



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Urticaria con infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico o urticaria neutrofílica. Estudio de sus características clínicas e histopatológicas y de su posible asociación con enfermedad reumatológica

M. Llamas-Velasco^{a,*}, J. Fraga^b, L. Requena^c, J. Sánchez-Pérez^a, E. Ovejero-Merino^d y A. García-Diez^a

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Departamento de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^d Departamento de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Recibido el 24 de junio de 2011; aceptado el 8 de enero de 2012

Disponible en Internet el 2 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Urticaria;
Urticaria neutrofílica;
Urticaria-vasculitis;
Enfermedad
inmunológica

Resumen

Introducción: La urticaria neutrofílica (UN), descrita por Winkelmann en 1985, es una entidad que no está aún completamente definida y de una relevancia clínica desconocida. No obstante, ha sido considerada en la literatura reciente como marcador de enfermedad reumatológica. El objetivo principal de nuestro estudio es comparar la proporción de enfermedad reumatológica en urticarias con infiltrado predominantemente neutrofílico (UN) respecto a la encontrada en urticarias con infiltrado predominantemente no neutrofílico o convencionales.

Material y métodos: De manera retrospectiva hemos revisado todas las urticarias biopsiadas en nuestro centro entre el 1 de enero de 1999 y el 28 de junio de 2009. Las hemos englobado en varios patrones morfológicos histopatológicos definidos. En los 84 pacientes incluidos hemos comparado las características clínicas e histológicas de las UN con las de las urticarias con infiltrados predominantemente no neutrofílicos o convencionales.

Resultados: De nuestros 84 pacientes un 57,1% padecían UN. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la proporción de enfermedad reumatológica en las UN respecto a las convencionales. Sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la proporción de urticarias agudas con histopatología de UN en relación con aquellas con histopatología convencional, así como un mayor recuento de leucocitos en la UN.

Conclusiones: En nuestra serie la proporción de UN encontradas (57,1%) es mayor que la descrita en la literatura, dato que puede deberse a nuestra tendencia a biopsiar lesiones recientes. Como conclusión de nuestro estudio cabe resaltar que la presencia de neutrófilos en las biopsias de urticaria es un hecho frecuente que no parece asociarse a otras comorbilidades.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mar.llamasvelasco@gmail.com (M. Llamas-Velasco).

KEYWORDS

Urticaria;
Neutrophilic
urticaria;
Urticaria-vasculitis;
Immune disease

Neutrophilic Urticaria or Urticaria With Predominantly Neutrophilic Inflammatory Infiltrate: Study of Its Clinical and Histopathologic Characteristics and Its Possible Association With Rheumatic Disease

Abstract

Introduction: Neutrophilic urticaria, described by Winkelmann in 1985, has yet to be completely defined and its clinical significance is poorly understood. Nevertheless, recent publications suggest that it could be a marker for rheumatic disease. The primary objective of this study was to compare the prevalence of rheumatic disease in 2 groups of patients with urticaria: those with conventional urticaria (non-neutrophilic inflammatory infiltrate) and those with neutrophilic urticaria.

Material and methods: We retrospectively reviewed all biopsy samples taken from urticarial lesions in our hospital between January 1, 1999 and June 28, 2009. Urticaria was classified according to predefined morphologic and histopathologic patterns. We compared the clinical and histologic characteristics of neutrophilic urticaria with those of conventional urticarias in the 84 patients included.

Results: Of the 84 patients, 57.1% had neutrophilic urticaria. We did not find significant differences between the percentages of patients with rheumatic disease between the neutrophilic and nonneutrophilic urticaria groups. In patients with acute urticaria, we found a significantly higher proportion of samples with histopathologic signs of neutrophilic urticaria as opposed to conventional histopathology. Patients with neutrophilic urticaria also had higher white blood cell counts.

Conclusions: The percentage of samples with neutrophilic urticaria in this series (57.1%) is higher than the percentages reported in the literature, possibly because we tended to biopsy recent lesions. We highlight that the presence of neutrophils in the biopsies of urticaria is a common finding and does not appear to be associated with other diseases.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La urticaria y el angioedema afectan al menos al 20% de la población en algún momento de sus vidas¹ y pueden clasificarse en función de sus características clínicas, de sus factores desencadenantes o de su asociación a diversas enfermedades²⁻⁴.

La lesión clínicamente característica de la urticaria es el habón, una placa edematosa, de coloración entre rosada y rojiza, con centro pálido, evanescente y con tamaño variable, que puede confluir dando lugar a morfologías redondeadas o arciformes².

Las descripciones histopatológicas clásicas de la urticaria incluyen la presencia de edema dérmico, vasodilatación y de un infiltrado perivascular de células mononucleares, principalmente linfocitario, junto con neutrófilos y eosinófilos, en número variable, dispuestos preferentemente entre los haces de colágeno de la dermis^{3,5}. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes estudiados histopatológicamente, a la dificultad para establecer la duración de las lesiones biopsiadas y, tal vez, a otros factores de confusión, las descripciones realizadas son muy variables⁶.

