

**GIMBE**<sup>®</sup>

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

Evidence-Based Medicine Italian Group

*Workshop*

**Evidence-based Medicine**

Le opportunità di un linguaggio comune 2<sup>a</sup> 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

*Flegel KM*

**Does the physical examination  
have a future?**

*CMAJ 1999;161;1117-18*

# 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).

## 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 febbricola 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.

## 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.



# CLINICAL QUESTIONS



### 3. LES

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

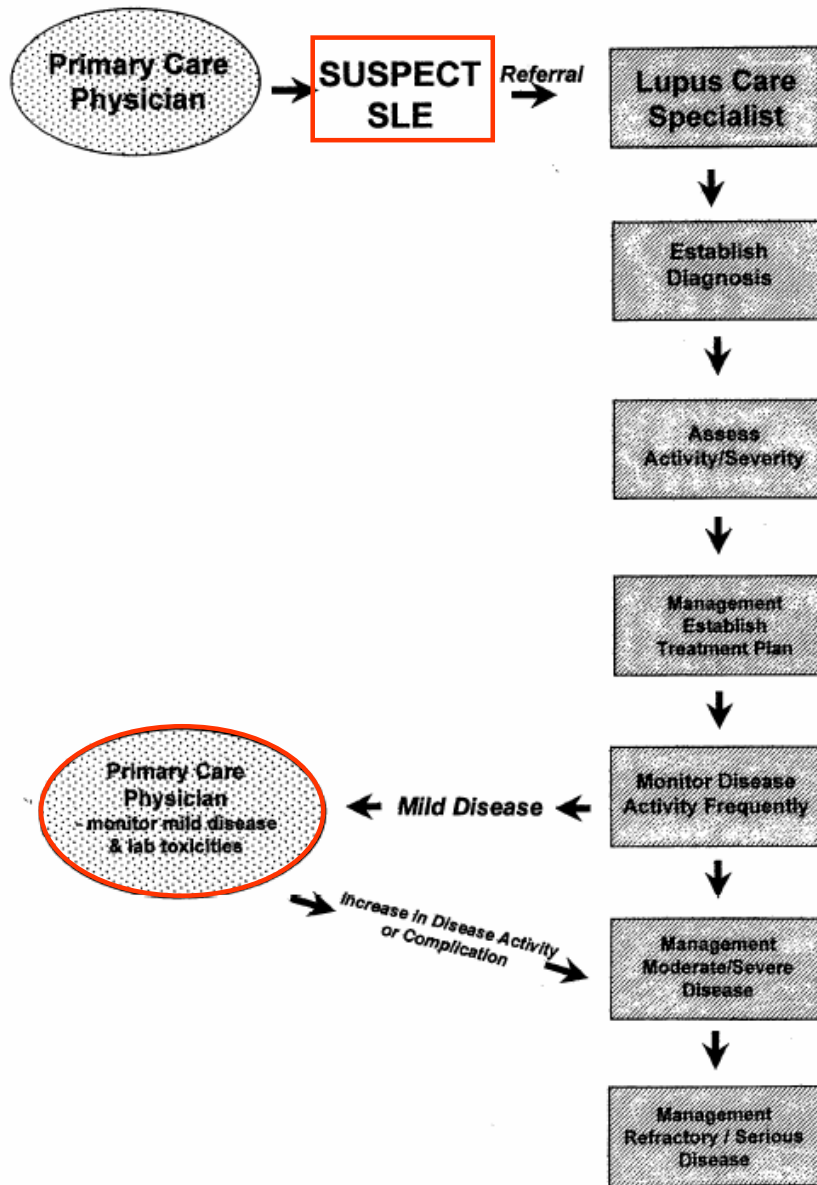
1. 1/100.000
2. 1/10.000
3. 1/1.000
4. 1/100

*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*





American College  
of Rheumatology  
Arthritis Rheum 1999

# 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*

# 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*

### 3. LES

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

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

## 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.

## 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 febbricola
- 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”.

