



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

La biopsia cutánea en la urticaria crónica: cuándo realizarla, qué buscar y dónde hacerlo



A. López Mateos^{a,*}, M.J. Sánchez Pujol^b y J.F. Silvestre Salvador^b

^a Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Dermatología del Hospital General de Alicante, Alicante, España

Recibido el 23 de febrero de 2020; aceptado el 23 de noviembre de 2020

Disponibile en Internet el 28 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica;
Histopatología;
Algoritmo diagnóstico

Resumen La urticaria crónica es una entidad relativamente frecuente en la práctica clínica habitual, cuyo diagnóstico se establece de forma clínica. Sin embargo, existen ocasiones en las que está indicada la realización de una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico y diferenciarla de otras patologías que pueden cursar con erupciones urticariformes. En este trabajo revisamos los hallazgos histopatológicos que podemos encontrar tanto en la urticaria crónica como en las patologías que plantean un diagnóstico diferencial. Con base en ello, proponemos un algoritmo que recoge las indicaciones para realizar una biopsia cutánea y la orientación del diagnóstico en función de los hallazgos histopatológicos que encontremos en la misma.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chronic urticaria;
Histopathology;
Diagnostic algorithm

Skin Biopsy in Chronic Urticaria: When and Where and What to Look for?

Abstract Chronic urticaria is a relatively common condition in dermatology and is usually diagnosed on clinical grounds. Skin biopsy, however, may be indicated in certain cases to confirm diagnosis and rule out other conditions that can cause hive-like rashes. We review histopathologic findings seen in both chronic urticaria and other entities in the differential diagnosis. We then propose an algorithm of indications for skin biopsy in patients with hive-like rashes and suggest possible diagnoses based on the histopathologic findings.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La urticaria es una entidad que se define por la aparición de habones pruriginosos, que se resuelven en menos de 24

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: analopezmateos92@gmail.com
(A. López Mateos).

Tabla 1 Indicaciones de biopsia cutánea en pacientes con lesiones urticariformes

Lesiones no pruriginosas
Lesiones individuales no claramente evanescentes (duración más de 24-48 h)
Hiperpigmentación o halo violáceo residual
Dolor o sensación de quemazón más que prurito
Presencia de síntomas sistémicos de forma recurrente: fiebre, poliartalgias, etcétera.
Alteraciones analíticas recurrentes: elevación de PCR, VSG, leucocitosis, hipocomplementemia, ANA positivo, alteración proteinograma...
Ausencia de respuesta a antihistamínicos no sedantes a dosis alta (x4)

ANA: anticuerpos antinucleares; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

horas. Se clasifica en aguda o crónica, siendo crónica aquella de más de seis semanas de duración. La prevalencia de la urticaria crónica (UC) se calcula en torno a un 0,5-4%^{1,2}.

Aunque el diagnóstico es habitualmente clínico, existe una discordancia entre los propios dermatólogos. Un ejemplo de ello es la comunicación presentada en el Fórum Global de Urticaria por Ijaz et al. celebrado en Berlín en 2016 (resultados no publicados). De doscientos pacientes remitidos con un diagnóstico de UC a un hospital de tercer nivel, un alto porcentaje terminaba con otro diagnóstico definitivo (eccema, vasculitis urticarial, síndrome autoinflamatorio, etc.). Por tanto, existen ocasiones en las que puede estar indicado realizar pruebas de laboratorio, biopsia cutánea o ambas. Los hallazgos histológicos descritos clásicamente en la urticaria son el edema en la dermis, la vasodilatación y la presencia de un infiltrado dérmico perivascular de predominio mononuclear y con un número variable de eosinófilos y neutrófilos³⁻⁵. Este patrón histológico es muy frecuente cuando biopsiamos lesiones urticariformes. Es la presencia o ausencia de otros hallazgos histológicos lo que nos ayuda para establecer un diagnóstico correcto.

Indicaciones de biopsia. ¿Cuándo realizar una biopsia cutánea?

Cuando nos encontramos ante un paciente con lesiones urticariformes de más de seis semanas de duración, lo más probable es que se trate de una urticaria crónica. Sin embargo, existen datos clínicos y analíticos que nos deben «alertar» sobre la posibilidad de que se trate de otras patologías. Los datos clínicos de alarma son: la ausencia de prurito, la existencia de sintomatología general, una duración mayor de 48 horas de las lesiones individuales y la presencia de halo violáceo o hiperpigmentación residual. En la analítica sanguínea nos fijaremos sobre todo en: la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína c reactiva (PCR), el proteinograma y los factores del complemento. La ausencia de respuesta al tratamiento supuestamente correcto es también motivo de alerta. En todas estas situaciones deberíamos plantearnos la realización de una biopsia cutánea (tabla 1).

