tranquillizzo figlia e mamma e prescrivo alcuni test di laboratorio: emocromo, VES, esame delle urine, funzionalità epatica e renale.

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (7)

- Dopo due giorni ricevo i risultati dei test:
 - Proteinuria +++
 - Presenza di cilindri ialini a tappeto
- Un po' "sorpreso" da questi risultati prescrivo la proteinuria della 24 ore:
 - 1.7 gr/die

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

3. LES

C. In una paziente di 22 anni, con manifestazioni articolari (poliartrite), dermatologiche (verosimile fotosensibilità) e renali (proteinuria), quanto stimi la probabilità di LES?

1. $\leq 5\%$
2. 6-15%
3. 16-25%
4. $> 25\%$

Copyright © - GIMBE®

American College of Rheumatology

The 1982 Revised Criteria of the Classification of Systemic Lupus Erythematosus

Arthritis Rheum 1982;25:1271-7

Copyright © - GIMBE®

Hochberg MC

Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus

Arthritis Rheum 1997;40:1725

Copyright © - GIMBE®

1997 update of 1982 American College of Rheumatology criteria for the classification of SLE

1. Malar rash

- Fixed erythema, flat or raised over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds

2. Discoid rash

- Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions

3. Photosensitivity

- Skin rash as an unusual reaction to sunlight (by patient history or physician observation)

4. Oral ulcers

- Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician

American College of Rheumatology
Arthritis Rheum 1999

Copyright © - GIMBE®

1997 update of 1982 American College of Rheumatology criteria for the classification of SLE

5. Arthritis

- Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion

6. Serositis

- Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion; *OR*
- Pericarditis, documented by electrocardiographs or rub or evidence of pericardial effusion

7. Renal disorder

- Persistent proteinuria greater than 0.5 g/d or greater than 3+ if quantification not done; *OR*
- Cellular casts (may be erythrocyte, hemoglobin, granular, tubular, or mixed)

American College of Rheumatology
Arthritis Rheum 1999

Copyright © - GIMBE®

1997 update of 1982 American College of Rheumatology criteria for the classification of SLE

8. Neurologic disorder

- Seizures: in the absence of offending drug or known metabolic derangements (for example, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance); *OR*
- Psychosis in the absence of offending drug or known metabolic derangements (for example, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)

9. Hematologic disorder

- Hemolytic anemia with reticulocytosis; *OR*
- Leukopenia: <4000/mm³ total on two or more occasions; *OR*
- Lymphopenia: <1500/mm³ on two or more occasions; *OR*
- Thrombocytopenia: <100,000/mm³ in the absence of offending drugs

American College of Rheumatology
Arthritis Rheum 1999

Copyright © - GIMBE®

1997 update of 1982 American College of Rheumatology criteria for the classification of SLE

10. Immunological disorders

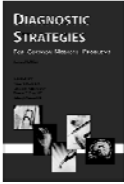
- xxx *OR*
- xxx *OR*
- xxx

11. XXX

-

American College of Rheumatology
Arthritis Rheum 1999

Copyright © - GIMBE®



Black ER, Bordley DR,
Tape TG, Panzer RJ

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems

Philadelphia: American College of Physicians, 1999

Copyright © - GIMBE®

| Criterion | Sensitivity % | Specificity % |
|----------------------|---------------|---------------|
| Malar rash | 57 | 96 |
| Discoid rash | 18 | 99 |
| Photosensitivity | 43 | 96 |
| Oral ulcers | 27 | 96 |
| Arthritis | 86 | 37 |
| Serositis | 56 | 86 |
| Renal disorder | 51 | 94 |
| Neurologic disorder | 20 | 98 |
| Hematologic disorder | 59 | 89 |

Black ER, et al. American College of Physicians 1999

Copyright © - GIMBE®

Valutazione di una tecnologia diagnostica/ 1

| | MALATTIA PRESENTE | MALATTIA ASSENTE |
|---------------|--------------------|--------------------|
| Test positivo | Vero positivo (A) | Falso positivo (B) |
| Test negativo | Falso negativo (C) | Vero negativo (D) |

