

Valor actual del test de Kveim en el diagnóstico de la sarcoidosis

Joaquim Marcoval^a, Jordi Graells^a, Juan Mañá^b, Evelyne Baumann^a, Abelardo Moreno^c y Jordi Peyrí^a

Servicios de ^aDermatología, ^bMedicina Interna y ^cAnatomía Patológica. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona. España.

Resumen.—*Introducción.* La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica para cuyo diagnóstico es preciso demostrar granulomas en uno o más órganos. El test de Kveim-Siltzbach puede ser útil para casos en los que no se puede demostrar inflamación granulomatosa en órganos afectados. En los últimos años su uso se ha restringido debido a la dificultad para obtenerlo y algunos autores lo han desaconsejado por el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas como la encefalopatía espongiiforme bovina. Pretendemos analizar el valor actual del test Kveim-Siltzbach en los pacientes con especiales dificultades diagnósticas.

Métodos. Se ha practicado el test de Kveim-Siltzbach a 20 pacientes remitidos al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Bellvitge de Barcelona con sospecha de sarcoidosis en los que el diagnóstico no pudo ser confirmado mediante otros métodos. Las reacciones positivas se clasificaron en tres categorías según la cantidad de granulomas y la presencia de necrosis. Los pacientes fueron controlados durante un mínimo de 2 años.

Resultados. El test de Kveim-Siltzbach fue positivo en 10 casos (ligeramente en 4 casos, moderadamente en cuatro e intensamente positivo en dos). En nueve de ellos el diagnóstico de sarcoidosis se confirmó mediante otros procedimientos. Únicamente en un paciente con test positivo el diagnóstico de sarcoidosis no pudo confirmarse por otros métodos.

Conclusiones. El test de Kveim-Siltzbach sigue siendo útil como procedimiento diagnóstico en pacientes con especiales dificultades en la demostración histológica de granulomas.

Palabras clave: sarcoidosis, test de Kveim, test cutáneo, reacción granulomatosa.

CURRENT VALUE OF THE KVEIM TEST IN THE DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS

Abstract.—*Introduction.* Sarcoidosis is a multisystemic disease whose diagnosis requires detecting granulomas in one or more organs. The Kveim-Siltzbach test may be useful for cases in which granulomatous inflammation cannot be demonstrated in affected organs. In recent years, its use has been limited due to the difficulty of obtaining it, and some authors have advised against it because of the risk of transmission of infectious diseases, such as bovine spongiform encephalopathy. Our intention is to analyze the current value of the Kveim-Siltzbach test in patients with special diagnostic difficulties.

Methods. The Kveim-Siltzbach test was performed on 20 patients who were referred to the Internal Medicine Department of the Hospital de Bellvitge in Barcelona with suspected sarcoidosis, and whose diagnosis could not be confirmed through other methods. The positive reactions were classified in three categories, according to the number of granulomas and the presence of necrosis. The patients were monitored for a minimum of 2 years.

Results. The Kveim-Siltzbach test was positive in 10 cases (slightly positive in 4 cases, moderately in 4 and intensely in 2). In 9 of them, the diagnosis of sarcoidosis was confirmed through other procedures. Only in one patient with a positive test was the diagnosis of sarcoidosis unable to be confirmed through other methods.

Conclusions. The Kveim-Siltzbach test continues to be useful as a diagnostic procedure in patients with special difficulties in histologically demonstrating the presence of granulomas.

Key words: sarcoidosis, Kveim test, skin test, granulomatous reaction.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida que afecta predominantemente a pulmones, a los ganglios linfáticos mediastínicos y periféricos, ojos y piel. Su presentación clínica puede ser muy variable y puede afectar también a otros órganos como hígado, bazo, glándulas salivales, corazón, sistema nervioso, músculo y hueso¹. El diagnóstico se considera bien establecido cuando un cuadro clínico y radiológico compatible se acompaña de evidencia histológica de la presencia

de granulomas no caseificantes en uno o más tejidos². Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico puede ser difícil, como por ejemplo en la neurosarcoidosis³, en los cuales la demostración histológica de la presencia de granulomas no siempre es factible.