El diagnóstico diferencial suele incluir las reacciones medicamentosas, el penfigoide ampuloso (en su fase pro-

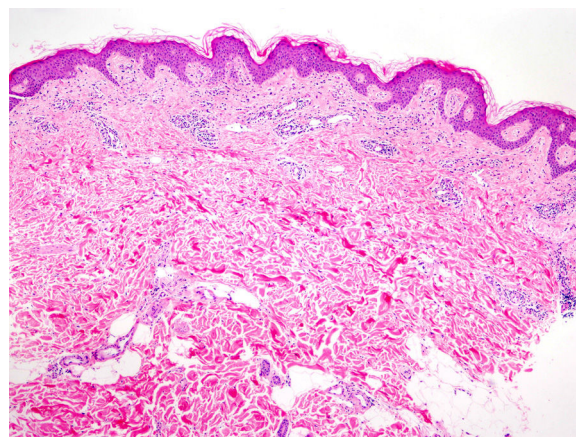


Figura 1 Urticaria crónica espontánea (HE×4). Se observa la epidermis sin alteraciones, y un infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial junto a edema en la dermis papilar.

drómica urticarial) y la dermatitis urticarial. Aunque menos frecuentes, es necesario descartar la dermatosis neutrofílica urticarial (DNU), los síndromes autoinflamatorios y la vasculitis urticarial.

En la tabla 2 se recogen las características clínicas a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la urticaria crónica.

Hallazgos histológicos y orientación diagnóstica

Histología de la urticaria crónica espontánea

La histología de la urticaria crónica (UC) se caracteriza por un edema leve en la dermis papilar con un infiltrado perivascular superficial compuesto por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos (fig. 1)⁶. En ocasiones el infiltrado puede ser también intersticial y profundo, ampliando la descripción clásica, como han demostrado Barzilai et al.⁷.

Se ha intentado establecer la existencia de distintos patrones histológicos según la célula predominante en el infiltrado inflamatorio y correlacionarlos con patrones clínicos de urticaria. Sin embargo, la presencia de un infiltrado predominantemente linfocítico o neutrofílico («urticaria neutrofílica») no ha demostrado tener implicaciones en la presentación clínica⁷.

Barzilai et al.⁷ analizaron 58 biopsias de pacientes con urticaria. Los linfocitos fueron la célula predominante en el 26% de las biopsias, los neutrófilos en el 21% y los eosinófilos en un 4%. En el resto de casos (41%), el infiltrado era mixto. En este estudio se relacionó la presencia de un infiltrado predominantemente neutrofílico con una variante de urticaria más difícil de tratar.

Marques et al.⁸ clasificaron el infiltrado de 41 pacientes con urticaria crónica en predominantemente eosinofílico (46,3%), neutrofílico (24%) o mixto (27%). Estos autores encontraron una asociación entre el predominio de eosinófilos y una puntuación mayor en las escalas de severidad, sin afectar a la respuesta al tratamiento.

Algunos estudios han demostrado que los mastocitos están aumentados^{3,9}. Sin embargo, Smith et al.¹⁰ y más