Cartabellotta, A, et al. Sanità & Management 2001

Copyright © - GIMBE®

Valutazione di una tecnologia diagnostica/ 2

| CARATTERISTICA | SIGNIFICATO | FORMULA |
|--|--|--|
| Sensibilità | In che misura il test riesce a identificare i soggetti malati? | $a/(a+c)$ |
| Specificità | In che misura il test riesce a escludere i soggetti sani? | $d/(b+d)$ |
| Valore predittivo + | Se un soggetto ha il test positivo, qual è la probabilità che sia realmente malato? | $a/(a+b)$ |
| Valore predittivo - | Se un soggetto ha il test negativo, qual è la probabilità che sia realmente sano? | $d/(c+d)$ |
| Accuratezza | Quale percentuale della totalità dei test eseguiti ha fornito risposta corretta (veri positivi + veri negativi)? | $(a+d)/(a+b+c+d)$ |
| Likelihood ratio + | In che misura è più probabile trovare un test positivo in un soggetto malato, rispetto a un soggetto sano? | Sensibilità/ (1-specificità) |
| Likelihood ratio - | In che misura è più probabile trovare un test negativo in un soggetto sano, rispetto a un soggetto malato? | (1-sensibilità)/ specificità |
| + del test positivo - dal test negativo | | Cartabellotta, A, et al. Sanità & Management 2001 |

Copyright © - GIMBE®

Characteristics and Probability of SLE Based on Increasing Number of Manifestations

| Number of Manifestations | Pre-test probability of SLE (%) |
|--------------------------|---------------------------------|
| 0 | 0 |
| 1 | 2 |
| 2 | 5 |
| 3 | 13 |
| 4 | 29 |
| 5 | 39 |
| 6 | 100 |

* Based on 1982 ACR criteria and assuming prevalence of lupus of 1% in a teaching hospital setting.
* These figures are not significantly different from those derived from the data used to determine the revised criteria, except that the latter data included immunologic diagnostic tests

Black ER, et al. American College of Physicians 1999

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

D. Quale test ritieni più utile in questa fase del procedimento diagnostico?

1. Un test ad elevata sensibilità (anche se a bassa specificità)
2. Un test ad elevata specificità (anche se a bassa sensibilità)



CLINICAL QUESTIONS

?

E. Dovendo scegliere solo un test immunologico, quale tra i seguenti possiede le caratteristiche ideali in questa fase del procedimento diagnostico?

1. Anticorpi anti-DNA doppia elica
2. Anticorpi anti-muscolo liscio
3. Anticorpi anti-nucleo
4. Anticorpi anti-mitocondrio
5. Anticorpi anti-fosfolipidi

Table 2. Frequency of serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus*

| Abnormality | At onset, % | At any time, % |
|------------------------|----------------|-------------------|
| Antinuclear antibodies | 76 | 94 |
| Antibodies to | | |
| Double-stranded DNA | 34 | 71 |
| Sm | 31 | 49 |
| RNP | 21 | 35 |
| Ro/SSA | 33 | 67 |
| La/SSB | 27 | 49 |
| Low complement | 44 | 77 |

American College of Rheumatology
Arthritis Rheum 1999

Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

| Diagnostic Test | Definition of Positive Result | Sensitivity (%) | Specificity (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| Antinuclear antibody by fluorescence | Positive undiluted | 99 | 80 |

Scenario Clinico (8)