El test de Kveim-Siltzbach se ha utilizado para el diagnóstico de la sarcoidosis desde 1941⁴⁻⁶. El test consiste en la inoculación intradérmica de una suspensión obtenida a partir de tejido esplénico de pacientes con sarcoidosis y se caracteriza por una gran especificidad, con sólo el 0,7-2 % de falsos positivos⁷. En los últimos años su utilización se ha visto muy restringida debido a la dificultad en obtenerlo e, incluso, algunos autores han desaconsejado su aplicación^{8,9}. En el presente estudio se pretende analizar el valor actual del test de Kveim-Siltzbach en una serie de pacientes con especiales problemas de

Correspondencia:

Joaquim Marcoval. Servicio de Dermatología. Hospital de Bellvitge. Feixa Llarga, s/ n. L' Hospitalet de Llobregat. 08907 Barcelona. España. Correo electrónico: jmarcoval@csub.scs.es

Aceptado el 2 de octubre de 2003.

diagnóstico remitidos a una consulta de referencia de sarcoidosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes remitidos entre 1997 y 2000 al Servicio de Medicina Interna de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge de Barcelona con la sospecha clínica de sarcoidosis. Los pacientes se seleccionaron debido a imposibilidad de diagnóstico a pesar de estudios extensivos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

El test de Kveim-Siltzbach se aplicó según las directrices publicadas previamente en la literatura médica⁷. El test fue aplicado en la superficie ventral del antebrazo tras practicar un tatuaje con tinta estéril (fig. 1). En cada paciente se inocularon 0,15 ml de solución de Kveim (cedida por el Dr. A. S. Teirstein, Mount Sinai Medical Center, Nueva York) con una jeringa de insulina por debajo del tatuaje, introduciendo la solución en la dermis. Para la evaluación histológica del test de Kveim-Siltzbach, se practicó biopsia cutánea en el punto marcado con el tatuaje, entre 4 y 6 semanas después de la inoculación.

Las muestras de piel obtenidas se fijaron en formol, incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina. El test se consideró positivo cuando se observó la presencia de granulomas sarcoides bien desarrollados. Los casos positivos se clasificaron en tres categorías (reacción leve,



Fig. 1.—Aspecto del tatuaje practicado para realizar un test de Kveim-Siltzbach. El tatuaje permite reconocer el punto exacto que debe ser biopsiado a las 4-6 semanas.

moderada o intensa), dependiendo de la cantidad de granulomas y la presencia de necrosis en el interior de ésta. El resto de reacciones, incluyendo aquellas que presentaban infiltración dérmica de histiocitos, pero sin granulomas bien formados, se consideraron negativas.

Los pacientes se controlaron en el Servicio de Medicina Interna durante un período mínimo de 2 años.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES Y VALORACIÓN HISTOLÓGICA DEL TEST DE KVEIM-SILTZBACH

Caso n.º	Test de Kveim	Observaciones	Diagnóstico final
1	0	Granuloma por tinta	No confirmado
2	++	—	Sarcoidosis (esplénica y ganglionar*)
3	++	—	Sarcoidosis (esplénica y ganglionar)
4	+	—	Sarcoidosis (cerebral)
5	0	—	Sin sarcoidosis (muerte)
6	+	—	Sarcoidosis (miositis granulomatosa*)
7	++	—	Sarcoidosis (pulmonar)
8	+	—	Sarcoidosis (pulmonar*, hepática*, ganglionar*)
9	0	—	Sin sarcoidosis
10	+++	—	Sarcoidosis (hepática, ganglionar, lagrimal*)
11	0	Granuloma por tinta	Sarcoidosis (pulmonar*, hepática*, esplénica*)
12	0	—	No confirmada (VIH+)
13	0	Granuloma por tinta	No confirmada
14	++	—	Sarcoidosis (pulmonar, ocular, cutánea*)
15	0	—	Sin sarcoidosis
16	+	—	No confirmada
17	+++	—	Sarcoidosis (cerebral*, ganglionar*)
18	0	—	Sarcoidosis (renal, ganglionar, lagrimal*)
19	0	—	Sin sarcoidosis
20	0	—	Sin sarcoidosis

*Órganos con granulomas sarcoides demostrados histológicamente.