Tabla 2 Diagnóstico diferencial de la urticaria crónica

Enfermedades relacionadas	No	CAPS, SS, ESA, SFP, AIJ.	CAPS, SS, ESA LES.	SVUH, LES, AR, EMTC	DA, DC, UC, PA, DH	No	PA, DAL, DH, EBA	No
Alteraciones analíticas	No	Aumento PCR, VSG Leucocitosis neutrofílica	Aumento PCR, VSG Leucocitosis neutrofílica	C3, C4 bajo, ANA, VSG elevada, anti-CCP, FR, Niveles de C1q y anticuerpos anti-C1q	No	Poco frecuente	Anticuerpos contra la membrana basal, anti-transglutaminasa	Eosinofilia periférica (>1.500/microlitro)
Manifestaciones sistémicas	Poco frecuente	Fiebre, artralgias, malestar general	Fiebre, artralgias, mialgias, dolor abdominal	Fiebre, artralgias, dolor abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente (leves)
Angioedema	Posible	Muy raro	Poco frecuente	Muy raro	Raro	No	No	No
Hiperpigmentación residual	No	No	No	Sí Púrpura residual	No	A veces, con descamación fina	No	Sí
Síntomas asociados	Prurito intenso	Quemazón (prurito ausente o mínimo)	Prurito ausente o leve	Dolor o quemazón	Prurito	Prurito	Prurito	Purito o quemazón
Distribución	Bilateral y asimétrica En cualquier parte	Bilateral y simétrica Tronco y extremidades	Tronco > extremidades	Tronco y raíz de miembros	Bilateral y simétrica Tronco > extremidades superiores > extremidades inferiores	Bilateral y simétrico Tronco y raíz de miembros Pliegues axilar/inguinal	Simétrica Tronco y superficie de flexión de extremidades	Más frecuente en extremidades (también en tronco)
Tipo de lesiones	Pápulas/placas edematosas	De habones planos a infiltrados y estables	Máculas o placas apenas palpables	Placas eritemato-violáceas	Placas urticariales + lesiones eccematosas	Pápulas y placas confluentes	Pápulas y placas edematosas Ampollas	Placas eritematosas urticariales, celulitis-like o EM-like recurrentes
Duración de las lesiones	Minutos a horas	12-24 h	24-48 h	>24 h	>24 h	>48 h	>48 h	>48 h
	Urticaria	Síndromes auto-inflamatorios	Dermatosis neutrofílica urticarial (DNU)	Vasculitis urticarial	Dermatitis urticarial	Reacciones medicamentosas	Enfermedades ampollas autoinmunes	Síndrome de Wells

AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-C1q: anticuerpos anti C1q; Anti-CCP: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado; AR: artritis reumatoide; C1q: componente del complemento 1q; C3: factor del complemento 3; C4: factor del complemento 4; CAPS: síndromes periódicos asociados con criopirina; DA: dermatitis atópica; DAL: dermatosis IgA lineal; DC: dermatitis de contacto; DH: dermatitis herpetiforme; EBA: epidermólisis bullosa adquirida; EM-like: eritema multiforme-like; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ESA: enfermedad de Still del adulto; FR: factor reumatoideo; LES: lupus eritematoso sistémico; PA: penfigoide ampolloso; PCR: proteína C reactiva; SFP: síndromes de fiebre periódica; SS: síndrome de Schnitzler; SVUH: síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica; UC: urticaria crónica; VSG: velocidad de sedimentación globular.

recientemente Fujisawa et al.¹¹ encontraron un número normal de mastocitos pero con una actividad aumentada.

La extravasación de hematíes es un hallazgo que podemos encontrar hasta en un 50% de pacientes⁷, y que puede manifestarse clínicamente con un tono purpúrico y confundirnos con una vasculitis urticarial.

La inmunofluorescencia directa en la UC es habitualmente negativa. Se ha encontrado de forma ocasional depósito de factor del complemento 3 (C3) o de fibrinógeno en los vasos de la dermis superficial, sin hallazgos clínicos ni de laboratorio compatibles con vasculitis⁷.

Claves diagnósticas

Una vez realizada la biopsia, nos fijaremos en los siguientes aspectos para orientar nuestro diagnóstico: la naturaleza del infiltrado inflamatorio, el patrón de reacción tisular y la inmunofluorescencia directa (IFD). Creemos que la realización de una biopsia cutánea para IFD es altamente recomendable, pues nos ayuda en el diagnóstico de muchas de las entidades encuadradas en el diagnóstico diferencial de la UC.

Naturaleza del infiltrado inflamatorio

Cuando observamos una presencia marcada de neutrófilos en la dermis debemos descartar que se trate de una dermatosis neutrofílica urticarial. Como claves diagnósticas destacan: la presencia de polvo nuclear (leucocitoclasia) sin vasculitis, el epiteliotropismo neutrofílico y la distribución de los neutrófilos en fila india en el intersticio dérmico.

La DNU es una entidad descrita por Kieffer et al. en 2008¹² que se caracteriza por una erupción urticarial, clínicamente, y una dermatosis neutrofílica, histopatológicamente. Esta entidad no debe ser confundida con el término histológico de urticaria neutrofílica acuñado por Peters y Winkelmann en 1985 para referirse a una urticaria con un infiltrado de predominio neutrofílico¹³. Broekaert et al. en 2016 definieron el epiteliotropismo neutrofílico para diferenciar histológicamente ambas entidades, lo que es muy relevante dado que la primera se ha demostrado asociada con enfermedades sistémicas¹², no así la urticaria neutrofílica¹⁴. El epiteliotropismo neutrofílico se define por la presencia de neutrófilos intraepidérmicos, pero sobre todo dentro del epitelio de las glándulas sudoríparas ecrinas, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. También es muy frecuente encontrarlos en la dermis perianexial y agrupados a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 2). Sin embargo, la localización en la unión dermoepidérmica es menos específica, pudiendo aparecer también en la urticaria neutrofílica, reacción a fármacos neutrofílica y lupus eritematoso con expresión de neutrófilos.