# 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.

## 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





# CLINICAL QUESTIONS

?

### 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.  $> 25\%$

*American College of Rheumatology*

**The 1982 Revised Criteria  
of the Classification of  
Systemic Lupus Erythematosus**

*Arthritis Rheum 1982;25:1271-7*

*Hochberg MC*

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

*Arthritis Rheum 1997;40:1725*

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*

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*

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:  $<4000/\text{mm}^3$  total on two or more occasions; *OR*
- Lymphopenia;  $<1500/\text{mm}^3$  on two or more occasions; *OR*
- Thrombocytopenia:  $<100,000/\text{mm}^3$  in the absence of offending drugs

*American College of Rheumatology  
Arthritis Rheum 1999*

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

## 10. Immunological disorders

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

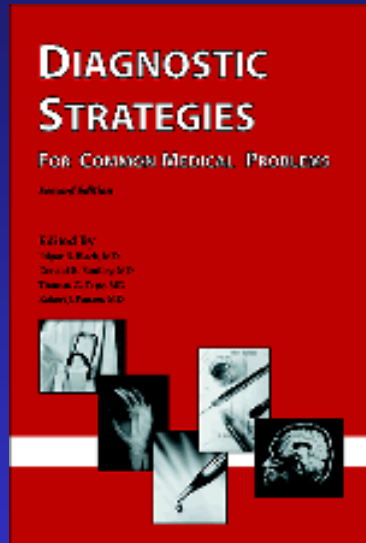
## 11. XXX

-



*Black ER, Bordley DR,  
Tape TG, Panzer RJ*

# Diagnostic Strategies for Common Medical Problems



*Philadelphia: American College of Physicians, 1999*

<b>Criterion</b>	<b>Sensitivity %</b>	<b>Specificity %</b>
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*

## Valutazione di una tecnologia diagnostica/ 1

	<b>MALATTIA PRESENTE</b>	<b>MALATTIA ASSENTE</b>
<b>Test positivo</b>	<b>Vero positivo (A)</b>	<b>Falso positivo (B)</b>
<b>Test negativo</b>	<b>Falso negativo (C)</b>	<b>Vero negativo (D)</b>

*Cartabellotta, A, et al. Sanità & Management 2001*

## 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 risposte corrette (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?	$\text{Sensibilità}/(1-\text{specificità})$
Likelihood ratio -	In che misura è più probabile trovare un test negativo in un soggetto sano, rispetto a un soggetto malato?	$(1-\text{sensibilità})/\text{specificità}$

+ del test positivo  
- del test negativo

*Cartabellotta, A, et al.*  
*Sanità & Management 2001*

## 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
<b>3</b>	<b>13</b>
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



# CLINICAL QUESTIONS

?

### 3. LES

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

?



### 3. LES

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

<b>Diagnostic Test</b>	<b>Definition of Positive Result</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
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*

**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	20–50
Raynaud phenomenon	20–60
Conditions in which a positive ANA test result is an intrinsic part of the diagnostic criteria	
Drug-induced SLE	~100
Autoimmune hepatic disease	~100
MCTD	~100

**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	25
Idiopathic thrombocytopenic purpura	10–30
Thyroid disease	30–50
Discoid lupus	5–25
Infectious 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	20–30
≥1:80	10–12
≥1:160	5
≥1:320	3