Valoración del test de Kveim: 0: ausencia de granulomas (test negativo); +: reacción levemente positiva; ++: reacción moderadamente positiva; +++: reacción intensamente positiva; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

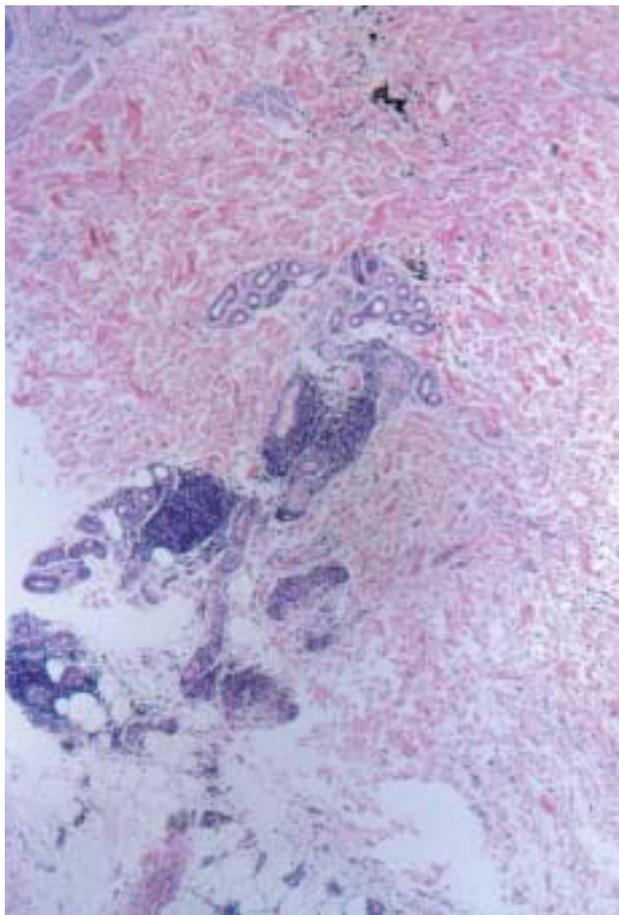


Fig. 2.—Imagen histológica de un test de Kveim-Siltzbach moderadamente positivo. En la dermis superficial se observa el tatuaje y en la dermis profunda se ha desarrollado una reacción histiocitaria con presencia de granulomas bien formados (hematoxilina-eosina, $\times 40$).

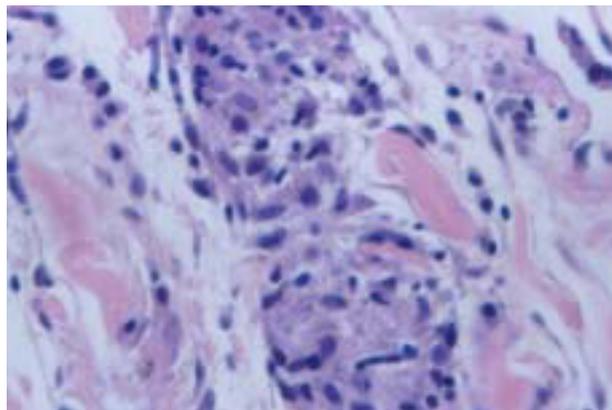


Fig. 3.—Granuloma sarcoida a gran aumento en un test de Kveim-Siltzbach moderadamente positivo (hematoxilina-eosina, $\times 400$).

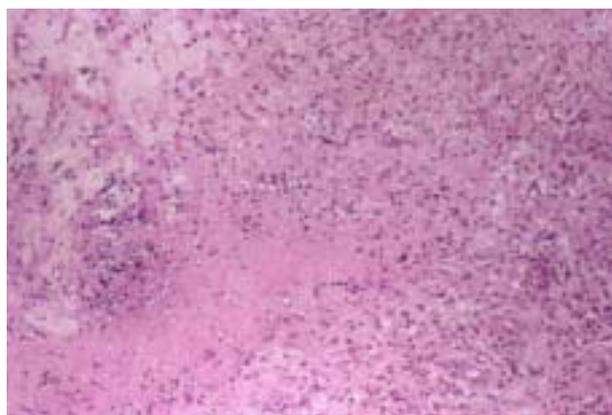


Fig. 4.—Imagen histológica de un test de Kveim-Siltzbach intensamente positivo, con presencia de necrosis en el interior de los granulomas (hematoxilina-eosina, $\times 100$).

