

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Eccema numular: Una revisión bibliográfica sobre el tema

Enrique Úraga,\* María Verónica Úraga,\*\* Andrea Lubkov,\*\*  
María Cecilia Briones\*\*

\* Director del Centro Dermatológico  
"Dr. Úraga"

\*\* Dermatóloga del Centro  
Dermatológico "Dr. Úraga"

Correspondencia a:  
drenriqueuragap@hotmail.com

Palabras clave: Eccema numular,  
Eccema Discoide, Características,  
Diagnóstico, Terapia, Revisión  
bibliográfica

Fecha de recepción: 11-02-2021

Fecha de aceptación: 25-02-2021

Fecha de publicación: 28-04-2021

## RESUMEN

El eccema numular es una dermatosis que no siempre recibe la atención ni el reconocimiento que se merece. Muchas veces es considerada como parte de la dermatitis atópica, sin llegar a investigar en profundidad a estos pacientes, que frecuentemente presentan una crónica y desesperante evolución. Por ello, nos ha parecido de interés realizar una investigación bibliográfica extensa que nos permita una mayor comprensión de esta enfermedad, permitiendo a su vez un adecuado manejo.

## INTRODUCCIÓN

El eccema numular (EN) es uno de aquellos diagnósticos que son evocados día a día en toda consulta dermatológica, y es posible observar con frecuencia que casos inespecíficos de lesiones eccematosas de forma redondeada sean fácilmente etiquetados y recetados sin muchas veces entrar en una disquisición diagnóstica adecuada, especialmente cuando en la sala de espera desesperan los pacientes.

El EN es un cuadro todavía de ubicación algo confusa, pues hay quienes lo ubican como una entidad independiente y otros como parte de otros procesos o asociado especialmente a la dermatitis atópica (DA).

Es por ello que hemos considerado de interés el realizar una búsqueda bibliográfica minuciosa sobre el tema, tratando de obtener conclusiones que involucren aspectos históricos, clasificación, patogenia, formas clínicas, asociaciones, procedimientos de investigación y finalmente tratamientos elegidos de acuerdo a un conocimiento más completo sobre el tema.

En el desarrollo del mismo, iremos ubicando casos nuestros con este diagnóstico, que ilustren la revisión.

## ETIMOLOGÍA

El término numular proviene del latín nummulus que significa "con forma de moneda"<sup>1</sup> como se lo grafica en la (Fig. 1) tomada de un artículo de la Revista Chilena de Dermatología.<sup>2</sup>



Figura 1: Imagen que ilustra la similitud de forma entre EN y una moneda (tomada de Avayú et al.).

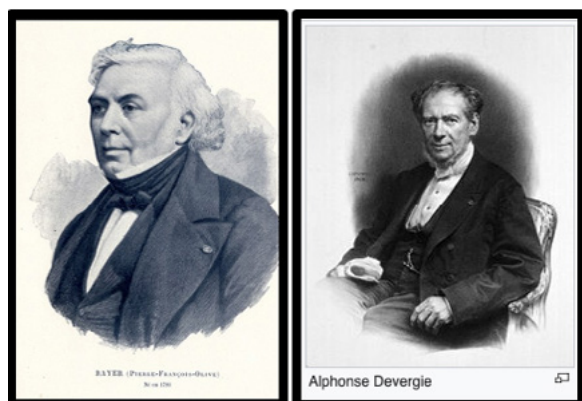
## SINONIMIAS

Al EN también se lo conoce bajo los nombres de:

- Eccema discoide
- Dermatitis numular
- Eccema microbiano
- Dermatitis microbiana
- Enfermedad de Sulzberger–Garbe. Con respecto a ella, algunos la asimilan al EN. Sin embargo, esta enfermedad descrita por estos autores en 1937 es una entidad independiente con muy pocos casos descritos en la literatura mundial y que presenta características propias, como una predilección por varones de mediana edad especialmente de origen judío, con lesiones que evolucionan de exudativas y discoideas a liquenoides y viceversa, redondas u ovals con ubicación preferencial en los genitales y tendencia a la regresión espontánea. Sin embargo, en algunos casos como en el paciente presentado en esta referencia,<sup>3</sup> es muy difícil poder diferenciar el EN y este cuadro y es por ello, que en algunas pocas publicaciones aparecen como sinónimos.

## HISTORIA

Esta enfermedad fue descrita clínicamente por primera vez en 1845 por Pierre Francois Rayer, (Fig. 2) y su nombre como se lo conoce actualmente fue definido en 1857 por el dermatólogo francés Marie-Guillaume-Alphonse Devergie<sup>4</sup> (Fig. 3) quien en



Figuras 2 y 3: Retratos correspondientes a Pierre Francois Rayer y Marie- Guillaume-Alphonse Devergie, padres de esta enfermedad. Imágenes tomadas de Wikipedia

su obra refiere que observó estas lesiones por primera vez en un empleado postal 8 años antes, y luego pudo observar otros muchos casos cada año, dándole el nombre de eccema numular por la semejanza de las lesiones redondeadas con el tamaño de una moneda de 5 francos.<sup>5</sup>

## DEFINICIÓN

El EN o eccema discoide es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recidivante caracterizada por la presencia de escasas o múltiples lesiones de tipo eccema con forma de moneda, muchas veces acompañadas de prurito y con ubicación preferencial en las extremidades, con menor frecuencia en el tronco y reposando en una piel generalmente xerótica (Fig. 4). El EN se lo reconoce dentro de la clasificación general de los eccemas como una forma de eccema endógeno idiopático.<sup>4-6</sup>

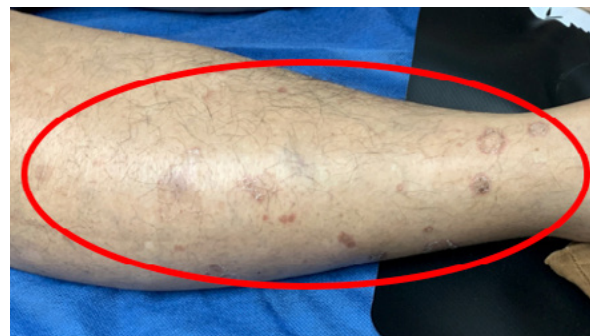


Figura 4: Lesiones redondeadas en extremidad inferior.