**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

---



## Valutazione di una tecnologia diagnostica/ 2

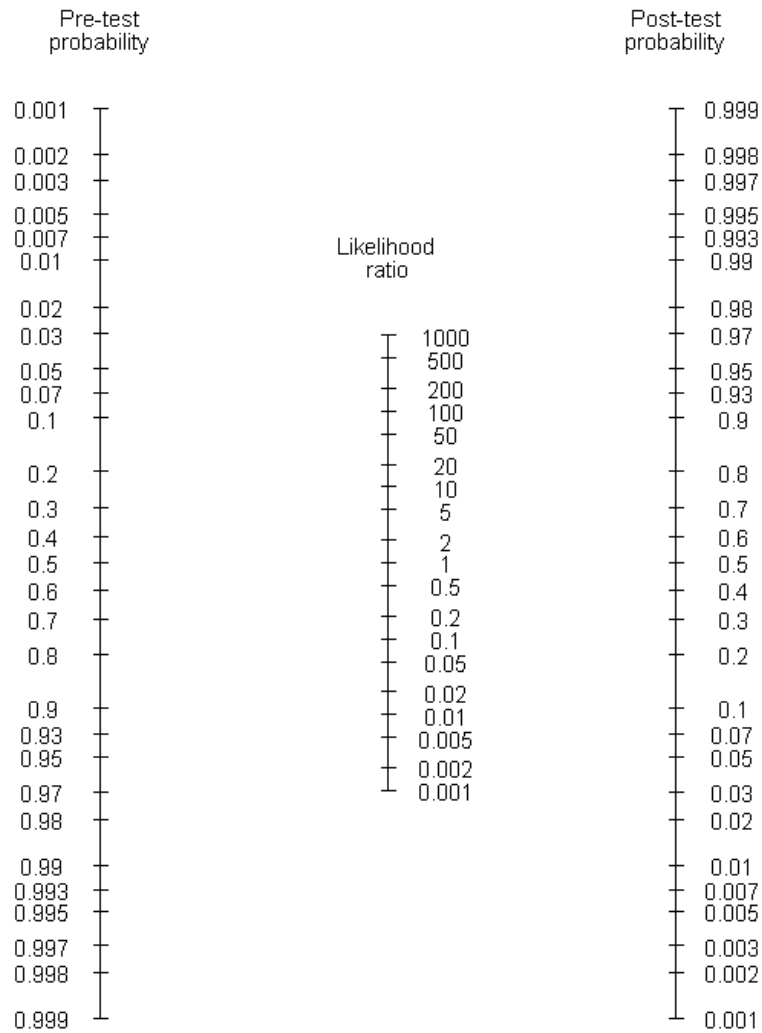
CARATTERISTICA	SIGNIFICATO	FORMULA
Sensibilità	In che misura il test riesce a identificare i soggetti malati?	$a/(a+c)$
Specificità	In che misura il test riesce a escludere i soggetti sani?	$d/(b+d)$
Valore predittivo +	Se un soggetto ha il test positivo, qual è la probabilità che sia realmente malato?	$a/(a+b)$
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 risposte corrette (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?	$\text{Sensibilità}/(1-\text{specificità})$
Likelihood ratio -	In che misura è più probabile trovare un test negativo in un soggetto sano, rispetto a un soggetto malato?	$(1-\text{sensibilità})/\text{specificità}$