RESULTADOS

Los datos clinicopatológicos de los pacientes se resumen en la tabla 1. Sin tener en cuenta los resultados del test de Kveim-Siltzbach, el diagnóstico de sarcoidosis se confirmó mediante otras pruebas diagnósticas en 11 de los 20 pacientes. El test de Kveim-Siltzbach fue positivo en 10 casos. En 4 casos se consideró levemente positivo, en cuatro, moderadamente positivo y en dos intensamente positivo (figs. 2 a 4). En 9 de los 10 pacientes con test de Kveim-Siltzbach positivo, el diagnóstico de sarcoidosis se confirmó mediante otros procedimientos diagnósticos. Únicamente en un paciente con test positivo el diagnóstico de sarcoidosis no pudo ser confirmado mediante otras pruebas diagnósticas (caso 16, mujer que presentaba parálisis facial bilateral). En 2 de los 10 pacientes con test negativo se llegó al diagnóstico de sarcoidosis durante el período de seguimiento. En 3 casos se observó la presencia de un infiltrado granulomatoso alrededor del tatuaje, que puede ser atribuido a una reacción local

inespecífica frente a la tinta utilizada. En estos 3 casos, el test de Kveim-Siltzbach fue negativo y la presencia de este infiltrado granulomatoso no interfirió con la correcta valoración del test.

DISCUSIÓN

El test de Kveim-Siltzbach fue utilizado por primera vez por Kveim en 1941 mediante la inoculación de extractos obtenidos a partir de adenopatías de pacientes con sarcoidosis. El test fue posteriormente validado por Siltzbach en varios estudios sobre un elevado número de pacientes^{5,6} y en la actualidad se obtiene a partir de tejido esplénico de pacientes portadores de sarcoidosis. El agente responsable de la reacción granulomatosa todavía es desconocido, a pesar de múltiples estudios dirigidos a su identificación¹⁰⁻¹³. El test de Kveim-Siltzbach es positivo en el 70-90 % de pacientes con síndrome de Löfgren^{10,14}. Sin embargo, en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar aislada, los pacientes con sarcoidosis limitada a

órganos extratorácicos o aquellos con enfermedad de evolución crónica (más de 2 años), los índices de positividad se reducen al 25-50%^{6,10}. Por lo tanto, aunque la negatividad del test no excluye el diagnóstico, un test negativo reduce la probabilidad de llegar a un diagnóstico definitivo de sarcoidosis. Por otra parte, pueden producirse reacciones falsamente positivas únicamente en el 0,7-2% de controles, con lo cual un test de Kveim-Siltzbach positivo apoya el diagnóstico de sarcoidosis con un alto grado de especificidad⁷.

En los últimos años la utilización del test Kveim-Siltzbach se ha visto muy reducida, principalmente debido a la dificultad para acceder a la suspensión de Kveim. Además, en los años 1990 algunos autores habían desaconsejado su uso debido a la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos o de la propia sarcoidosis y habían propuesto una moratoria en el uso del test de Kveim-Siltzbach⁸. Sin embargo, la meticulosa preparación de los extractos de tejido esplénico que incluye irradiación, pasteurización y congelación, convierten en remota la posibilidad de transmisión^{15,16}. Por otra parte, nunca se ha descrito ningún caso de transmisión de enfermedad infecciosa alguna mediante el test de Kveim-Siltzbach¹⁵. La discusión sobre este tema se ha reactivado en los últimos años, debido a la posibilidad de transmisión de la encefalopatía espongiiforme bovina^{9,17}. Recientemente, el Spongiform Encephalopathy Advisory Committee y el Committee on the Safety of Medicines han establecido que únicamente bazos obtenidos de pacientes de países libres de la enfermedad pueden ser usados en la elaboración de la suspensión de Kveim^{9,17}. Actualmente, en el Reino Unido el test ha sido suspendido. Sin embargo, en Estados Unidos de América, el test está todavía en uso y la American Thoracic Society, la European Thoracic Society y la World Association on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, sigue recomendando el uso del test de Kveim-Siltzbach².