## CLASIFICACIÓN DE LOS ECCEMAS

La clasificación general de los eccemas siempre difícil y discutida, se basa en los factores causales y la clínica que los caracteriza. Con fines didácticos se los separa en dos grandes grupos.<sup>7</sup>

- Eccemas de origen exógenos como la dermatitis de contacto
- Eccemas endógenos o constitucionales como la DA

Ferrándiz en su obra<sup>7</sup> ubica al EN dentro de los eccemas endógenos (tabla 1).

Tabla 1: Adaptado de la obra de Ferrándiz: Dermatología Clínica.<sup>7</sup>

CLASIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE ECCEMA	
<b>ECCEMAS EXÓGENOS</b>	Dermatitis de contacto irritativa Dermatitis de contacto alérgica Dermatitis de contacto fotoalérgica Dermatitis aerotransportada Erupción polimorfa lumínica de tipo eccematoso Eccema autolítico o de autosensibilización Reacción “ide” en las dermatofitosis
<b>ECCEMAS ENDÓGENOS</b>	Eccema atópico <b>Eccema numular</b> Eccema seborreico Eccema craquelé Dermatitis plantar infantil Pitiriasis alba Eccema de las manos Neurodermatitis o liquen simple crónico de Vidal Dermatitis de estasis o gravitacional

Mientras que al EN específicamente, R. Arenas<sup>8</sup> en su obra lo clasifica en:

- Eccema numular verdadero, es decir debido a estasis, dishidrosis, autoeccematización, erupción pustulosa crónica recurrente de palmas y plantas, etc.
- Dermatitis numular de la niñez

### EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la enfermedad se presenta en una tasa de 2/1000. Es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo de anotar que los hombres tienen EN al final de su vida, mientras que las mujeres lo sufren a una edad más temprana. En la edad pediátrica sin embargo, es más frecuente en niñas que en niños. La mayor parte son pacientes mayores de 50 años (entre la 5ta y 7ma décadas), observándose un pico más pequeño en la 2da y 3era décadas de la vida y en este grupo se asocia con frecuencia con DA.

Es raro observar casos en la primera década de la vida, sin embargo, pueden verse afectados pacientes de cualquier edad.<sup>6-9</sup> Hay autores que piensan que el EN es una enfermedad subdiagnosticada y por tanto frecuente en la infancia especialmente en los 5 primeros años de vida.<sup>10</sup> Magaña y colaboradores en su artículo reportan 40 casos pediátricos diagnosticados clínicamente, con igual incidencia de sexo y, asimismo afirman que es más frecuente en los primeros 5 años de vida, no encontrando asociaciones con otras enfermedades como DA o infecciones bacterianas, lo cual se contrapone con lo que usualmente se afirma.<sup>11</sup>

### PATOGÉNESIS

La patogénesis del EN sigue sin aclararse totalmente hasta los momentos actuales, una gran cantidad de factores han sido invocados como causales:

#### Alteraciones de la barrera cutánea

- Xerosis y disminución de los lípidos cutáneos La xerosis en el EN se produce porque la superficie cutánea no puede recibir un suministro adecuado de agua de la epidermis subyacente, debido a que lo impide una bien conservada barrera cutánea del estrato córneo, lo cual, lo diferencia de la DA en la cual existen niveles de hidratación más bajos por el incremento de la pérdida de agua provocada por una alteración en la barrera del estrato córneo. Esta xerosis en el EN lleva a la formación de grietas y fisuras en la superficie de la piel y a la presencia de prurito y rascado subsecuente que provoca un daño que hace la piel permeable a variados alérgenos ambientales.<sup>12-13</sup>
- Deficiencia de la proteína filagrina y sus factores naturales de hidratación; Estudios recientes sugieren que la falta de la proteína, filagrina (FLG) y sus factores naturales de hidratación (FNH) juegan un papel importante debido a que la FLG es un compuesto rico en hidrógeno, que puede proporcionar una opción nutricional en el NE.<sup>14</sup> El déficit de esta proteína repercute de manera importante en la barrera epidérmica provocando anomalías en la matriz lipídica extracelular, contribuyendo de esta forma a la alteración de la

función barrera, xerosis de la superficie cutánea, aumento de la adhesión y proliferación de estafilococos, así como de la exposición a alérgenos y no menos importante, a la liberación de mediadores proinflamatorios epiteliales.<sup>15</sup>

- Variaciones estacionales; Estas variaciones afectan a los pacientes especialmente en las épocas frías invernales, cuando el estado de hidratación es bajo, lo cual lleva a que el estrato córneo se torne más seco de lo normal. El clima templado y húmedo del verano también puede empeorar las lesiones especialmente en los varones.<sup>16</sup>

### **Infecciosas**

- Colonización por *S. aureus*; En un estudio llevado a cabo en 40 pacientes con EN y en 40 controles sanos que vivían con los pacientes, se obtuvieron muestras con hisopo de piel lesional y no lesional, nariz anterior y 2do espacio subungular. *S. aureus* y *S. aureus* resistente a la metilicina fueron encontrados en porcentaje marcadamente más alto en los pacientes con EN que en los controles normales, lo cual se atribuye a la alteración de la barrera cutánea que llevaría a que receptores bacterianos para la fibronectina y fibrinógeno, confieran una mayor adherencia a los patógenos y faciliten la colonización por *S. aureus*. El porcentaje mayor fue en la piel lesional, seguida por la nariz anterior y en menor grado el espacio subungueal.<sup>17</sup>