Entre las enfermedades sistémicas asociadas con la DNU se encuentran los síndromes autoinflamatorios hereditarios, el síndrome de Schnitzler, la enfermedad de Still del adulto, la artritis idiopática juvenil y el lupus eritematoso (LES). La frecuente asociación de la DNU con enfermedades autoinflamatorias lleva a especular sobre si realmente se trata de un signo de disfunción del sistema inmunitario innato. En la histología de los síndromes autoinflamatorios es típica la presencia de un infiltrado intersticial y perivascular denso, rico en neutrófilos (fig. 3).

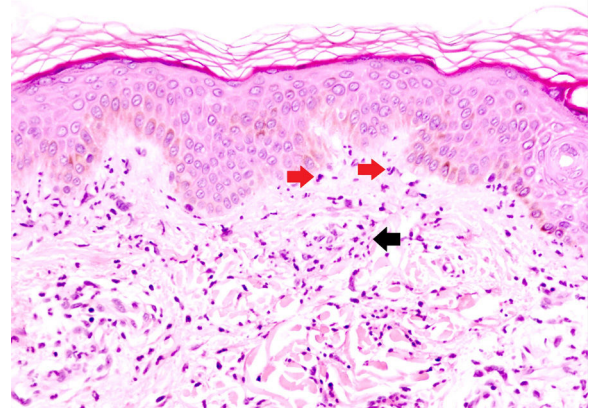


Figura 2 Dermatitis neutrofílica urticarial (HE×40). Se observa un infiltrado intersticial, perivascular superficial, y en la unión dermoepidérmica en el que predominan los neutrófilos (flechas rojas). También se observa leucocitoclasia (flecha negra). No se objetivan trombos ni necrosis o edema de la pared vascular. Los hallazgos fueron compatibles con una dermatosis neutrofílica urticarial, y finalmente la paciente fue diagnosticada de síndrome de Sjögren.

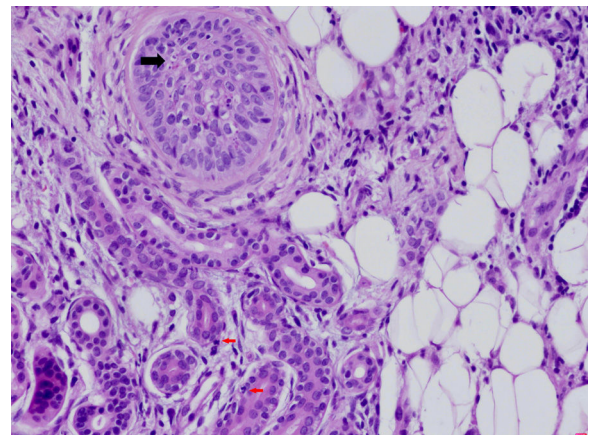


Figura 3 Dermatitis neutrofílica urticarial (HE×40). Se observa la presencia de un infiltrado linfocitocitario perianexial con presencia de neutrófilos en las glándulas sudoríparas ecrinas (flechas rojas) y en el epitelio del folículo piloso (flecha negra), así como polvo nuclear. El paciente fue diagnosticado de fiebre mediterránea familiar.

En la DNU no hay, por definición, vasculitis. Se puede ver extravasación de hematíes o leucocitoclasia en infiltrados neutrofílicos densos, pero nunca encontraremos necrosis fibrinoide. También se puede observar la presencia de linfocitos, eosinófilos, o ambos. La epidermis suele estar intacta y hay ausencia de edema en la dermis superficial¹⁵. Puede haber un incremento de mucina en dermis en aquellos casos de DNU asociada con LES.

Cuando observamos un infiltrado con eosinófilos deberíamos plantear el diagnóstico diferencial con un penfigoide ampolloso¹⁶, una reacción medicamentosa¹⁷, una dermatitis urticarial¹⁸, o menos frecuentemente, con un síndrome de Wells¹⁹. Como claves diagnósticas histológicas buscaremos la existencia de espongiosis eosinofílica, la presencia

de eosinófilos en la unión dermoepidérmica y las figuras en llama.

El síndrome de Wells se presenta inicialmente como una dermatitis intersticial superficial y profunda con un infiltrado mixto de eosinófilos y linfocitos que se puede acompañar de edema subepidérmico. Si realizamos una biopsia más tardíamente (entre la primera y tercera semanas) es posible encontrar las figuras en llama, características, pero no patognómicas de esta enfermedad¹⁹.