Los primeros autores en describir la presencia de neutrófilos en las biopsias de urticaria fueron Montgomery et al. en su libro *Dermatopathology*, en el año 1967, y posteriormente Jones et al. en un artículo publicado en el *British Journal of Dermatology* en 1983^{7,8}. Ya en 1985 Peters y Winkelmann consideraron la existencia de una entidad diferente, a la que denominaron urticaria neutrofílica (UN), caracterizada clínicamente por habones en los que el estudio histopatológico mostraba neutrófilos dentro y en la pared de las vénulas

dérmicas en ausencia de leucocitoclasia, hemorragia y necrosis fibrinoide⁹. En un estudio retrospectivo posterior Winkelmann et al. observaron un infiltrado neutrofílico dérmico difuso en 23 casos (8,7%) o la presencia de neutrófilos tapizando o invadiendo la pared de las vénulas en otros 19 casos (7,1%), con lo que hasta en un 15,8% de sus 265 casos de urticaria crónica se observaban infiltrados predominantemente neutrofílicos, ampliándose así el concepto histopatológico de UN⁸.

En estudios posteriores sobre histopatología de la urticaria el número de neutrófilos parece estar aumentado en la dermis de la urticaria aguda respecto a otros tipos de urticaria y en la dermis reticular de los pacientes afectados por urticaria por presión⁶. Además, parece existir una relación directa entre el número de neutrófilos y el de eosinófilos⁶.

En cuanto a las características clínicas o a las comorbilidades de los pacientes con UN, en 8 de los pacientes inicialmente descritos por Winkelmann se estudiaron, sin encontrar datos concluyentes respecto a la existencia de alteraciones en el hemograma, en el proteinograma o en cuanto a la presencia de signos de autoinmunidad⁵. En artículos posteriores se menciona que las urticarias con infiltrado predominantemente neutrofílico o UN podrían caracterizarse por brotes de menor duración y por un aumento de los reactantes de fase aguda, en cuya patogenia parecen implicados la interleucina 3 (IL-3) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)¹⁰, aunque existen pocos estudios centrados en sus características diferenciales respecto a las urticarias con infiltrado predominantemente no neutrofílico.

Más recientemente, en 2009, Kieffer et al. definieron un subgrupo de urticarias neutrofílicas caracterizadas por presentar lesiones de hasta 48 horas de evolución, no edematosas, en el que la distribución del infiltrado y la presencia de escaso edema lo hacía, según dichos autores, más similar a una dermatosis neutrofílica aguda¹¹. Este subgrupo, que denominaron dermatosis neutrofílica urticarial y del que recopilamos 9 casos, presentaba infiltrados neutrofílicos intersticiales en hileras o aislados sin daño vascular, y estaría especialmente asociado a enfermedad reumatológica¹¹.

El principal diagnóstico diferencial histopatológico de la UN es la urticaria vasculitis (UV). En teoría la UN se distinguiría de la UV por la presencia en esta última de daño vascular, determinado por áreas de necrosis fibrinoide en las vénulas poscapilares¹. No obstante, en la mayoría de publicaciones sobre UV no se usan criterios diagnósticos rigurosos, y así en las series publicadas de UV se observa fibrina solo en el 9,9% de los casos¹², y muchos casos presentan un infiltrado predominantemente neutrofílico con alteraciones vasculares sutiles o inexistentes¹. Así, algunos casos publicados como UV hipocomplementémica mostraban hallazgos clínicos e histopatológicos de las lesiones de urticaria totalmente superponibles a los descritos como UN¹³ e incluso, en un estudio prospectivo de lesiones clínicamente sugestivas de UV, se observó que no existía vasculitis en la mayoría de los casos y que las lesiones que estaban histopatológicamente caracterizadas por un predominio de polimorfonucleares estaban más asociadas con la presencia de fibrina, leucocitoclasia, hipocomplementemia o anemia¹². Este problema de solapamiento entre ambas entidades ya fue señalado por Winkelmann en su descripción inicial de la UN, cuando comentó que su histopatología peculiar podía sugerir una vasculitis subyacente⁵, aunque esta hipótesis no ha sido explorada posteriormente. Para complicar aún más el panorama no se conoce la incidencia real de vasculitis leucocitoclásica ni su significado pronóstico en otros tipos de urticaria en los que ha sido descrita, como por ejemplo en la urticaria solar^{14,15} o en la urticaria a frigore¹⁶⁻¹⁸.

Por tanto, la urticaria con infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico o UN es una entidad clinicopatológica que se solapa parcialmente con la UV, y sobre la que existen numerosas incógnitas, entre ellas su incidencia real y su asociación o no a una mayor incidencia de enfermedades sistémicas, especialmente reumatológicas.

El objetivo principal del presente trabajo ha sido comparar la presencia de enfermedades reumatológicas asociadas a los casos de urticaria englobados bajo el término urticaria neutrofílica (entendida como urticaria con infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico) respecto a la urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico o linfocítica.

Nuestros objetivos secundarios han sido analizar los datos epidemiológicos e histopatológicos de la UN y compararlos con los del resto de urticarias no englobadas en dicha clasificación, así como con los hallazgos previamente descritos en la literatura.