### **Otras causas infecciosas (odontogénicas – *H. pylori*); Hay reportes de diversas patologías infecciosas que han sido relacionadas con casos de EN recalcitrante**

- Tanaka et al<sup>17</sup> reportan 13 casos de EN moderado a severo en quienes se practicó examen de la dentadura mediante Rx panorámicas encontrando infecciones odontogénicas, las cuales fueron tratadas obteniéndose mejoría parcial o total en estos casos, por lo que, dichos autores sugieren que la infección odontogénica latente puede ser un factor agravante en el EN resistente a la terapia.<sup>18</sup>
- Este trabajo corrobora lo que ya en 1.960 había reportado Hans Krogh,<sup>19</sup> quien examinó 72 pacientes con EN, encontrando focos infecciosos en varias

localizaciones en 50 de ellos, y, de los mismos, 33 tenían infecciones odontogénicas. Finalmente, concluye que con el tratamiento se obtuvo curación en un alto porcentaje de estos casos.

- A su vez Satoh et al.<sup>20</sup> reportan el caso de un paciente que tenía lesiones recalcitrantes de prurigo nodular crónico asentado sobre parches de EN. Este paciente presentaba sangrado de encía a nivel del 5to diente inferior izquierdo, los Rx. revelaron pérdida notable del hueso alrededor del diente, indicando una periodontitis severa. La extracción del diente provocó un brote transitorio de eritema perinodular con prurito intenso y con dramática mejoría del eccema pocas semanas después.
- En un trabajo publicado por Lugovic et al. en pacientes con EN comparándolos con controles sanos, *H. pylori* tuvo una prevalencia significativamente alta de positividad (30,9%), mientras que infecciones urogenitales fueron encontradas en un 11,4% especialmente por *E. coli* (5,69%) así como infecciones genitales por ureaplasma y estreptococos.<sup>21</sup>

### **Sensibilización a aeroalérgenos como *C. albicans*, ácaros domésticos y otros alérgenos ambientales**

- La sensibilización a aeroalérgenos ambientales como *Cándida albicans* o ácaros del polvo doméstico, mareas, epitelios de animales, hongos, han sido implicados como factores exógenos desencadenantes en DA, EN, rinitis, etc.<sup>6-22</sup> Ya en 1.999 Aoyama et al. reportan la inducción de EN en pacientes mayores, por aeroalérgenos especialmente *Cándida albicans* que penetran la piel a través de fisuras provocadas por el rascado en una piel xerótica, pudiendo inducir cambios eczematosos en aquellos pacientes mayores con una hipersensibilidad retardada adecuada y preservada a pesar de su avanzada edad.<sup>12</sup>

### **Dermatitis de contacto por metales y otras sustancias**

- Rattan et al. consideran que ciertos eccemas endógenos como el EN (variante de eccema endógeno), suelen complicarse por factores exógenos como los alérgenos de contacto y ambientales y para ello realizaron pruebas de parche a 40 pacientes de los cuales 21 fueron positivos a níquel, fragancias, for-

maldehído, etc, y concluyen indicando que pacientes con EN pueden desarrollar también dermatitis de contacto alérgica debido a su xerosis.<sup>23</sup>

#### Diferentes sustancias han sido reportadas anectóticamente como causales,

- Contacto con preparados con *aloe*.<sup>24</sup>
- *Crema depilatoria* conteniendo tioglicolato de potasio y provocando brote de EN en los miembros inferiores dentro de las 24 horas de la aplicación.<sup>25</sup>
- Pacientes con EN desencadenado por *amalgamas dentales de mercurio*, pues es conocido que la ingestión de cantidades apreciables de metales en la dieta y las aleaciones metálicas dentales pueden inducir una variedad de dermatosis como liquen plano oral y cutáneo, pustulosis palmo plantar, dishidrosis y en este caso reportado, EN.<sup>26</sup>
- Diversos estudios han postulado la exposición al *níquel* como un alérgeno muy frecuente en EN. En un estudio realizado por Indrastuti et al. en el año 2019, confirmaron este criterio concluyendo que la alergia de contacto al *níquel* es el factor inductor más importante en EN y, recomiendan la realización de pruebas del parche en casos recurrentes y persistentes.<sup>27</sup>
- Bonamonte et al. realizaron un estudio testeando con pruebas del parche a 29.323 pacientes con dermatitis eccematosas de diferentes tipos, de los cuales 1.022 correspondían a EN. De este grupo 332 tuvieron reacciones positivas a más de 1 alérgeno, siendo el *níquel* el agente causal más frecuente y en menor grado, el *dicromato de potasio*, el *clorhidrato de cobalto*, *parafenilendiamina*, *etilendiamina* etc.<sup>28</sup>

#### Medicamentos

Existen numerosos reportes que relacionan diversas terapias medicamentosas con la aparición de EN