+ del test positivo  
- del test negativo

*Cartabellotta, A, et al.  
Sanità & Management 2001*

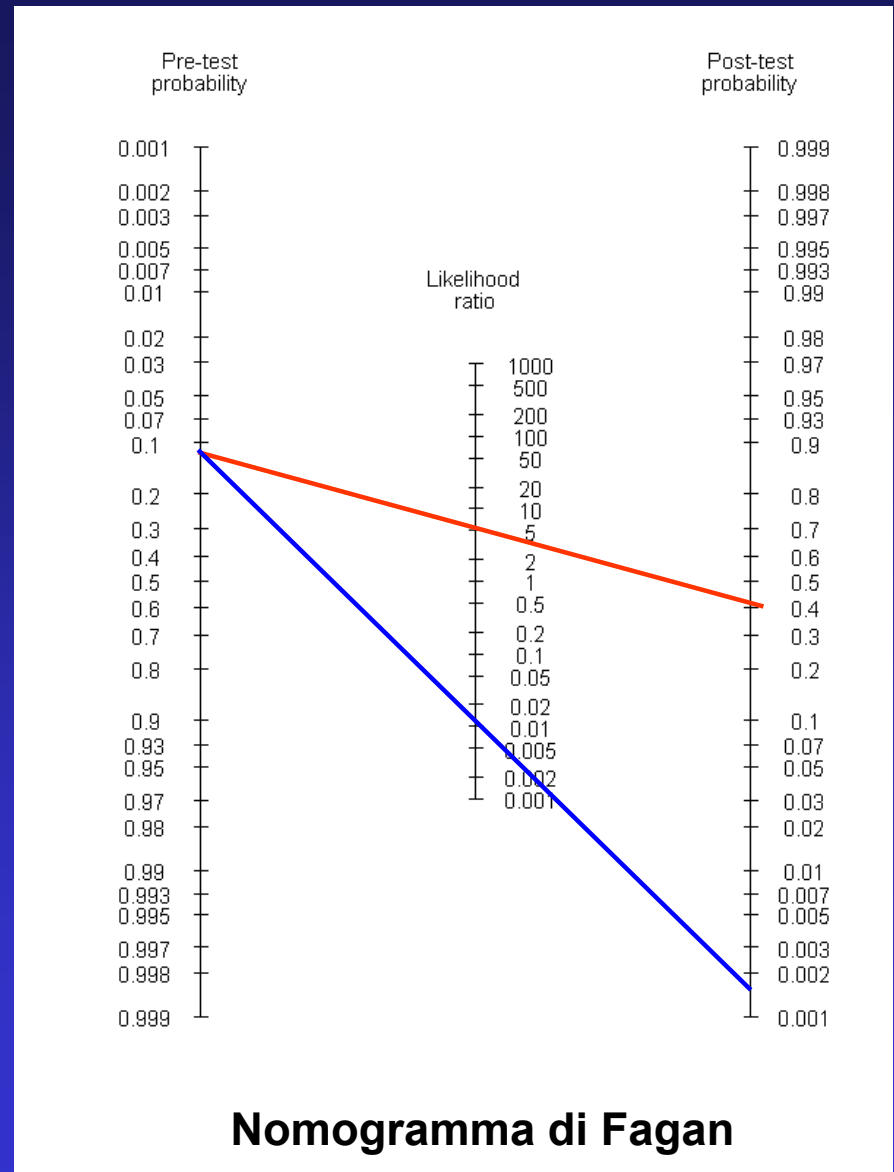
## Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

<b>Diagnostic Test</b>	<b>Definition of Positive Result</b>	<b>Likelihood Ratio</b>	
		<b>Positive Result</b>	<b>Negative Result</b>
Antinuclear antibody by fluorescence	Positive undiluted	5.0	0.013



## Nomogramma di Fagan

- Tre criteri clinici:  
probabilità pre-test 13%
- Se ANA + (LR+ 5.0):  
probabilità post-test 42%
- Se ANA - (LR- 0.013):  
probabilità post test < 1%





# CLINICAL QUESTIONS



### 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)



# CLINICAL QUESTIONS

?

### 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



## Operating Characteristics of Laboratory Tests in the Diagnosis of SLE

<b>Diagnostic Test</b>	<b>Definition of Positive Result</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
Anti-double-stranded DNA Antibody (radioimmunoassay)	≥40% binding	73	98
Anti-double-stranded DNA Antibody (immunofluorescence)	Positive at 1:10 dilution	52	98