Material y métodos

El diseño del estudio es retrospectivo y descriptivo, localizando los casos de urticaria biopsiados a través de la base de

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión usados en el estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Casos de UN: pacientes con hallazgos histopatológicos diagnósticos de urticaria en los que se observa un predominio de neutrófilos en el infiltrado. Casos de urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico: pacientes con hallazgos histopatológicos sugestivos de urticaria en los que la célula predominante en el infiltrado no es el neutrófilo	Pacientes en los que la historia o las preparaciones histopatológicas no estaban disponibles para la realización del estudio Pacientes embarazadas o en período de lactancia en el momento de realización de la biopsia Pacientes en los que el estudio histopatológico condujo a un diagnóstico distinto al de urticaria. Se descartaron específicamente casos de penfigoide ampolloso, urticaria papular y dermatosis neutrofílicas, por sus criterios diagnósticos y clínico-evolutivos aceptados. También se descartaron los casos con clara vasculitis leucocitoclásica con necrosis fibrinoide

UN: urticaria con infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico.

datos del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1999 y el 28 de junio de 2009.

Los criterios de inclusión y exclusión considerados se hallan referidos en la [tabla 1](#).

Se han analizado 84 pacientes en los que tanto el acceso a los datos clínicos como histopatológicos pudo ser completo, y en los que se descartó con seguridad que no correspondían a otras entidades.

Análisis histopatológico

Las muestras se fijaron en formaldehído tamponado al 10% durante al menos 24 horas y se procesaron rutinariamente con secciones de 5 micrómetros de grosor teñidas con hematoxilina-eosina. Cada muestra fue examinada a distintos aumentos (hasta x400) y evaluada por dos especialistas, un patólogo y un dermatólogo (JFF y MLV) de manera independiente. Las discrepancias existentes entre ambos se resolvieron con la colaboración de un tercer especialista (un dermatólogo, JSP). En cada caso se analizaron una serie de aspectos que se encuentran reflejados en la [tabla 2](#).

Según los hallazgos histopatológicos la biopsia más representativa de cada paciente se incluyó dentro de uno de los siguientes grupos:

- 1) Urticaria con infiltrado predominantemente no neutrofílico, llamado de ahora en adelante también caso control.

Tabla 2 Aspectos histopatológicos analizados

Variable histopatológica	Modo de codificación
Grado de edema Intensidad del infiltrado inflamatorio Leucocitoclasia	Leve, leve-moderado, moderado, moderado-intenso, muy intenso
Distribución predominante del infiltrado	Perivascular superficial, perivascular superficial y profundo, intersticial
Hallazgos vasculares	Ninguno, vasodilatación, infiltración de la pared vascular sin desestructuración de la misma, infiltración de la pared vascular con desestructuración de la misma
Dermatitis de la interfase	Ausente o presente

2) Urticaria con infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico, que incluye varios subapartados: a) neutrofilia dérmica difusa; b) venulitis neutrofílica; c) mixto (neutrofilia dérmica difusa más venulitis neutrofílica); y d) neutrofilia predominantemente intravascular.

Las definiciones utilizadas en las categorías antes citadas aparecen especificadas en la [tabla 3](#). En las [figuras 1-4](#) se ilustran ejemplos prototipo de cada una de ellas.

Análisis clínico

De las historias clínicas de todos los pacientes se recogieron: edad, género, antecedentes personales, historia presente o pasada de tabaquismo, ingesta crónica de fármacos, fecha de la primera visita, tiempo de evolución de la enfermedad, frecuencia de los brotes, localización de los mismos, tipo de lesión (lesión elemental, duración de la misma, presencia o no de lesión residual tras su resolución y sintomatología),

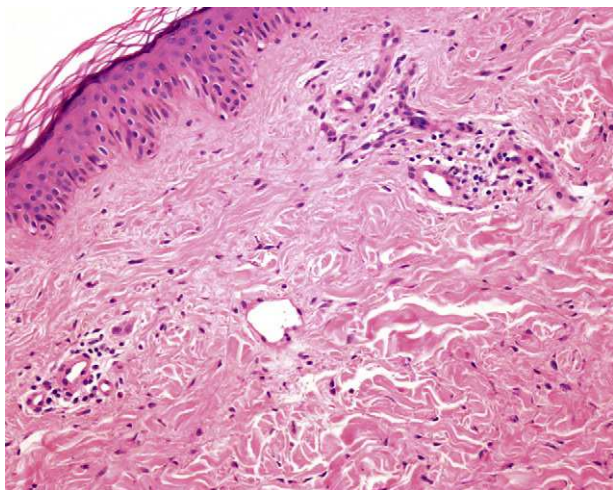


Figura 1 Urticaria convencional: epidermis normal. Dermis con edema. Infiltrados linfocíticos perivascuales leve-moderados. Vasodilatación (H-E $\times 10$).