- Medicamentos que provocan xerosis cutánea como la *isotretinoína*: Al respecto, Bettoli y Tosti<sup>29</sup> reportan un estudio en el cual dentro de 21 pacientes de acné tratados con isotretinoína, 8 presentaron lesiones de EN uno o dos meses después de iniciada la terapia y se resolvieron con facilidad en 20 días, solo con una pequeña reducción de la dosis.
- Igualmente se ha reportado EN en pacientes con hepatitis C tratados con *interferon alfa 2b* y *ribavirina*, entre otros muchos efectos colaterales cutáneos con esta combinación. Uno de los mayores reportes al respecto es el de Manjon et al.<sup>30</sup> quienes en una serie de 210 pacientes con hepatitis C tratados con estos 2 productos, encontraron 14 con lesiones eccematosas localizadas y 2 generalizadas, pero, existen múltiples reportes de pacientes que desarrollaron eccemas tipo numular tanto focales como generalizados<sup>31-33</sup> acompañados de prurito intenso y desapareciendo después de la discontinuación de la terapia conjunta con estos 2 medicamentos.
- Otro producto que también ha sido relacionado es el *guselkumab*, utilizado en el tratamiento de pacientes con psoriasis palmoplantar, produciéndose aparición de EN después de 3 meses de iniciada la terapia,<sup>34</sup> sugiriendo que el balance entre las citoquinas expresadas por Th1q y Th2 puede jugar un papel en la patogénesis de algunos casos.<sup>6</sup> Si bien las reacciones eccematosas en pacientes tratados con biológicos son frecuentemente reportadas en la literatura, con guselkumab, son aún pocos los reportes de EN, pero sí existen informes de eccema generalizado con este medicamento, como el caso reportado por Reyn et al.<sup>35</sup> en una paciente con psoriasis vulgar. Hay que acotar que ya desde el 2.005 existen reportes de complicaciones cutáneas en pacientes con artritis reumatoidea tratados con bloqueadores TNF $\alpha$  y en 19 de estos pacientes se identificó la presencia de eccema, siendo uno de ellos anotado específicamente como EN, indicando que en todos se suspendió la terapia desapareciendo las lesiones y señalando que en uno de ellos en que se reinició la administración de adalimumab, las lesiones eccematosas volvieron a aparecer.<sup>36</sup>
- Curiosamente en el 2.015, Iwahira et al.<sup>37</sup> realizan un revisión de 1.662 pacientes en quienes se practicó *reconstrucción de mamas* y seleccionaron aquellos pacientes que presentaron EN, encontrando 48 casos positivos, presentándose el EN en la zona de la reconstrucción y apareciendo en 22 casos, después de la inserción de los expansores

tisulares, 12 después de su reemplazo con silicona y 14 después de la reconstrucción del complejo areola pezón. Se realizó estudio histopatológico en todos ellos. Los autores concluyen que el EN puede ser una complicación de la reconstrucción de la mama cuando se usan materiales artificiales. En otro reporte<sup>38</sup> en una mamoplastia de aumento con 365 implantes, 2 meses después, la paciente presentó EN en las áreas periareolares, las lesiones no cedieron con ningún tratamiento, por lo cual se retiraron los implantes y el cuadro desapareció en un mes con la terapia que se administró luego. En el año 2.020, Yamamoto<sup>39</sup> reporta 7 casos de EN presentándose en los sitios de cicatriz quirúrgica y 3 de ellos presentaron lesiones en áreas distante de la intervención; el autor especula que podría ser resultado de una *respuesta isomórfica de Koebner* y piensa que se trata de una de las 4 formas de la clasificación de dicha reacción, específicamente la cuarta (procesos traumáticos inductores), y discierne que el EN se presenta en estos casos, porque la piel lesionada no es normal y por tanto susceptible de desarrollar otras lesiones, relacionando su criterio con los casos anteriores del estudio de Iwahira.<sup>37</sup>

#### Emocionales

- Se han invocado factores emocionales como agravantes o causales del EN, pero si bien existen muchos trabajos que involucran la relación entre salud mental y eccema, son muy pocos aquellos en los que el EN está presente y por ello nos pareció de interés un trabajo bastante antiguo de 1971,<sup>40</sup> en el que evalúan a pacientes con diferentes tipos de eccema, entre ellos el EN y los dividen en dos grupos, el primero recibe solo tratamiento dermatológico y el segundo, tratamiento dermatológico más terapia psiquiátrica por un corto periodo de 4 meses y en el seguimiento posterior se determinó, que el tratamiento psiquiátrico breve mejora claramente el resultado en el eccema y que lo contrario ocurre en los pacientes que solo reciben terapia dermatológica, lo cual nos inclina a pensar en una influencia psicológica determinante.

#### Dermatitis atópica

La relación del EN con la misma es muy controversial, hay quienes piensan que el EN es una forma de DA,<sup>41</sup> pero, existen estudios que niegan que exista una relación entre los dos cuadros, basados en parte en los bajos niveles de IgE sérico en el EN comparado con la DA, en la cual suelen ser bastante altos,<sup>42</sup> aunque posteriormente se han reconocido dos subtipos de DA, una forma extrínseca (IgE alérgica) y una forma intrínseca (no IgE alérgica) que comparten los mismo hechos clínicos.<sup>43</sup> Por otra parte Hellgren y Mobacken<sup>44</sup> publicaron un estudio en 131 pacientes hospitalizados con EN y de ellos, solo 13 tenían historia familiar de asma, bronquitis, rinitis alérgica, urticaria o DA, lo cual estaba de acuerdo con la proporción de 10% de atopia encontrada en la población general. Lo que si se acepta es que dentro de las formas atípicas de DA esta el EN atópico,<sup>22</sup> lo que lleva a que la confusión se mantenga, más aún cuando existen casos de DA con patrón numular. No debemos olvidar que si bien la DA tiene un inicio temprano en la infancia, recientemente se ha reconocido una forma de DA de inicio tardío o en la edad adulta, que puede presentarse con variaciones clínicas y en la cual en muchas ocasiones el patrón clásico flexural está ausente, lo que puede dificultar grandemente el diagnóstico.<sup>45</sup> La DA puede aparecer de novo en la edad adulta con características clínicas específicas de esta forma,<sup>46</sup> entre ellas una forma numular, por todo ello, ya en el año 2.000 Bannister y Freeman,<sup>47</sup> introdujeron el término de DA del adulto, después de realizar un estudio en el que determinaron que un porcentaje no despreciable de pacientes con DA iniciaban su cuadro a partir de los 20 años de edad, quedando claro que la DA puede presentarse con lesiones numulares tanto en niños como en adultos y que el EN en este caso, es una variante fenotípica de la DA,<sup>46-49</sup> con una incidencia de 9% y 12% respectivamente, y aún más, existen estudios que afirman que las lesiones numulares representan la variante morfológica atípica más común de DA tanto en niños como en adultos, e incluso, no es raro el observar en los niños la presencia de lesiones numulares coexistiendo con lesiones típicas de DA en los pliegues. Igualmente en los adultos las lesiones numulares representan según algunos, el 37,3% de las variantes morfológicas atípicas de la DA<sup>50</sup>

y concluyen que el EN es un patrón de presentación muy importante en la DA sin que se tome en consideración la IgE total, la IgE específica o los antecedentes familiares de atopia.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL EN Y SUS VARIANTES