- Anticorpi anti-nucleo (ANA) positivo alla diluizione 1:320

College of American Pathologists

Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens

Arch Pathol Lab Med 2000;124:71-81

Copyright © - GIMBE®

Table 4. Conditions Associated With Positive IF-ANA Test Results*

| Disease | Frequency of Positive ANA Result, % |
|--|-------------------------------------|
| Diseases for which an ANA test is very useful for diagnosis | |
| SLE | 95-100 |
| Systemic sclerosis (scleroderma) | 60-80 |
| Diseases for which an ANA test is somewhat useful for diagnosis | |
| Sjögren syndrome | 40-70 |
| Idiopathic inflammatory myositis (dermatomyositis or polymyositis) | 30-80 |
| Diseases for which an ANA test is useful for monitoring or prognosis | |
| Juvenile chronic oligoarticular arthritis with uveitis | 70-50 |
| Raynaud phenomenon | 70-60 |
| Conditions in which a positive ANA test result is an intrinsic part of the diagnostic criteria | |
| Drug induced SLL | ~100 |
| Autoimmune hepatic disease | ~100 |
| MCTD | ~100 |

Copyright © - GIMBE®

CAP: Arch Pathol Lab Med 2000

Table 4. Conditions Associated With Positive IF-ANA Test Results*

| Disease | Frequency of Positive ANA Result, % |
|---|-------------------------------------|
| Diseases for which an ANA test is not useful in diagnosis | |
| Rheumatoid arthritis | 30-50 |
| Multiple sclerosis | 2-5 |
| Idiopathic thrombocytopenic purpura | 10-30 |
| Hyroid disease | 30-50 |
| Discoid lupus | 5-25 |
| Infections diseases | Varies widely |
| Malignancies | Varies widely |
| Patients with silicone breast implants | 15-25 |
| Fibromyalgia | 15-25 |
| Relatives of patients with autoimmune diseases (SLE or scleroderma) | 5-25 |
| Normal persons† | |
| ≥ 1:40 | 70-30 |
| ≥ 1:80 | 10-17 |
| ≥ 1:160 | 5 |
| ≥ 1:320 | 3 |

Copyright © - GIMBE®

CAP: Arch Pathol Lab Med 2000

Table 4. Conditions that may be confused with systemic lupus erythematosus

Undifferentiated connective tissue disease
Sjögren's syndrome
Antiphospholipid antibody syndrome
Fibromyalgia with positive antinuclear antibody
Idiopathic thrombocytopenia purpura
Drug-induced lupus
Early rheumatoid arthritis
Vasculitis

Copyright © - GIMBE®

American College of Rheumatology Arthritis Rheum 1999

Valutazione di una tecnologia diagnostica/ 2

| CARATTERISTICA | SIGNIFICATO | FORMULA |
|--|---|---|
| Sensibilità | In che misura il test riesce a identificare i soggetti malati? | $a/(a+c)$ |
| Specificità | In che misura il test riesce a escludere i soggetti sani? | $d/(b+d)$ |
| Valore predittivo + | Se un soggetto ha il test positivo, qual è la probabilità che sia realmente malato? | $a/(a+b)$ |
| Valore predittivo - | Se un soggetto ha il test negativo, qual è la probabilità che sia realmente sano? | $d/(c+d)$ |
| Accuratezza | Quale percentuale della totalità dei test eseguiti ha fornito risposta corretta (veri positivi + veri negativi) | $(a+d)/(a+b+c+d)$ |
| Likelihood ratio + | In che misura è più probabile trovare un test positivo in un soggetto malato, rispetto a un soggetto sano? | Sensibilità/(1-specificità) |
| Likelihood ratio - | In che misura è più probabile trovare un test negativo in un soggetto sano, rispetto a un soggetto malato? | (1-sensibilità)/specificità |
| + del test positivo - del test negativo | | Cartabellotta, A, et al. Sanità & Management 2001 |