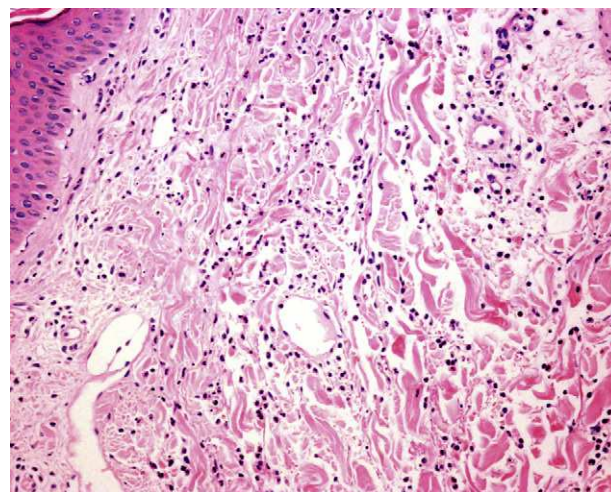


Figura 2 Neutrofilia dérmica intersticial: epidermis normal. Edema intenso en dermis. Infiltrado intersticial. Vasos dilatados (H-E $\times 10$).

sintomatología sistémica asociada, valor de hemoglobina, recuento de leucocitos con fórmula, glucemia, transaminasas, velocidad de sedimentación globular (VSG), presencia de autoanticuerpos, alteraciones del complemento, parásitos en heces y niveles séricos de IgE. Pueden verse ejemplos de las lesiones de los pacientes incluidos en la [figura 5](#).

Los datos obtenidos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS, en su decimotercera versión. El análisis de significación estadística se realizó con G-Stat, versión 2.0.

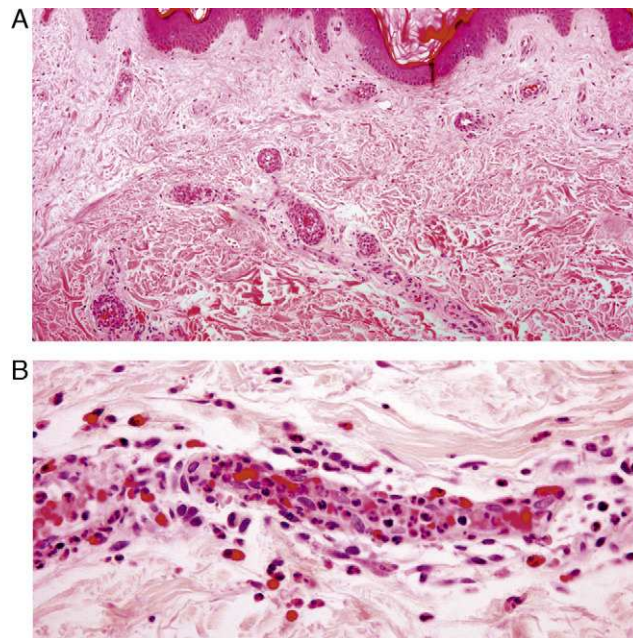


Figura 3 Venulitis neutrofílica. A. epidermis y dermis normal. Infiltrado inflamatorio en la pared de los vasos (H-E $\times 4$). B. Presencia de polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos localizados en el interior de la pared de un vaso (H-E $\times 20$).

Tabla 3 Definiciones histopatológicas de los diferentes tipos de urticaria usadas en este estudio

Nombre del grupo	Definición histológica
<i>Urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico</i>	Existencia de edema e infiltrado inflamatorio de intensidad variable, formado mayoritariamente por linfocitos y/o leucocitos polimorfonucleares eosinófilos en diversas proporciones
<i>Urticaria neutrofílica (4 subgrupos)</i>	
Neutrofilia dérmica difusa o intersticial	Presencia de un número significativo de neutrófilos ^a en el intersticio
Venulitis neutrofílica	Existencia de neutrófilos de localización en la pared de los vasos independientemente de la desestructuración o no de la misma
Mixto	Presencia en un mismo corte de características de venulitis neutrofílica y de neutrofilia dérmica difusa
Neutrofilia predominantemente intravascular	Existencia de una proporción significativa (> 40%) de vasos caracterizados por vasodilatación y presencia mayoritaria > 70% de neutrófilos en su luz o por la existencia de uno o más vasos de calibre moderado (a partir de vénula o arteriola) con luz completamente ocupada por neutrófilos

^a Número significativo de neutrófilos: en el intersticio la presencia de más de 10-15 neutrófilos por campo de gran aumento ($\times 200$), en dos o más campos, sean adyacentes o no, siempre y cuando se encuentren en un mismo corte histológico.

Resultados

Pacientes estudiados

De los 84 pacientes estudiados un 58,3% eran mujeres. La edad media en el momento de la biopsia fue de 46,49 años (rango: 12-79 años).