El proceso se inicia con pequeñas pápulas y vesículas que crecen y se fusionan gradualmente entre sí para formar placas eccematosas, escamosas, ligeramente edematosas, redondeadas, bien delimitadas, en forma de monedas, acompañadas de prurito intenso, muchas veces de predominio nocturno, especialmente cuando surgen nuevas lesiones. Las lesiones por lo común tienen un diámetro aproximado de 1 a 10 cm.<sup>6-51</sup> (Fig. 5)



Figura 5: Lesión de dorso de mano característica de EN con pápulas y vesículas formando una placa escamosa redondeada

Las lesiones evolucionan en dos fases, una primera aguda en la cual predomina la presencia de pápulas y vesículas sobre un fondo de color rojo apagado, exudativo y con costras, (Fig. 6) y una segunda fase crónica, preponderantemente costrosa y descamativa. Con el tiempo las lesiones se tornan más secas y escamosas y ocasionalmente presentan un aclaramiento central que conduce a lesiones con disposición anular.<sup>6</sup> (Fig. 7)

El curso crónico es lo usual y la recurrencia es una probabilidad frecuente tendiendo a aparecer en las mismas zonas.<sup>51</sup>

La aparición de sobreinfección puede tener lugar en todas las etapas de la enfermedad y casi siempre implica



Figura 6: Fase aguda con lesiones redondeadas y exudativas.



Figura 7: Fase crónica con lesiones con disposición anular por aclaramiento central.

*Staphylococcus aureus* manifestándose clínicamente por la presencia de costras amarillentas, melicéricas.<sup>52</sup> (Fig. 8)

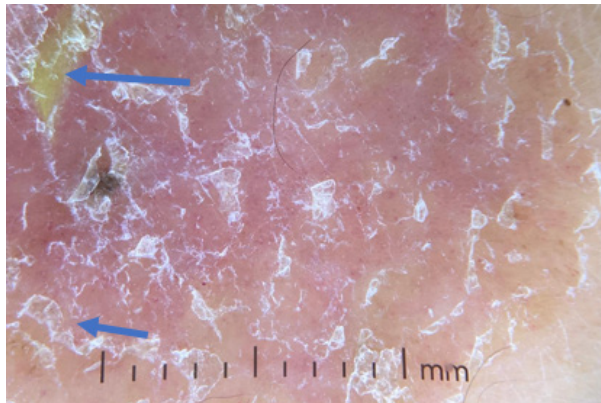


Figura 8: EN. Dermatoscopia. Las flechas azules señalan la presencia de costras melicéricas.

## EN INFANTIL

En lo que respecta a esta forma, García Magaña afirma,<sup>53</sup> que la EN es una de las diez afecciones más frecuentes de la piel en el niño, pero atribuía su desconocimiento a lo poco que se escribía sobre el tema. En un estudio que realizó en una serie de 40 pacientes, encontró una mayor predominancia en los primeros 5 años de vida, un curso crónico y no reportó asociaciones con DA u otras enfermedades.

El EN infantil está caracterizado por la presencia de placas eczematosas en la piel del torso, miembros superiores e inferiores, acompañadas de prurito muy marcado (Fig. 9). Las lesiones muy infiltradas tienen dos formas de presentación, una forma húmeda representada por lesiones erosivas y resumantes y otra forma seca caracterizada por descamación intensa.<sup>54</sup> Lo que sí tenemos claro, es que la DA tiene una variante numular que no es usual, pero la verdadera dificultad estriba en reconocer cuando se trata de casos que tienen DA y EN conjuntamente. A pesar de que identificarlas no es fácil, existen algunas diferencias significativas.<sup>55</sup> El EN a diferencia de la DA en muy raras ocasiones se desarrolla en los primeros años de vida y más bien se presenta alrededor de los 5 años de edad. En su historia natural no existe xerosis cutánea y la enfermedad no continúa después de la pubertad. Las lesiones de EN tanto en edad pediátrica como adulta, son más exudativas, a diferencia de los atópicos, generalmente secas y descamativas, son menos numerosas, asimétricas e irregulares y al desaparecer dejan manchas hipocrómicas o hiperocrómicas, siendo la zonas de extensión las más afectadas y en cambio las áreas de flexión y la cara son generalmente respetadas.



Figura 9: EN infantil con lesiones eczematosas y descamativas que dejan manchas hipocrómicas en torso y extremidades. Lesión anular en el cuello del pié.