# Scenario Clinico (9)

---

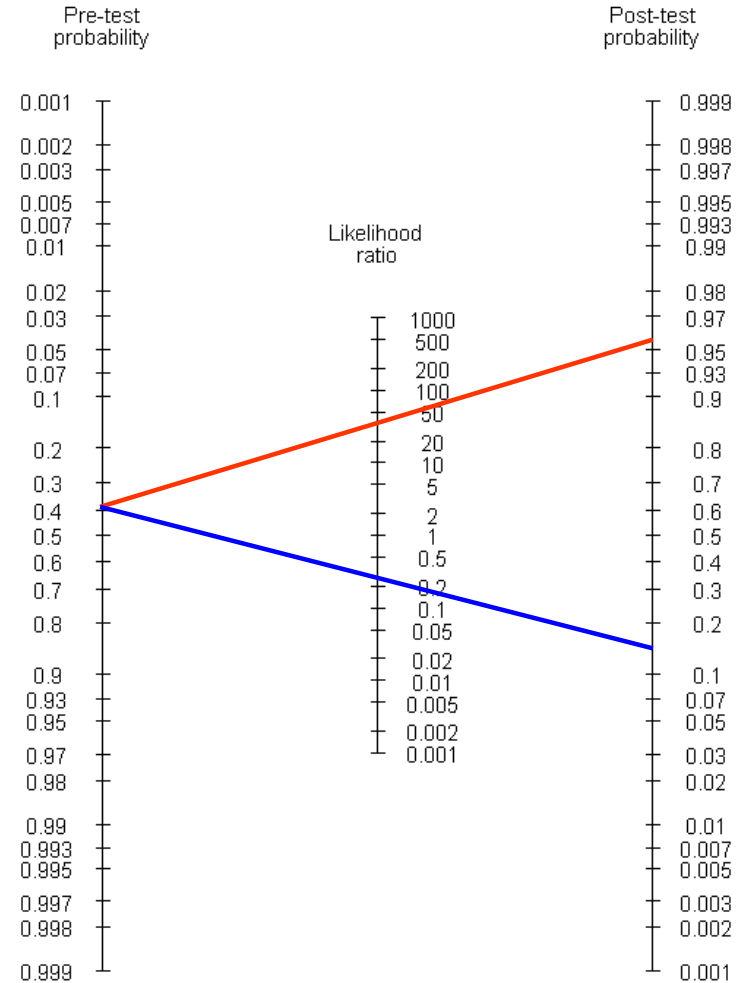
- Anticorpi anti-DNA doppia elica positivo alla diluizione 1:160