La mediana de duración de los brotes de urticaria previa a la realización de la biopsia fue de 45 días. Un 42,9% de urticarias biopsiadas eran agudas, es decir, de menos de 6 semanas de evolución en el momento de la biopsia. Dos pacientes tenían urticaria física desencadenada por frío. La mayoría de las lesiones biopsiadas fueron habones (64,9%) y placas (22,1%), con distribución generalizada (34,7%). Un 55,7% de los pacientes refería que las lesiones duraban más de 24 horas, aunque solo en un 14,3% dejaban lesión residual. La histopatología de los pacientes con lesiones de más de 24 horas de duración ($n=39$) mostró un 56,4% de casos con infiltrado predominantemente no neutrofílico. En los 17

casos restantes (43,5%) con infiltrado predominantemente neutrofílico, la inflamación era sobre todo perivascular en 10 casos (marcada neutrofilia intravascular en 7, venulitis neutrofílica en 2 y mixta en uno). La sintomatología más frecuente era prurito (80%), seguido por dolor (5,3%) o coexistencia de ambos síntomas (5,3%).

Un 51,2% de pacientes presentaron síntomas generales asociados al brote. El 81% de los 84 pacientes incluidos no presentaba enfermedades reumatológicas y entre los restantes se observaron: enfermedad de Still del adulto ($n=3$), lupus eritematoso ($n=3$; 2 lupus eritematoso sistémico y un lupus crónico discoide), artritis reumatoide ($n=2$), fibromialgia ($n=2$), artralgias migratorias sin filiar ($n=2$) y síndrome de superposición, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, artropatía seronegativa y PAN microscópica (un caso cada uno). Un paciente estaba diagnosticado simultáneamente de lupus eritematoso sistémico y de artritis reumatoide.

Analíticamente el 23,2% de los pacientes presentaba aumento ligero de los reactantes de fase aguda y solo uno (1,2%) tenía hipergammaglobulinemia monoclonal asociada al cuadro urticarial.

Comparación de ambos grupos: urticaria neutrofílica respecto a urticarias con infiltrado sin predominio neutrofílico

La distribución por edades y sexos de los grupos UN y urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico fue similar, por lo que pueden considerarse comparables. Respecto al objetivo primario del estudio no hemos encontrado diferencias significativas en el porcentaje de enfermedad reumatológica asociada a UN respecto a urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico, ni en el análisis global, ni al analizar por subgrupos histopatológicos (Chi cuadrado de Pearson; $p=0,585$) (tabla 4).

Entre los datos clínicos comparados destaca la mayor frecuencia de histopatología diagnóstica de UN en las biopsias de urticarias agudas, mientras que no hubo diferencias entre las UN y las urticarias con infiltrado sin predominio

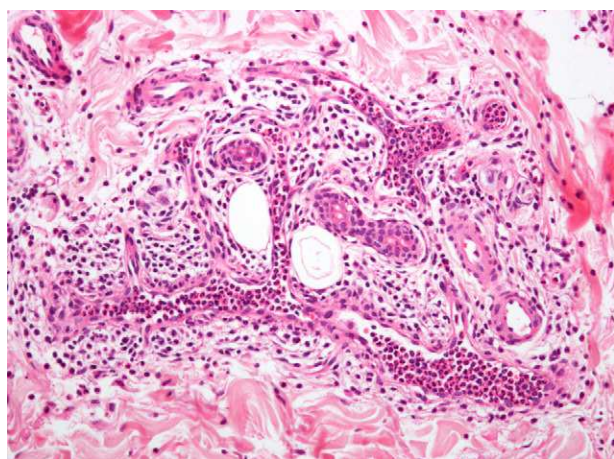


Figura 4 Predominio de polimorfonucleares intravasculares. Vasodilatación ligera-moderada con luz completamente ocupada por polimorfonucleares neutrófilos (H-E $\times 10$).

Tabla 4 Tabla de contingencia de presencia o ausencia de enfermedad reumatológica en los diferentes subgrupos histológicos

p=0,585	Urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico	Neutrofilia dérmica intersticial	Venulitis neutrofílica	Mixto	Neutrofilia predominantemente intravascular
No ER	28	12	10	5	13
Sí ER	8	3	0	2	3

ER: enfermedad reumatológica.

El test de Chi cuadrado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

neutrofílico respecto a la duración habitual de las lesiones (mayor o menor de 24 horas) o a la presencia de hiperpigmentación residual.

La comparación de diversos parámetros analíticos (hemoglobina, recuento de leucocitos con fórmula, VSG, presencia de autoanticuerpos, alteraciones del complemento y niveles séricos de IgE) solo mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles medios de leucocitos en sangre, que estaban más elevados en pacientes con UN.

Cada biopsia se clasificó en los patrones histopatológicos previamente enumerados, siendo en 36 pacientes (42,9% del total) urticarias con infiltrado predominantemente no neutrofílico y en 48 (57,1%) UN. Dentro de las UN los patrones más frecuentemente encontrados fueron: neutrofilia intravascular con un 19% y neutrofilia dérmica difusa con un 17,9% del total. La distribución en subgrupos se muestra en la figura 6.

Las urticarias con infiltrado predominantemente no neutrofílico mostraron una distribución del infiltrado perivascular superficial (75%) o perivascular superficial y profundo (25%), generalmente sin leucocitoclasia (97,2%). Además, mientras que en la UN hasta un 45,8% de las biopsias presentaba una distribución intersticial del infiltrado, en las urticarias con infiltrado predominantemente no neutrofílico no se observó este patrón (diferencia estadísticamente significativa) (tabla 5).