### ECCEMA NUMULAR DEL PEZÓN

El eccema de los pezones, constituye a veces un problema diagnóstico y terapéutico por su cronicidad y tendencia a la recidiva, y generalmente lo encasillamos comodamente como una dermatitis de contacto alérgica,<sup>56</sup> aunque a veces no podamos demostrarla con las pruebas del parche y la ubicamos como una manifestación o criterio menor de DA, la cual se presenta con frecuencia en adolescentes femeninas o durante el embarazo, especialmente en el primer y segundo trimestres del mismo<sup>57</sup> e igualmente durante el periodo de lactancia.<sup>58</sup> Se ha reportado eccema de pezón unilateral en un paciente varón con antecedentes de asma<sup>59</sup> aunque el EN atópico tiende a ser bilateral. Existen múltiples estudios que concluyen que el eccema del pezón no es característico de la DA, demostrando que la frecuencia de presentación de este tipo de eccema, no tiene porcentajes significativos como para ser considerado como un criterio menor de DA.<sup>58-60-61</sup> Ya comentamos anteriormente el desarrollo de EN como

una complicación en pacientes que habían sido previamente intervenidos para reconstrucción de mamas.<sup>37</sup>

Mario Magaña y colaboradores consideran que la dermatitis o eccema del pezón es en muchas ocasiones una forma de EN y en su reporte,<sup>11</sup> presentan dos casos con afección exclusiva del pezón, encasillándolos como EN con esta peculiar localización e indican que estos casos cursan con la misma morfología clínica, histología, evolución y respuesta a la terapia que el EN.

Clínicamente el eccema del pezón presenta variadas manifestaciones como eritema, vesículas, fisuras, erosiones y costras cuando cursa la fase aguda, mientras que en la fase crónica, se caracteriza por liquenificación y descamación, pudiendo presentarse en forma unilateral (Fig. 10) o bilateral (Fig. 11), asentando solo en pezón y areola o acompañando a una disposición diseminada de EN, (Fig. 12) con presencia de prurito de intensidad variable o de ardor y, pudiendo quedar confinado a la zona del pezón o extenderse más allá de la areola evolucionando con un curso intermitente.<sup>62</sup>



Figura 10: EN unilateral. Erosiones, descamación y liquenificación.



Figura 12: EN de pezón, areola y piel circundante acompañada de lesiones corporales en paciente varón, cuadro con correlación clínica e histopatológica.

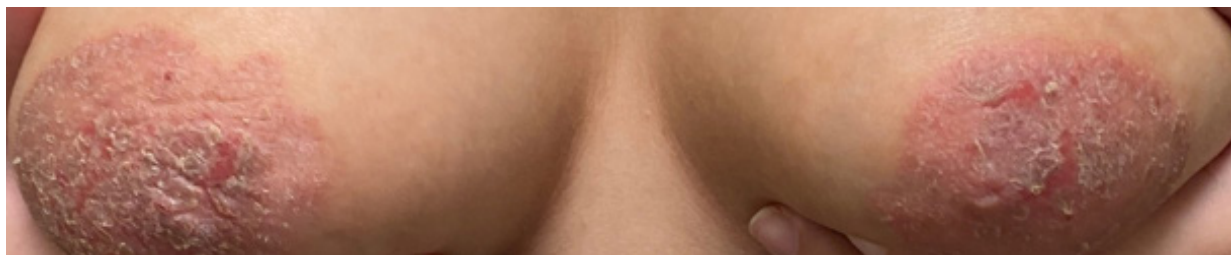
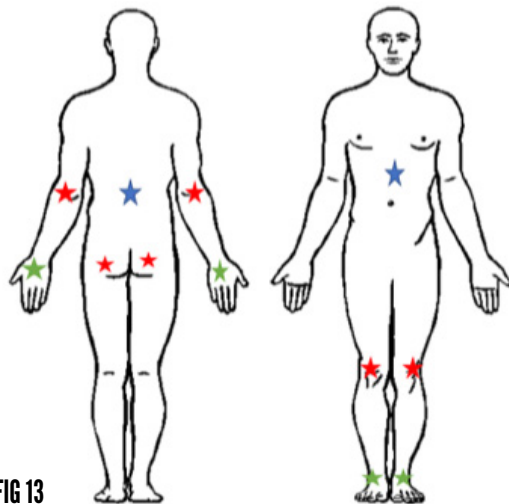


Figura 11: EN bilateral. Eritema, erosiones y descamación, desbordando la areola.

**Localización anatómica del EN (6-16) (Fig. 13-15):**

- Las zonas extensoras tanto de piernas como de extremidades superiores, y a veces glúteos son los sitios más afectados.
- Dorso de manos y pies pueden ser igualmente tomados.
- Participación del tronco es menos común y cuando está presente, la parte inferior del tronco esta más involucrada que la superior.

- El EN generalmente no se observa en cara y cabeza y, si lo están, se deben considerar diagnósticos alternativos.
- Hemos observado formas diseminadas con profusión de lesiones que se ajustan mayoritariamente a la localización anatómica descrita (Fig. 16), sin ningún factor causal que justifique esta forma, pero también ha sido reportada asociada al uso de medicamentos utilizados para tratar hepatitis C.<sup>33</sup>



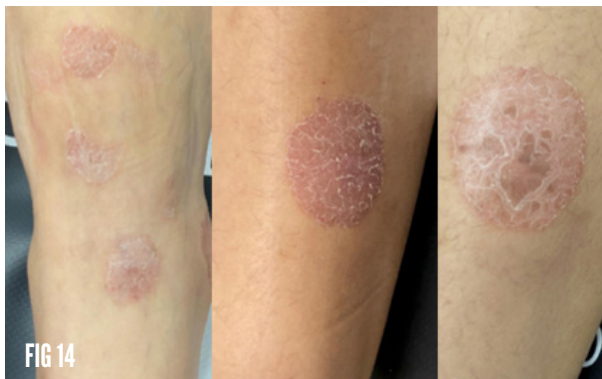
**FIG 13**

*Figura 13: Áreas afectadas con mayor frecuencia en el EN*

*Figura 14: EN de extremidades inferiores.*

*Figura 15: EN de extremidades superiores con disposición atípica en pacientes sin antecedentes de DA.*

*Figura 16: EN diseminado. La mayor parte de las lesiones se ajustan a la ubicación anatómica característica del proceso.*



**FIG 14**



**FIG 15**



**FIG 16**

## EVOLUCIÓN

El EN es una enfermedad eminentemente crónica y recidivante, días o meses después de la aparente resolución del cuadro, lesiones de aspecto inactivo se reactivan o se presentan nuevas lesiones en áreas adyacentes.<sup>6</sup> En un reporte de causales de recidiva del EN,<sup>63</sup> los autores encontraron que en 9 casos de este tipo, 3 recidivaron por infección por *S aureus*, 2 por contacto alérgico, 3 por xerosis y humedad ambiental y en un caso no se pudo identificar el factor desencadenante.