Patrón de reacción tisular

La presencia de otros patrones histológicos acompañando a la dermatitis perivascular superficial característica de la urticaria puede darnos la clave para establecer un diagnóstico. Los patrones histológicos que buscaremos son: dermatitis de interfase, patrón espongiótico y patrón vasculopático.

Dermatitis de interfase

Un hallazgo histológico que podemos encontrar en varias entidades que nos plantean diagnóstico diferencial con la urticaria, pero que no aparece en esta última, es la dermatitis de interfase, que se caracteriza por el daño vacuolar basal y los queratinocitos apoptóticos en la epidermis. Las entidades que pueden simular una urticaria y presentar este patrón son las reacciones medicamentosas y el lupus cutáneo.

En las reacciones medicamentosas es típica la presencia de dermatitis de interfase en grado variable¹⁷ junto con un infiltrado mononuclear perivascular superficial con algunos eosinófilos. La dermatitis de interfase se caracteriza por la acumulación de linfocitos en la unión dermoepidérmica, junto con una degeneración hidrópica de los queratinocitos de la capa basal. Es posible la presencia de exocitosis.

El espectro histopatológico de las reacciones medicamentosas es muy amplio, existiendo de forma habitual varios patrones histológicos superpuestos²⁰.

En el lupus cutáneo subagudo encontramos una dermatitis de interfase vacuolar junto a un infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo (fig. 4)^{21,22}. La distribución perianexial de dicho infiltrado también es característica. De forma tardía puede aparecer un engrosamiento de la membrana basal²³. El aumento de mucina entre las fibras de colágeno nos ayuda en el diagnóstico de lupus tumidus, variante de lupus cutáneo en la que suele estar ausente la degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis²⁴.

Patrón espongiótico

En la UC no se observa espongiosis, salvo que exista una dermatitis de contacto asociada por la aplicación de productos tópicos. La característica principal del patrón espongiótico es el edema intercelular intraepidérmico (espongiosis). Este patrón se puede observar en la dermatitis urticarial (DU), el penfigoide ampuloso (PA) y también en las reacciones medicamentosas.

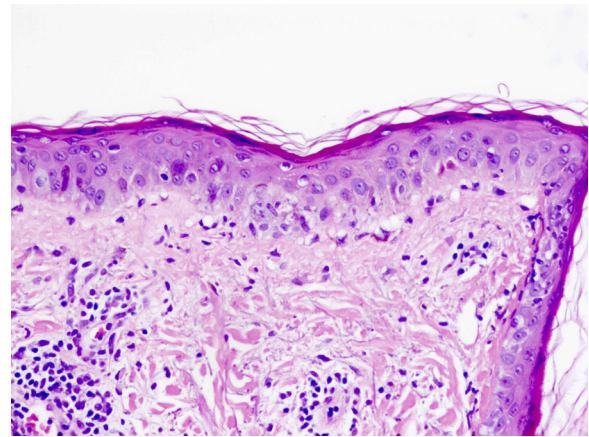


Figura 4 Dermatitis de interfase (HE×40). Se observa presencia de atrofia epidérmica junto a una dermatitis de interfase vacuolar con queratinocitos necróticos, junto a un infiltrado perivascular superficial de predominio linfocitario. Esta biopsia corresponde a una paciente con lupus cutáneo.

La DU es un término inicialmente histopatológico definido en 2006 por Kossard et al.²⁵ y que fue adoptado posteriormente como una entidad clínica para describir a pacientes con lesiones urticariales de más de 24 horas de duración, que asocian lesiones eccematosas. De los pacientes que se presentan con un cuadro clínico compatible con DU, entre el 53,8 y 75% presentan hallazgos histopatológicos consistentes con DU^{18,25}. Por el contrario, solo un 33,8% de los pacientes con criterios histopatológicos de DU tienen un diagnóstico clínico previo de DU²⁵. Entre los pacientes que presentan clínica inicialmente compatible, muchos terminan con un diagnóstico definitivo de dermatitis (16-26,4%), urticaria (8,1-10%), reacciones medicamentosas (6-23,6%), dermatitis atópica (3%), dermatitis de contacto (3%), penfigoide ampuloso o dermatitis herpetiforme (4-31,8%), o de vasculitis urticarial (16,2%)^{18,25}. Parece que la DU representa un patrón de reacción que puede verse en varias condiciones dermatológicas, y sería necesaria una evaluación diagnóstica para establecer una correlación clinicopatológica. Si biopsiamos una lesión urticariforme de un paciente con DU, encontraremos espongiosis en la epidermis sin alteración del estrato córneo y un infiltrado linfocítico con un número variable de eosinófilos en la dermis papilar (fig. 5)^{18,25}. También puede haber edema subepidérmico como ocurre en la urticaria.