El diagnóstico de la sarcoidosis sistémica puede ser muy difícil en algunos casos. En los pacientes en los que solamente un órgano está afectado, sobre todo en la neurosarcoidosis, las exploraciones precisas para el diagnóstico pueden estar asociadas a complicaciones graves. Entre 1997 y 2000 hemos tenido la oportunidad de realizar el test de Kveim-Siltzbach en 20 pacientes con especiales dificultades diagnósticas. Se trata de casos clínicamente atípicos, que no pudieron ser diagnosticados mediante exploraciones no invasivas y que no presentaban lesiones en órganos fácilmente accesibles para ser biopsiados, como la piel o los ganglios linfáticos periféricos. En nuestra serie, de un total de 11 casos con diagnóstico de sarcoidosis confirmado mediante otras pruebas diagnósticas, el test fue positivo en 9 (82%). Únicamente en un paciente el test fue positivo y el diagnóstico de sarcoidosis no pudo confirmarse mediante otros procedimientos. En 2 casos con sarcoidosis confirmada, el test fue negativo. Interesa destacar que en todos nuestros pacientes con test de Kveim-Siltzbach clasificado como moderadamente o intensamente positivo, el diagnóstico de sarcoidosis fue finalmente ratificado por otros procedimientos diagnósticos.

En conclusión, nuestra experiencia sugiere que el test de Kveim-Siltzbach sigue siendo útil como procedimiento diagnóstico en pacientes seleccionados en los cuales no se ha podido demostrar histológicamente la presencia de inflamación granulomatosa.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. A. S. Teirstein, Mount Sinai Medical Center (Nueva York) por cedernos la suspensión de Kveim utilizada en el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mañá J, Marcovál J, Graells J, Salazar A, Peyrí J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882-8.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. ATS/ ERS/ WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16: 149-73.
3. Zajizek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis. Diagnosis and management. *Q J Med* 1999;92:103-17.
4. Kveim A. En ny og specifik kutan-reaksjon ved Boek sarcoid, en forelobig meddelelse. *Nord Med* 1941;9:169-72.
5. Siltzbach LE, Ehrlich JC. The Nickerson-Kveim reaction in sarcoidosis. *Am J Med* 1954;16:790-803.
6. Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis. *JAMA* 1961; 178:136-42.
7. Munro CS, Mitchell DN. The Kveim response: Still useful, still a puzzle. *Thorax* 1987;42:321-31.
8. Wigley RD. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;341: 1284.
9. Fernández A, Callejas JL, Palmero C, López J. Moratoria para el test de Kveim. *Med Clin (Barc)* 2001;117:358.
10. Mañá J, Pujol R, Salazar A, Morera J, Fité E, Badrinas F. La prueba de Kveim-Siltzbach en la sarcoidosis. *Med Clin (Barc)* 1995;104:645-7.
11. Richter E, Kataria YP, Zissel G, Homolka J, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Analysis of the Kveim-Siltzbach test reagent for bacterial DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1981-4.
12. Ishioka S, Fujihara M, Takaishi M, Yamakido M, Hosoda Y. Anti-Kveim monoclonal antibody. New monoclonal antibody reacting to epithelioid cells in sarcoid granulomas. *Chest* 1990;98:1255-8.
13. Klein JT, Horn TD, Forman JD, Silver RF, Teirstein AS, Moller DR. Selection of oligoclonal V β -specific T cells in the intradermal response to Kveim-Siltzbach reagent in individuals with Sarcoidosis. *J Immunol* 1995;154:1450-60.
14. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcovál J, Valverde J, et al. Löfgren syndrome revisited: A study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107:240-5.
15. Du Bois RM, Geddes DM, Mitchell DN. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;342:173.
16. De Silva RN, Will RG. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;342:173.
17. Mañá J. Moratoria para el test de Kveim-Réplica. *Med Clin (Barc)* 2001;117:359.