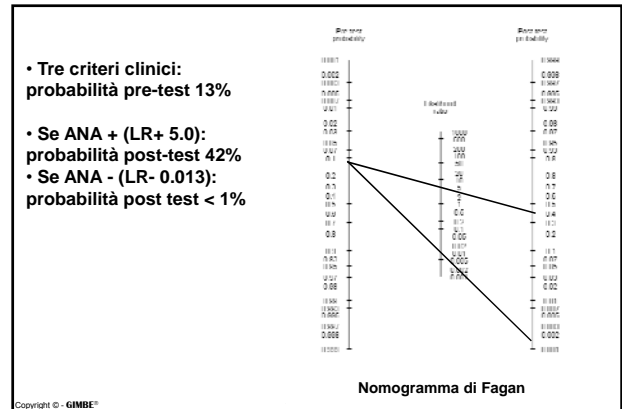
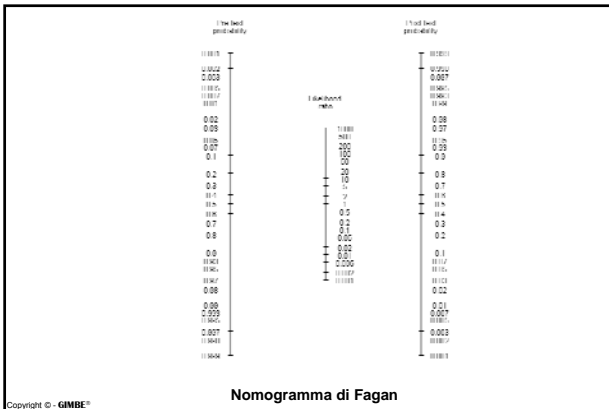
Copyright © - GIMBE®

Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

| Diagnostic Test | Definition of Positive Result | Likelihood Ratio | |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Positive Result | Negative Result |
| Antinuclear antibody by fluorescence | Positive undiluted | 5.0 | 0.013 |

Copyright © - GIMBE®

Black ER, et al. American College of Physicians 1999



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

3. LES

F. Quale test ritieni più utile in questa fase del procedimento diagnostico?

1. Un test ad elevata sensibilità (anche se a bassa specificità)
2. Un test ad elevata specificità (anche se a bassa sensibilità)

Copyright © - GIMBE®

CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

3. LES

G. Dovendo scegliere solo un test immunologico, quale tra i seguenti possiede le caratteristiche ideali in questa fase del procedimento diagnostico?

1. Anticorpi anti-DNA doppia elica
2. Anticorpi anti-muscolo liscio
3. Anticorpi anti-mitocondrio
4. Anticorpi anti-fosfolipidi

Copyright © - GIMBE®

Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

| Diagnostic Test | Definition of Positive Result | Likelihood Ratio | |
|--|-------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Positive Result | Negative Result |
| Anti-double-stranded DNA Antibody (radioimmunoassay) | ≥40% binding | 37 | 0.28 |
| Anti-double-stranded DNA Antibody (immunofluorescence) | Positive at 1:10 dilution | 26 | 0.49 |

Black ER, et al. American College of Physicians 1999

Scenario Clinico (9)

- Anticorpi anti-DNA doppia elica positivo alla diluizione 1:160

Copyright © - GIMBE®

Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

| Diagnostic Test | Definition of Positive Result | Likelihood Ratio | |
|---|-------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Positive Result | Negative Result |
| Anti-double- stranded DNA antibody (radioimmunoassay) | ≥40% binding | 37 | 0.28 |
| Anti-double- stranded DNA antibody (immunofluorescence) | Positive at 1:10 dilution | 26 | 0.49 |

Copyright © - GIMBE®

Tre criteri clinici e ANA +:
probabilità pre-test 41%

- Se Anti-DNA + (LR+ 37.0),
probabilità post-test 96%
- Se Anti-DNA - (LR- 0.28),
probabilità post-test 17%

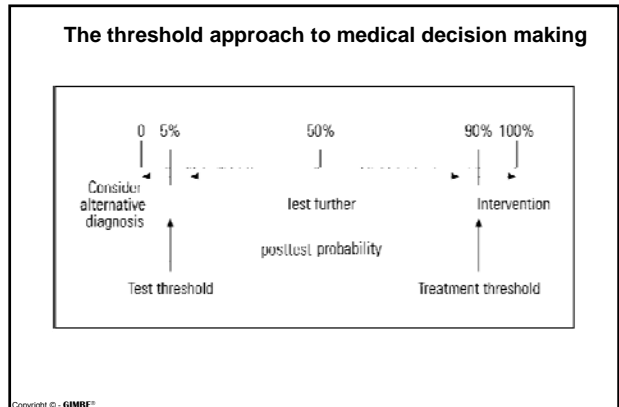
Nomogramma di Fagan

Copyright © - GIMBE®

Sequential Evaluation of the Probability of SLE Based on Clinical and Laboratory Data