El patrón espongiótico puede aparecer también en las reacciones medicamentosas (de forma menos característica que la dermatitis de interfase) y en el PA. En ambas entidades es característico además que haya eosinófilos.

Los hallazgos histológicos del PA no son patognómicos pero son altamente sugestivos. En fases precoces preampollosas (fase urticarial), es característico observar hendiduras subepidérmicas, espongiosis eosinofílica y/o un infiltrado eosinofílico en la dermis superficial revistiendo la unión dermo-epidérmica (fig. 6)²⁶. Las enfermedades ampollosas subepidérmicas pueden cursar con una fase prodrómica urticarial que precede a las ampollas típicas por días o semanas; en casos en los que la fase urticarial dure más tiempo, no debemos incluirlo en nuestro diagnóstico diferencial²⁷.

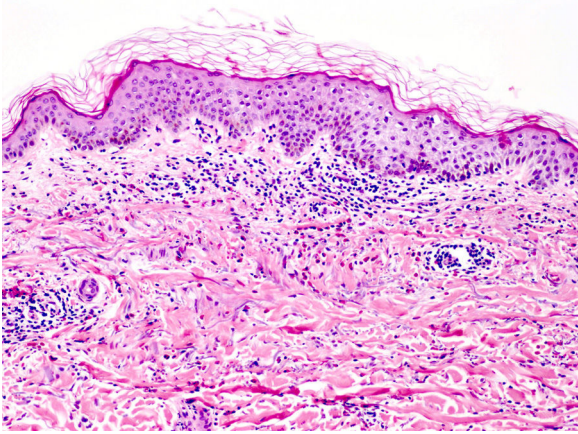


Figura 5 Dermatitis urticarial (HE×10). Se observa espongirosis epidérmica, discreta exocitosis junto a un infiltrado perivascular superficial e intersticial compuesto principalmente por linfocitos, con aislados eosinófilos. No se objetivan trombos ni necrosis o edema de la pared vascular.

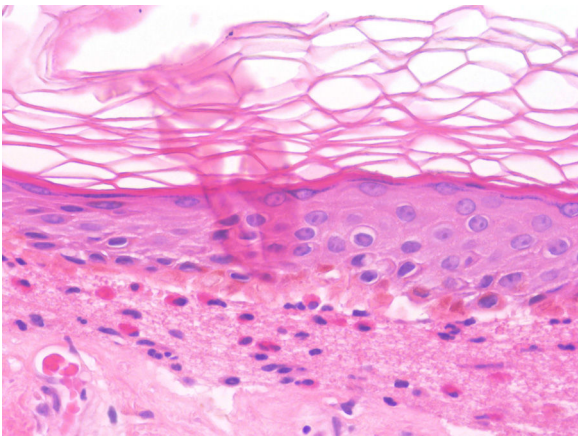


Figura 6 Penfigoide ampoloso en fase urticarial (HE×100). En la epidermis podemos evidenciar la presencia de espongirosis, junto a un infiltrado con abundantes eosinófilos dispuestos en la dermis superficial y en la unión dermoepidérmica. Se observa el inicio de la formación de una vesícula subepidérmica, hallazgos concordantes con el diagnóstico de penfigoide ampoloso.

Patrón vasculopático

La vasculitis urticarial (VU) es uno de los principales diagnósticos que nos debemos plantear ante un paciente con una erupción urticariforme.

Se ha descrito clásicamente como una vasculitis leucocitoclástica con células endoteliales tumefactas, edema en la dermis, extravasación de hematíes y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos^{28,29}, con un infiltrado dérmico variable de neutrófilos, eosinófilos o ambos (fig. 7)³⁰. En la UC podemos encontrar, de forma ocasional, tanto extravasación de hematíes como leucocitoclasia⁷, y esta última también es habitual en la DNU¹⁵. Sin embargo, de acuerdo con la descripción clásica de VU, la ausencia de necrosis fibrinoide nos descarta que nos encontremos ante una VU en ambos casos.