## PATOLOGÍA DEL EN

La histopatología del EN se la considera indistinguible de la de otras formas de eccema, observándose una epidermis con una imagen eczematososa típica subaguda con exoserosis exudativa inflamatoria y vesículas espongióticas.

Se puede observar la presencia de edema e infiltrado inflamatorio especialmente perivascular en dermis superficial y un engrosamiento psoriasiforme de la epidermis (acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis intermitente), compatibles con EN.<sup>6-10</sup> (Fig 17).

## DIAGNÓSTICO

Suele ser clínico y se preconiza que la biopsia puede no ser necesaria,<sup>6</sup> sin embargo en muchos casos llegamos

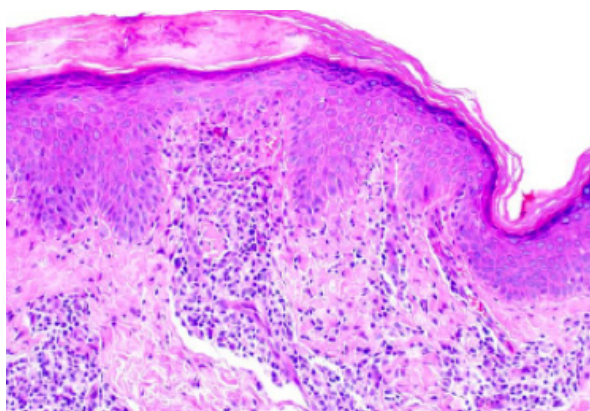


Figura 17: Biopsia compatible con EN Presencia de acantosis y paraqueratosis focal. Espongiosis moderada difusa. Infiltrado dérmico perivascular superficial linfocitario.

a ella por que esas mismas características clínicas crean un confuso panorama por su similitud con otras enfermedades cutáneas y, es aquí donde la historia clínica, el examen físico con la identificación lesional, su distribución y la evolución del cuadro, logran dar utilidad a la biopsia que tampoco tiene características específicas, sino que en la mayor parte de los casos califica el cuadro histopatológico como compatible con EN. Cultivo bacteriano de piel y rinofaríngeo debe ser practicado en aquellos pacientes con lesiones exudativas o costrosas y cuando sospechamos de infección con organismos inusuales o nos encontramos con lesiones resistentes a la terapia. La relación causal de los estafilococos y sus endotoxinas ha sido citada con alguna frecuencia con estos eccemas.<sup>17-43</sup>

La prueba del parche puede ser de utilidad en cuadros rebeldes o si evaluamos la posibilidad de una dermatitis alérgica por contacto y, es importante para tratar de descubrir el agente desencadenante especialmente si consideramos que los pacientes con EN tienen una función barrera alterada que contribuye a la severidad y cronicidad de la dermatitis.<sup>64</sup> Los agentes más involucrados en la alergia por contacto son; el níquel, seguido por caucho, fragancias, oro, formaldehído, neomicina y cromo respectivamente.<sup>16</sup>

Diversos reportes<sup>21</sup> han expuesto la posibilidad de infecciones urogenitales como causales sobre todo por *E coli*, así como infecciones genitales, principalmente por *Ureaplasma* y *Streptococcus*. Para otros es importante investigar *H pilorii* dada la excelente respuesta al tratamiento del mismo y el haber encontrado en su estudio una positividad para *H pilorii* de 30,9% en los pacientes con EN frente a un 13,33% en los pacientes controles.<sup>21</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por su historia y presentación clínica, puede tener similitudes con múltiples enfermedades dermatológicas como son (Fig. 18).



Figura 18: Alunos procesos que deben ser tomados en cuenta en el diferencial. La foto del penfigoide ampoloso es tomada del artículo citado en la referencia # 67 de la bibliografía.

Dermatitis atópica, cuando esta enfermedad se presenta en forma clásica, la historia, tipo de lesiones, ubicación de las mismas, ayudan a facilitar el diagnóstico. Cuando la DA es de inicio en la edad adulta, se complica el diagnóstico por esta presentación atípica y, a pesar de que Kanwar y Narang<sup>65</sup> creen que los criterios de Hannofin y Rajka para el diagnóstico de DA se pueden usar aún en los adultos, en realidad, estos criterios pueden variar o perderse con la edad y esto es importante porque dentro de su estudio, ellos establecen que el porcentaje de pacientes con DA de inicio en la edad adulta que presentan concomitantemente EN es de 16,7% en un total de 36 casos. Katsarou et al.<sup>43</sup> igual confirman que las lesiones numulares constituyen una variante morfológica no típica bastante frecuente en adultos atópicos y establecen que entre la forma de DA de inicio en la infancia y la de inicio en la edad adulta existen algunas variaciones como el hecho de que en la segunda es más frecuente la distribución en cabeza y cuello que en la primera, y es por ello que existe una verdadera dificultad para definir entre una DA con lesiones numulares y una DA asociada a EN.

La dermatitis de contacto alérgica rara vez origina confusión con el EN salvo que este fuese muy localizado y

en este caso, la prueba del parche para determinar alérgenos puede ser aclaratoria.

