Actas Dermosifiliogr. 2012;xxx(xx):xxx-xxx

ACTAS Dermo-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

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).

0001-7310/$ - see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.
10.1016/j.ad.2012.01.002

Cómo citar este artículo: Llamas-Velasco M, et al. 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. 10.1016/j.ad.2012.01.002

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 vidas[1] y pueden clasificarse en función de sus características clínicas, de sus factores desencadenantes o de su asociación a diversas enfermedades[2–4].

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 arciformes[2].

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 variables[6].

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 fibrinoide[9]. 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 UN[8].

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 afectos por urticaria por presión[6]. Además, parece existir una relación directa entre el número de neutrófilos y el de eosinófilos[6].

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 autoinmunidad[5]. 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.

Cómo citar este artículo: Llamas-Velasco M, et al. 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. 10.1016/j.ad.2012.01.002

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 aguda[11]. Este subgrupo, que denominaron dermatosis neutrofílica urticarial y del que recopilaron 9 casos, presentaba infiltrados neutrofílicos intersticiales en hileras o aislados sin daño vascular, y estaría especialmente asociado a enfermedad reumatológica[11].

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 poscapilares[1]. 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 casos[12], y muchos casos presentan un infiltrado predominantemente neutrofílico con alteraciones vasculares sutiles o inexistentes[1]. Así, algunos casos publicados como UV hipocomplementémica mostraban hallazgos clínicos e histopatológicos de las lesiones de urticaria totalmente superponibles a los descritos como UN[13] 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 anemia[12]. 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 subyacente[5], 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 frigore*[16–18].

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 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.

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.

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.

Cómo citar este artículo: Llamas-Velasco M, et al. 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. 10.1016/j.ad.2012.01.002

Tabla 2 Aspectos histopatológicos analizados

Variable histopatológica	Modo de codificación
Grado de edema	Leve, leve-moderado, moderado, moderado-intenso, muy intenso
Intensidad del infiltrado inflamatorio	
Leucocitoclasia	
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), 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 decimoctava versión. El análisis de significación estadística se realizó con G-Stat, versión 2.0.

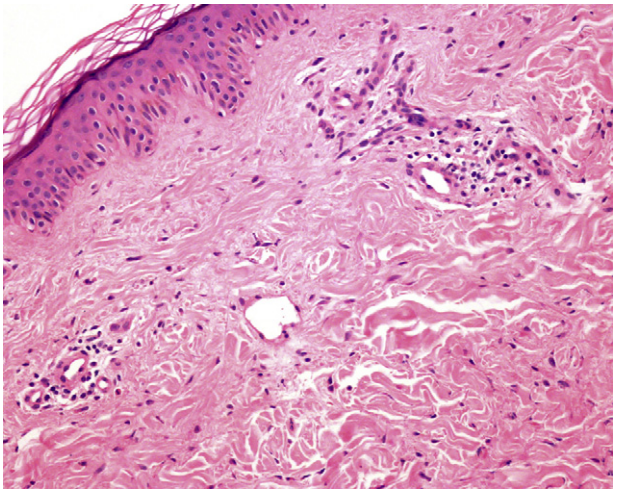

Figura 1 Urticaria convencional: epidermis normal. Dermis con edema. Infiltrados linfocíticos perivasculares leve-moderados. Vasodilatación (H-E ×10).

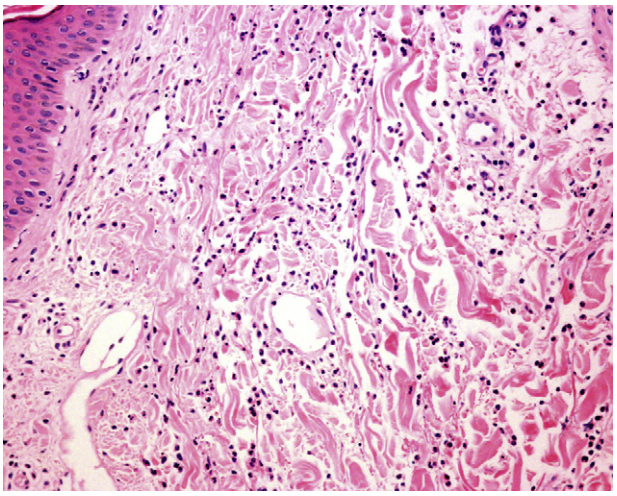

Figura 2 Neutrofilia dérmica intersticial: epidermis normal. Edema intenso en dermis. Infiltrado intersticial. Vasos dilatados (H-E x10).

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

Cómo citar este artículo: Llamas-Velasco M, et al. 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. 10.1016/j.ad.2012.01.002

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

1. Kaplan A, Greaves M. Preface. En: Kaplan A, Greaves M, editores. Urticaria and Angioedema. 2nd ed New York: Informa Healthcare; 2009. p. 455.
2. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. Am J Clin Dermatol. 2009;10:9–21.
3. 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.
4. 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.
5. Winkelmann RK, Wilson-Jones E, Smith NP, English JS, Greaves MW. Neutrophilic urticaria. Acta Derm Venereol. 1988;68:129–33.
6. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. Arch Dermatol. 1998;134:41–6.
7. 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.
8. Winkelmann RK, Reizner GT. Diffuse dermal neutrophilia in urticaria. Hum Pathol. 1988;19:389–93.
9. Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. Br J Dermatol. 1985;113:25–30.
10. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. Br J Dermatol. 1998;138:248–53.
11. 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.
12. 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.
13. Her MY, Song JY, Kim DY. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus. J Korean Med Sci. 2009;24:184–6.
14. Stinco G, Di Gaetano L, Rizzi C, Patrone P. Leukocytoclastic vasculitis in urticaria induced by sun exposure. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007;23:39–41.
15. Armstrong RB, Horan DB, Silvers DN. Leukocytoclastic vasculitis in urticaria induced by ultraviolet irradiation. Arch Dermatol. 1985;121:1145–8.
16. 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.
17. Roszkiewicz J. [Urticarial vasculitis syndrome in cold-induced urticaria]. Przegl Dermatol. 1985;72:536–41.
18. Eady RA, Greaves MV. Induction of cutaneous vasculitis by repeated cold challenge in cold urticaria. Lancet. 1978;1:336–7.
19. 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-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:484–93.
20. Monroe EW. Urticarial vasculitis: an updated review. J Am Acad Dermatol. 1981;5:88–95.

Cómo citar este artículo: Llamas-Velasco M, et al. 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. 10.1016/j.ad.2012.01.002