Por otra parte, Lee et al.³¹ han demostrado la existencia de pacientes que cumplen criterios clínicos de VU pero que

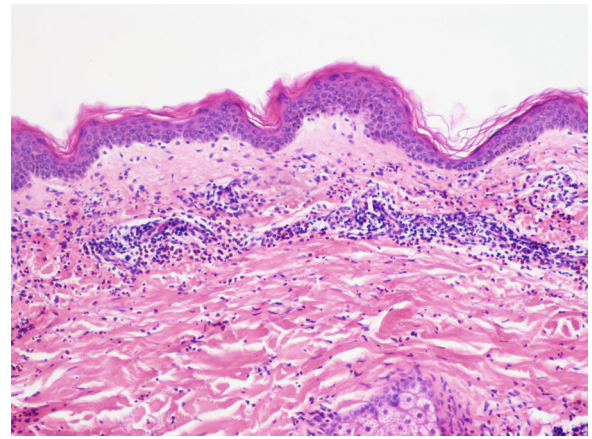


Figura 7 Vasculitis urticarial (HE×10). Se observa una epidermis sin alteraciones, con inflamación perivascular superficial de predominio linfohistiocitario, junto a aislados eosinófilos y neutrófilos perivascularmente. Además, destaca la presencia de edema y daño de la pared vascular de los pequeños vasos en la dermis superficial. Estos hallazgos se acompañan de extravasación de hematíes, de la presencia de leucocitoclasia intersticial así como de edema en la dermis superficial. En este caso no se observa necrosis fibrinoide. Precisó una correlación clinicohistológica para establecer el diagnóstico definitivo.

histopatológicamente presentan un infiltrado de predominio linfocitario perivascular y en el interior de los vasos de la dermis. Este grupo de pacientes muestra datos indirectos de daño vascular como son la extravasación de hematíes y la tumefacción de las células endoteliales, pero con ausencia de extravasación de fibrina y de polvo nuclear. En la actualidad, no existe un consenso sobre si es necesaria la presencia de depósito de fibrina para establecer el diagnóstico de una vasculitis linfocitaria. Tampoco está ampliamente aceptada la vasculitis linfocitaria como mecanismo etiopatogénico³².

Inmunofluorescencia directa (IFD)

La inmunofluorescencia en la UC suele ser negativa. Sin embargo, podemos encontrar hallazgos patológicos en las enfermedades ampolosas subepidérmicas, en el lupus cutáneo y en la VU por lo que consideramos que debería realizarse, si existe disponibilidad, a todos los pacientes con urticaria crónica en los que se decide practicar una biopsia cutánea.

En la IFD del PA, se observan depósitos lineales de inmunoglobulina G (IgG) y C3 en la membrana basal, aunque puede haber también depósitos de inmunoglobulinas M o A, pero siempre de menor intensidad. Típicamente los depósitos de C3 son más intensos que los de IgG. En un pequeño porcentaje de pacientes con PA se observan depósitos exclusivamente de C3, sin presencia de IgG. Los depósitos de IgG adoptan un patrón en «N serrada»^{16,26}.

En la VU, la IFD puede demostrar la presencia de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno en la membrana basal, perivascular o ambas³⁰, sobre todo en el contexto de enfermedades sistémicas como el LES y la enfermedad mixta del tejido conectivo³³.