## 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

## 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%



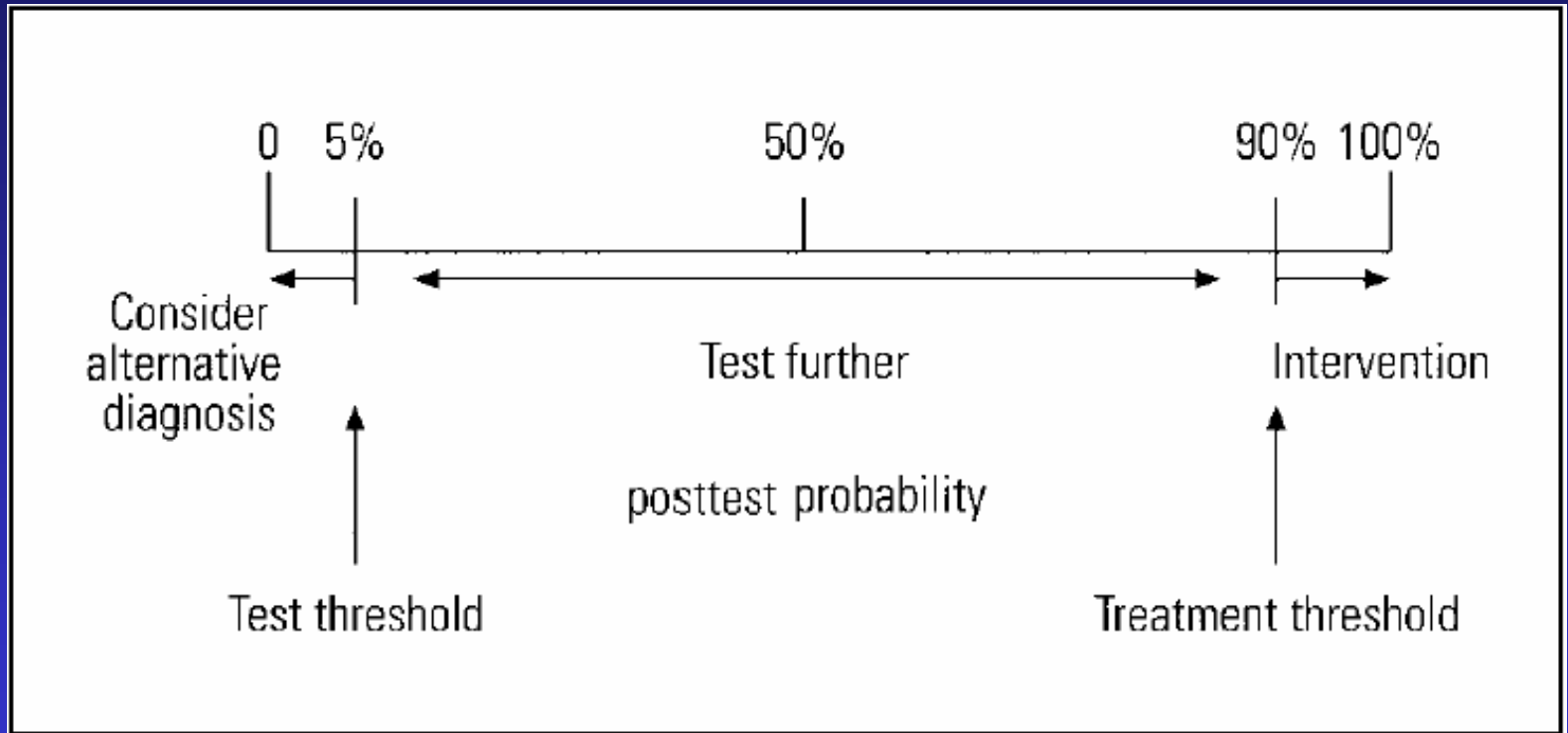
**Nomogramma di Fagan**

## 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
<b>3</b>	<b>13</b>	<b>42</b>	<1	<b>96</b>	17
4	29	67	1	98	45
5	39	76	2	99	47