La presencia de alteraciones vasculares en las UN se observaba hasta en un 66,7%, con daño de la pared sin desestructuración en el 43,8%, y con desestructuración en un 6,3%, sin que se evidenciara necrosis fibrinoide en ningún caso. En las urticarias con infiltrado de predominio no neutrofílico no se observaba ningún signo de daño vascular (63,9%) o se evidenciaba únicamente vasodilatación (30,6%). El análisis estadístico también mostró diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la afectación vascular, que era más frecuente y de mayor intensidad en el grupo de las UN.

No se observaron anomalías epidérmicas en ningún paciente incluido y solo en uno con UN existía una dermatitis de la interfase con degeneración vacuolar, sin otros datos sugestivos de colagenopatía.

La distribución de otras variables dicotómicas comparadas entre UN y urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico mediante el test de Chi-cuadrado, así como de parte de las variables cuantitativas comparadas mediante el «t» de Student puede observarse en la tabla 5.

Discusión

Respecto al objetivo principal de nuestro estudio —la existencia o no de enfermedades reumatológicas asociadas a

UN— no hemos encontrado una mayor proporción de las mismas ni en el grupo de urticarias neutrofílicas ni en sus subtipos histológicos. De acuerdo con la literatura revisada las diferencias esperadas de incidencia de enfermedades reumatológicas entre UN y urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico se estiman al menos entre el 30 y el 50%. Con ello la potencia de nuestro estudio, realizado con un total de 84 pacientes, para encontrar diferencias no debidas al azar es de aproximadamente un 80%.

En nuestra serie un 14,6% de los pacientes con UN presentaba una enfermedad reumatológica, así como un 22,2% de las urticarias con infiltrado de predominio no neutrofílico. Por el contrario, el grupo de Kieffer et al. encontraba presencia de enfermedad reumatológica hasta en un 77,7% de sus casos. En dicho artículo se definía bajo el término dermatosis neutrofílica urticarial la presencia de lesiones eritematosas de duración inferior a 48 horas, poco pruriginosas e histológicamente caracterizadas por importante afectación neutrofílica intersticial y perivascular con neutrófilos entre los haces de colágeno, aisladamente o en fila india¹¹. Curiosamente, aunque uno de sus criterios de exclusión era la presencia de edema, éste puede observarse en las microfotografías de su trabajo¹¹. Tras la lectura crítica de su artículo consideramos que la entidad que nosotros hemos englobado dentro de la categoría de neutrofilia dérmica difusa sería, al menos histopatológicamente, superponible con su denominada dermatosis neutrofílica urticarial. Además, en el 59% de nuestros pacientes de la categoría de neutrofilia dérmica difusa las lesiones clínicas no eran evanescentes. Por tanto, nuestros resultados discrepan de los descritos previamente por el grupo de Kieffer et al. y refuerzan la ausencia de asociación de la UN con otras patologías, como se ha descrito inicialmente⁵. No obstante, nuestro estudio no es directamente comparable con el suyo, ya que nuestros criterios no excluían lesiones histopatológicamente edematosas ni requerían presencia de brotes recurrentes.

Aparte del solapamiento existente entre UN y UV, comentado previamente, las revisiones actuales de urticaria no consideran la UN como un subtipo definido². Estos dos factores nos han obligado a definir unos criterios y unos patrones histopatológicos para clasificar las biopsias de urticaria de nuestro estudio. Por otra parte, el infiltrado inflamatorio que puede observarse en las biopsias de urticaria evidencia un proceso dinámico subyacente y así, Sabroe et al., en un estudio realizado en 22 pacientes con urticaria crónica idiopática a los que se les biopsiaba en dos ocasiones (una lesión de menos de 4 horas y otra de más de 12 horas de evolución) demostraron ese dinamismo, observando un predominio de los polimorfonucleares en los vasos y en su pared en las lesiones más recientes, con una tendencia a su distribución intersticial en lesiones de mayor tiempo de evolución¹⁹. En nuestro estudio hemos identificado un grupo

Tabla 5 Comparación de datos clínicos, analíticos e histopatológicos entre los grupos