| Number of Clinical Criteria | Step 1 Pretest Probability | Step 2 Post-test Probability | | Step 3 Post-test Probability | |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|------------|
| | | ANA + | ANA - | Anti-DNA + | Anti-DNA - |
| 1 | 2 | 10 | <1 | 80 | 3 |
| 2 | 5 | 20 | <1 | 90 | 6 |
| 3 | 13 | 42 | <1 | 96 | 17 |
| 4 | 29 | 67 | 1 | 98 | 45 |
| 5 | 39 | 76 | 2 | 99 | 47 |

Copyright © - GIMBE®

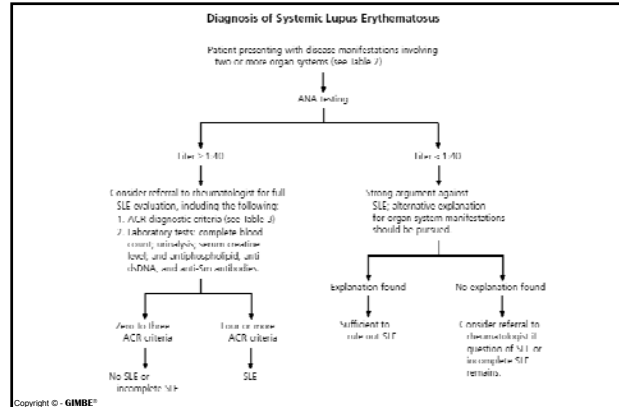


Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT.

Diagnosis of systemic lupus erythematosus

Am Fam Physician 2003;68:2179-86

Copyright © - GIMBE®



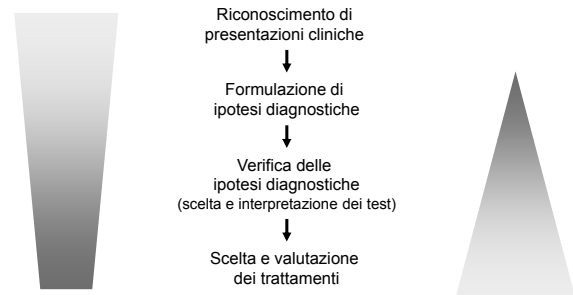
- According to a guideline from the (CAP), no further laboratory tests are necessary in patients who meet diagnostic criteria for SLE, having a positive ANA test result.
- Testing for anti-dsDNA and antibody to anti-Sm may be helpful in patients who have a positive ANA test but do not meet full criteria for the diagnosis of SLE.
- Anti-dsDNA and anti-Sm, particularly in high titers, have high specificity for SLE, although their sensitivity is low.
- The CAP guideline recommends against testing for other autoantibodies in ANA-positive patients, because there is little evidence that these tests are of benefit

Gill JM, et al. Am Fam Physician 2003

Copyright © - GIMBE®

Esperienza clinica

EBM



Reid MC, Lane DA, Feinstein AR

Academic calculations versus clinical judgements. Practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy

Am J Med 1998;104:374-80

Copyright © - GIMBE®

Frequency of use of methods of assessing test accuracy

| | Bayesian method | ROC curve | Likelihood ratio |
|---------------------------|-----------------|-----------|------------------|
| Specialist physician | 5 | 1 | 1 |
| Generalist physician | 2 | 0 | 1 |
| Paediatrician | 1 | 1 | 0 |
| General surgeon | 0 | 1 | 0 |
| Family practice | 0 | 0 | 0 |
| Obstetrics/Gynaecology | 0 | 0 | 0 |
| Overall percentage | 3% | 1% | 1% |

Reid MC, et al. Am J Med 1998

Copyright © - GIMBE®