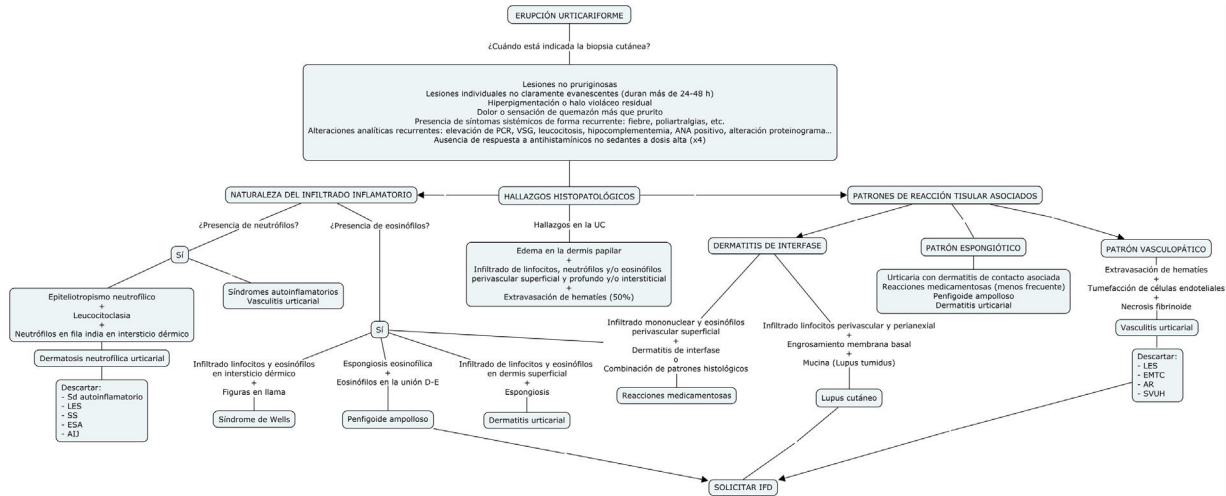


Figura 8 Algoritmo de diagnóstico histológico de erupciones que simulan una urticaria crónica. AIJ: artritis idiopática juvenil; AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ESA: enfermedad de Still del adulto; IFD: inmunofluorescencia directa; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: proteína C reactiva; SVUH: síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica; UCE: urticaria crónica espontánea; VSG: velocidad de sedimentación globular.

En el lupus cutáneo, se detecta en la unión dermoepidérmica de la piel lesionada el depósito granular o fibrilar de inmunoglobulinas IgG, IgM y en ocasiones de IgA, así como depósitos del factor de complemento C3²³. Algunos autores emplean el término de «banda lúpica» para referirse a estos hallazgos³⁴.

Proponemos un algoritmo para orientar el diagnóstico histopatológico en la figura 8.

Conclusiones

La urticaria crónica es una entidad de diagnóstico fundamentalmente clínico, pero en ocasiones la clínica no es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. La biopsia cutánea es necesaria en aquellos pacientes con datos clínicos de alarma o alteraciones analíticas recurrentes, permitiéndonos distinguir entre la urticaria crónica y otros cuadros urticariformes.

La naturaleza del infiltrado inflamatorio y el patrón de reacción tisular encontrado en la biopsia, así como la inmunofluorescencia directa, interpretadas en el contexto clínico del paciente, son clave para establecer el diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carvalho D, Aguiar P, Ferrinho P, Mendes-Bastos P, Palma-Carlos A. Eccema y urticaria en la población adulta en Portugal: un estudio de prevalencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:744–51.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73:1393–414.

- Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:177–83.
- Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72:681–4.
- Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic Morphology of Different Types of Urticaria. *Arch Dermatol.* 1998;134:41–6.
- Martins CF, Morais KL, Figueroa P, Dias NF, Valente NS, Maruta CW, et al. Histopathological and clinical evaluation of chronic spontaneous urticaria patients with neutrophilic and non-neutrophilic cutaneous infiltrate. *Allergol Int.* 2018;67:114–8.
- Barzilai A, Sagi L, Baum S, Trau H, Schvimer M, Barshack I, et al. The Histopathology of Urticaria Revisited—Clinical Pathological Study. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:753–9.
- Marques RZ, Criado RF, Machado Filho CD, Tamanini JM, Mello CV, Speyer C, et al. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol.* 2016;91:760–3.
- Nettis E, Dambra P, Loria MP, Cenci L, Vena GA, Ferrannini A, et al. Mast-cell phenotype in urticaria. *Allergy.* 2001;56:915.
- Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:360–4.
- Fujisawa D, Kashiwakura JI, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X² on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:622–33.
- 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.
- Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. *Br J Dermatol.* 1985;113:25–30.
- Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, Sánchez-Pérez J, Ovejero-Merino E, García-Diez A. 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. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:511–9.
- Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145:735–40.

16. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:513–28.
17. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, Depta J, Strasser I, Schmid S, et al. Cellular and Molecular Pathophysiology of Cutaneous Drug Reactions. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:229–38.
18. Hannon GR, Wetter DA, Gibson LE. Urticarial dermatitis: Clinical features, diagnostic evaluation, and etiologic associations in a series of 146 patients at May Clinic (2006–2012). *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:263–8.
19. Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:989–93.
20. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin*. 1999;17:537–60.
21. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:216–29.
22. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol*. 2001;28:1–23.
23. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48-49:14–9.
24. Patsinakidis N, Kautz O, Gibbs BF, Raap U. Lupus erythematosus tumidus: clinical perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:707–19.
25. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining Urticarial Dermatitis: A Subset of Dermal Hypersensitivity Reaction Pattern. *Arch Dermatol*. 2006;142:29–34.
26. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampoloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:328–46.
27. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:541–55.
28. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunali Ş. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2006;45:1057–61.
29. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23:201–16.
30. Hamad A, Jithpratuck W, Krishnaswamy G. Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:394–8.
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.
32. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessel and eosinophilic, granulomatous, and lymphocytic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:32–43.
33. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticaria vasculitis: estudio retrospectivo de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:579–85.
34. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:27–32.