Parámetro	Urticarias neutrofílicas	n	Urticarias no neutrofílicas	n	p valor
Género: % de mujeres/hombres	64,6%/35,5%	48	50%/50%	36	0,0674
Tipo de biopsia: % sacabocados/incisional	56,3%/53,7%	48	36,1%/36,9%	36	0,1797
% encontrado en urticarias agudas respecto a crónicas	66,5% en agudas/41% en crónicas	40	33,3%/59%	35	0,0262*
Localización de lesiones	Miembros inferiores 31,3%	48	51,5% 27,3%	36	0,3268
	Miembros superiores 18,8%		18,2%		
	Tronco 31,3%				
Duración de la lesión > 24 horas	58,2%	36	61,1%	34	0,0862
Hiperpigmentación residual	14,5%	46	13,9%	36	0,4225
Hemoglobina (g/dl)	Media: 13,8 ± 1,97	40	14,3 ± 1,23	27	0,8706
Leucocitos (miles/mm ³)	Media 9.998 ± 3.846,2	40	8.231 ± 2.567	28	0,0184*
Neutrófilos (%)	Media: 63,48 ± 16,33	40	59,32 ± 12,04	28	0,2624
Linfocitos (%)	Media: 27,87 ± 14,08	40	30,17 ± 11,63	28	0,4801
Eosinófilos (%)	Media: 2,03 ± 1,67	40	2,86 ± 2,06	28	0,0750
VSG (mm)	Media: 22 ± 27,8	21	16,7 ± 12	20	0,5018
Signos de autoinmunidad	Presentes hasta en el 35,1%	25	36,4%	13	0,7654
Nivel de IgE	222,8 ± 272,3	31	115,32 ± 117	18	0,0996
Distribución del infiltrado	Ps 43,8%	48	75%	36	0,001*
	Ps y profundo 10,4%		25%		
	Intersticial 45,8%		0%		
Daño vascular	Ausente 33,3%	48	63,9%	36	0,0013*
	Vasodilatación 22,9%		30,6%		
	Daño parietal 37,5%		5,6%		
	Desestructuración vascular sin necrosis fibrinoide 6,3%		0%		

%; porcentaje; n: número de pacientes con datos disponibles para el análisis estadístico; Ps: perivascular y superficial; p valor: valor de significación estadística. Para un intervalo de confianza del 95% son estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$ (*).

de pacientes con infiltrado neutrofílico en la dermis a la vez que en la pared de algunos vasos, y ese sería un dato a favor de la teoría del dinamismo del infiltrado inflamatorio en los habones⁸.

En nuestra serie un 57,1% de pacientes presentaba un patrón de urticaria con predominio de neutrófilos. Un 17,9% correspondía a casos de neutrofilia dérmica difusa. Winkelmann et al. encontraron únicamente un 15,8% de urticarias con predominio de neutrófilos, de ellas un 8,7% de neutrofilia dérmica difusa/intersticial⁸. En un 26% de los casos observaban acentuación perivascular⁸, que nosotros hemos encontrado en la mayoría de nuestros casos. Por otra parte, Toppe et al. observaron un patrón de predominio de neutrófilos en un 55% de las urticarias clínicamente agudas y en un 18% de las crónicas. Un 29,1% de sus biopsias mostraban presencia de neutrófilos dentro o en la pared de los vasos¹⁰. Como hemos comentado anteriormente, un estudio de Sabroe et al. sugería la dependencia de la distribución de los neutrófilos en función del tiempo de evolución de la lesión¹⁹. Aunque en nuestros casos no se conocía con exactitud la duración del habón previa a la realización de la biopsia, en nuestro centro se suelen elegir habones recientes y esto podría tener relación con la mayor incidencia de UN encontrada en nuestra serie. Además, pese a que no se tuvieron en cuenta datos clínicos en

nuestros criterios de inclusión, las urticarias biopsiadas en nuestro centro eran aquellas en las que existían hallazgos clínicos sugestivos de la denominada UV y, en menor medida, casos con clínica atípica que producía dudas diagnósticas o con mala evolución con el tratamiento. Nuestro hallazgo de que son más frecuentes los casos de UN en los pacientes con urticaria aguda concuerda también con el aumento de neutrófilos encontrados en la dermis en la urticaria aguda respecto a otros tipos de urticaria descrito por Toppe et al.⁶.

Winkelmann et al. consideraron que la escasa leucocitoclasia, la ausencia de necrosis fibrinoide y la escasez o ausencia de extravasación hemática en los cortes histopatológicos revisados podían servir para diferenciar los casos de UN de los de vasculitis leucocitoclásica y de UV⁹. En función de nuestros hallazgos histológicos dicha afirmación no parece tan clara, ya que se han encontrado grados variables de daño vascular. En las biopsias de urticaria, en un porcentaje variable de hasta el 52% de los pacientes, se pueden encontrar densos infiltrados perivasculares con leucocitoclasia, y más raramente pequeños focos de necrosis fibrinoide²⁰. En nuestros pacientes con UN solo en un 6,3% se observaba un claro daño vascular con desestructuración parietal, aunque sin necrosis fibrinoide. Con criterios de daño vascular más laxos hasta un 60,4% de nuestros pacientes con UN podrían considerarse



Figura 5 A. Múltiples lesiones habonosas parcialmente confluyentes con morfología circinada afectando la espalda de una mujer con urticaria aguda. B. Placas eritemato-edematosas bien delimitadas, ovaladas, algo infiltradas sin componente epidérmico.

casos de UV. Por el contrario, en las urticarias con infiltrados predominantemente no neutrofílicos no había alteraciones vasculares. Nuestro estudio sugiere que la disparidad en los datos respecto a la frecuencia de daño vascular encontrada entre las diferentes series de urticaria de la literatura podría deberse a la inclusión de un porcentaje variable de UN en las mismas.