*Black ER, et al. American College of Physicians 1999*

# The threshold approach to medical decision making



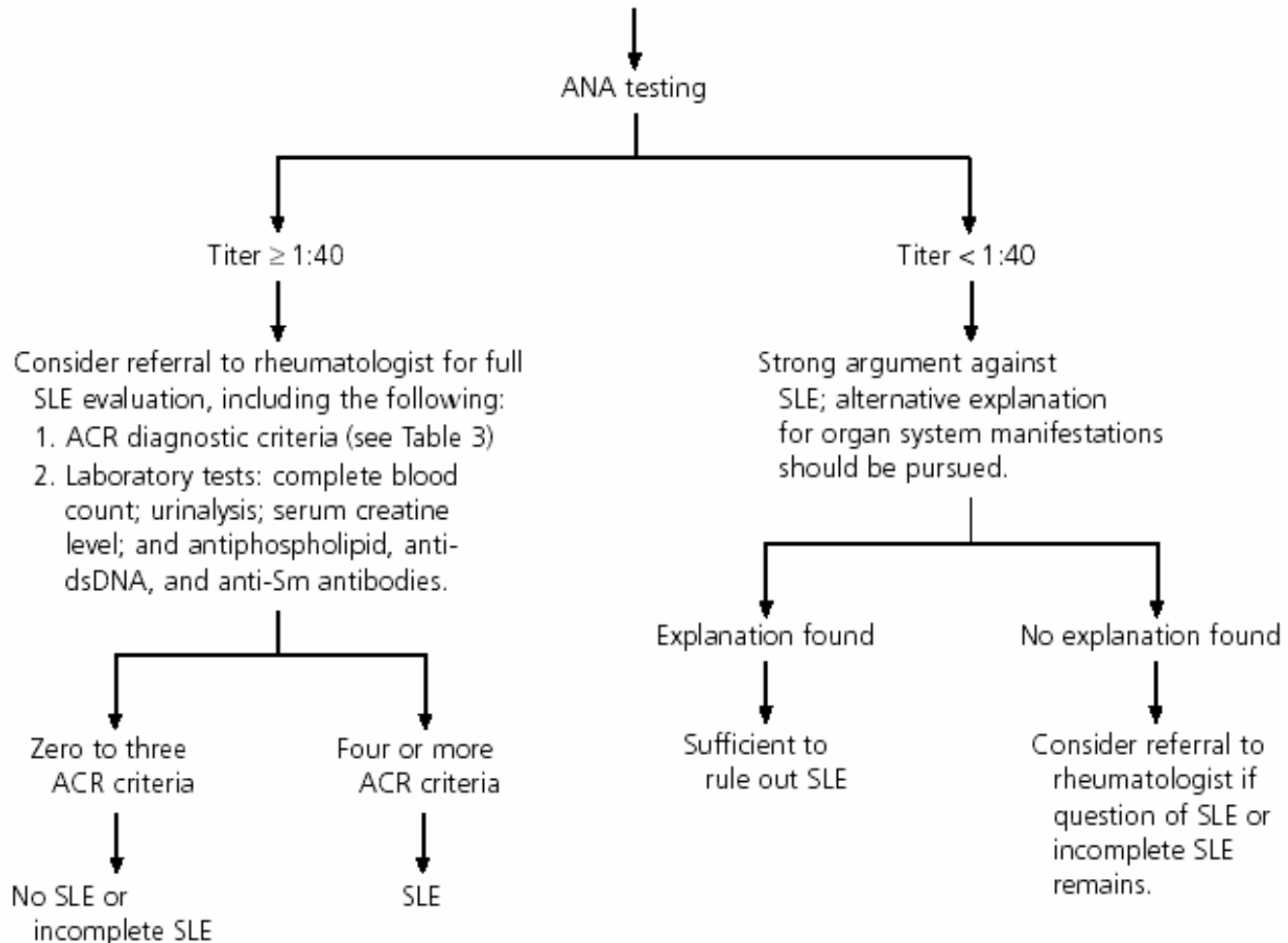
*Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT.*

# **Diagnosis of systemic lupus erythematosus**

*Am Fam Physician 2003;68:2179-86*

## Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus

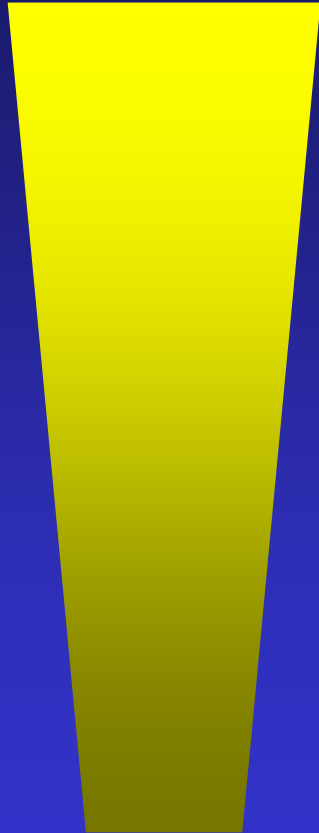
Patient presenting with disease manifestations involving two or more organ systems (see Table 2)





- 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

Esperienza  
clinica



EBM

Riconoscimento di  
presentazioni cliniche



Formulazione di  
ipotesi diagnostiche



Verifica delle  
ipotesi diagnostiche  
(scelta e interpretazione dei test)



Scelta e valutazione  
dei trattamenti



*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*

# 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
<b>Overall percentage</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>	<b>1%</b>

*Reid MC, et al. Am J Med 1998*