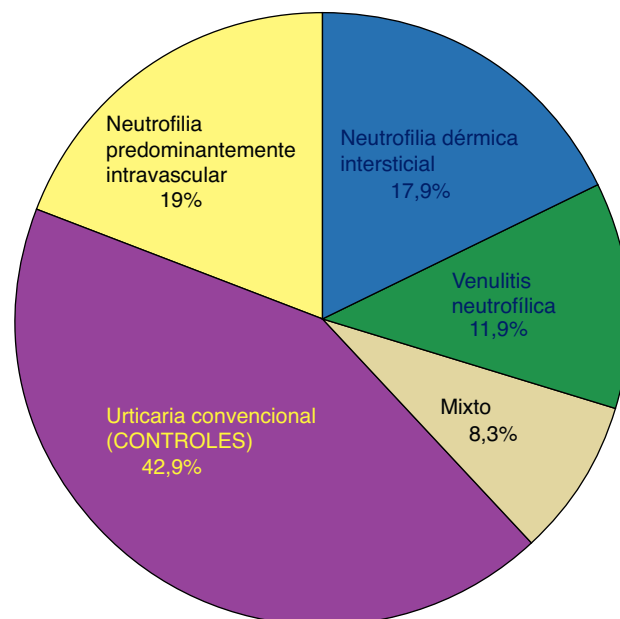


Figura 6 Distribución en subgrupos histopatológicos de los 84 casos.

Analíticamente la única diferencia estadísticamente significativa fue en los recuentos de leucocitos en sangre periférica, que fueron mayores en UN, hallazgo ya descrito previamente.

Las principales limitaciones de nuestro estudio, derivadas de su diseño retrospectivo, son la falta de homogeneidad en los datos clínicos, analíticos y en la duración del seguimiento clínico de los pacientes, hechos que han impedido el análisis de algunos datos. Además, teniendo en cuenta que el tipo de infiltrado inflamatorio en la urticaria es tiempo-dependiente, al tratarse de un proceso dinámico, la ausencia de información exacta y fiable acerca de las horas de evolución de los habones biopsiados no nos ha permitido estudiar las posibles diferencias de composición del infiltrado y la evolución temporal del mismo. Este hecho, unido a la falta de criterios de UN generalmente aceptados, hace que la selección de los casos de UN y de urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico no nos permita descartar que, en algunos casos, las diferencias encontradas puedan deberse a la realización de biopsias sobre lesiones de diferentes tiempos de evolución, por lo que la interpretación de los datos es aún más compleja.

Conclusiones

La presencia de un infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico en las biopsias de urticaria es un hecho frecuente (57,1%), especialmente en pacientes con urticaria aguda. Ninguno de los diferentes patrones histopatológicos encontrados en la UN parece asociarse en mayor proporción a enfermedad reumatológica respecto a las urticarias con infiltrados predominantemente no neutrofílicos.

La UN podría ser un patrón de reacción existente entre la urticaria con infiltrado sin predominio neutrofílico y la UV con necrosis fibrinoide, si bien la presencia frecuente de daño vascular en los pacientes con UN, así como su

solapamiento con la UV, requeriría la realización de un estudio preferentemente prospectivo comparando UN y UV con la finalidad de comprobar si son o no entidades diferentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kaplan A, Greaves M. Preface. En: Kaplan A, Greaves M, editores. *Urticaria and Angioedema*. 2nd ed New York: Informa Healthcare; 2009. p. 455.
- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:9-21.
- Sabroe R, Greaves M. What is urticaria? Anatomical, physiological and histological considerations and classification. En: Kaplan A, Greaves M, editores. *Urticaria and Angioedema*. 2nd ed New York: Informa Healthcare; 2009. p. 1-15.
- Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. *Cutaneous diseases*. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:541-55.
- Winkelmann RK, Wilson-Jones E, Smith NP, English JS, Greaves MW. Neutrophilic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:129-33.
- Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134:41-6.
- Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*. 1983;108:695-703.
- Winkelmann RK, Reizner GT. Diffuse dermal neutrophilia in urticaria. *Hum Pathol*. 1988;19:389-93.
- Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol*. 1985;113:25-30.
- Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol*. 1998;138:248-53.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:23-31.
- Lee JS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:994-1005.
- Her MY, Song JY, Kim DY. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2009;24:184-6.
- Stinco G, Di Gaetano L, Rizzi C, Patrone P. Leukocytoclastic vasculitis in urticaria induced by sun exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:39-41.
- Armstrong RB, Horan DB, Silvers DN. Leukocytoclastic vasculitis in urticaria induced by ultraviolet irradiation. *Arch Dermatol*. 1985;121:1145-8.
- Eady RA, Keahey TM, Sibbald RG, Kobza Black A. Cold urticaria with vasculitis: report of a case with light and electron microscopic, immunofluorescence and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol*. 1981;6:355-66.
- Roszkiewicz J. [Urticarial vasculitis syndrome in cold-induced urticaria]. *Przegl Dermatol*. 1985;72:536-41.
- Eady RA, Greaves MV. Induction of cutaneous vasculitis by repeated cold challenge in cold urticaria. *Lancet*. 1978;1:336-7.
- Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:484-93.
- Monroe EW. Urticarial vasculitis: an updated review. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:88-95.