Lesiones tempranas y múltiples de tiña corporis pueden simular EN, pero la evolución centrífuga y todo el cortejo clínico de esta micosis definen el panorama, un KOH ayudará fácilmente si la duda persiste. La dermatitis seborreica igualmente puede ser diferenciada en base al cuadro clínico y la ubicación lesional, siendo la forma petaloide la que puede dar origen a mayor duda.

La confusión con la dermatitis de éstasis proviene del hecho de que estos pacientes presentan con frecuencia lesiones numulares de eccema sobre todo en extremidades inferiores, producto probablemente de autoeccematización por el prurito, lo que fué comprobado en un trabajo realizado por Bendl JB.<sup>66</sup> en 1979, quien incluyó en su estudio 113 pacientes con lesiones de EN recolectados en un periodo de 8 años, 33 fueron excluidos por presentar entidades clínicas distintas y en los 82 restantes se comprobó la presencia de edema y venas varicosas en las extremidades inferiores, concluyendo que sus lesiones numulares eran el resultado de autoeccematización y que esta autoeccematización se inicia con una lesión de EN de éstasis, originada en una placa de

ecema varicoso y especula, que esta lesión eczematososa puede extenderse a otras partes del cuerpo si es irritada.

La psoriasis la conocemos bastante bien y sus características clásicas permiten diferenciarla con bastante facilidad.

La dermatitis facticia puede simular cualquier enfermedad y debe ser sospechada de acuerdo con las características de cada paciente.

El liquen aureus, es una variante de las dermatosis purpúricas pigmentadas y puede confundirse con el EN debido a su presentación en forma de máculas, pápulas y placas en las extremidades inferiores, con un patrón lesional muy similar al del EN. En la búsqueda de diferenciarlas, los autores<sup>67</sup> practicaron dermatoscopia y encontraron manifestaciones positivas que no se encuentran en el EN, como un fondo de coloración difusa cobriza-naranja, presencia de glóbulos rojos redondos u ovals, puntos grises y una red de líneas interconectadas, y, como puntos negativos, ausencia de costras serosas y hemorrágicas, que si se observan en el EN.

El penfigoide ampolloso prodrómico puede presentarse con lesiones eczematosas pruriginosas, inespecíficas durante un período prolongado antes de la aparición de la enfermedad clásica. En un reporte de caso,<sup>68</sup> las lesiones típicas de EN se convirtieron en ampollas clásicas de penfigoide ampolloso, confirmado inmunopatológicamente. En la Fig. 17, expongo ejemplos de diferenciales de EN con casos de nuestros pacientes, excepto el del penfigoide ampollar prodrómico del cual no he visto casos y por ello coloco la foto del artículo en cuestión.

## TRATAMIENTO

En lo que se refiere a la terapia del EN, podríamos esquematizarla en forma general de la siguiente manera.<sup>6</sup>

1. Historia clínica detallada
2. Intentar identificar y evitar factores desencadenantes o exacerbantes como alérgenos, ropas inadecuadas, productos químicos irritantes o rascado, sin embargo esto no siempre es fácil, especialmente en pacientes ancianos en los cuales el baño no siempre es el adecuado o simplemente la

vida diaria expone a factores agravantes.

3. Descartar restricciones alimenticias injustificadas
4. Medidas generales destinadas a:
  - a. Uso de ropa fresca de algodón
  - b. Lavar la ropa con detergentes basados esencialmente en tensioactivos no iónicos y/o doble enjuague de la ropa
  - c. Baños tibios relajantes diarios evitando el uso de jabón sobre las lesiones y utilizando preferentemente jabones tipo syndet y baños de avena, a fin de mitigar el prurito. Para algunos la adición de aceites de baño puede ser de utilidad
  - d. Aplicar crema hidratante con ceramidas BID e inmediatamente después del baño. Estas cremas crean una barrera efectiva que impide la pérdida de agua y evita resequeidad adicional
  - e. Reducir la xerosis cutánea
  - f. Evitar en lo posible la exposición a irritantes
  - g. Usar humidificador para el dormitorio y si es posible para toda la casa
  - h. Tratamiento de la inflamación de la piel
5. El tratamiento del EN debe basarse en el restablecimiento de la capa lipídica que protege la epidermis aislándola del medio ambiente y bacterias y evitando la pérdida de agua, disminuyendo la reacción inflamatoria y al mismo tiempo asociando tratamiento para la infección sobreañadida.<sup>54</sup>

Lebwohl<sup>69</sup> en su obra divide la terapia específicamente en tres grupos:

### 1. Terapia de Primera Línea

Cremas calmantes reparadoras que contienen productos como glicerina, pantenol, agua, etc, que frotadas en la piel con frecuencia pueden aliviar los síntomas.

Corticoides tópicos de alta potencia son considerados de primera elección solos o combinados con antibióticos y tomando siempre en cuenta la posibilidad ya conocida de efectos adversos o la producción de taquifilaxia o de rebotes de la enfermedad ante la discontinuación de la terapia, especialmente cuando se administra por largo tiempo. En un estudio realizado por Gupta M.<sup>70</sup> en 50 pacientes con un rango de edad de 6 meses a 18 años, que habían aplicado corticoides tópicos por tiempo pro-

longado, bien sea por automedicación o por usarlos mayor tiempo que el aconsejado por el dermatólogo, encontró que la mayor indicación para su uso fue la presencia de eccema (32%), y el corticoide más empleado fue la mometasona, seguido por clobetazol y betametazona con un tiempo de aplicación de 3 días a 1 año, encontrando como efectos adversos más frecuentes; tiña incógnita (6%), acné esteroideo (4%), despigmentación (2%), hipertrichosis (2%) y estrías (2%).

Se aconseja su aplicación una o dos veces al día por 2 a 4 semanas o hasta la resolución de sus lesiones. Hay autores que recomiendan la aplicación de compresas húmedas previo a la crema o de apósitos oclusivos a fin de aumentar la penetración.<sup>6</sup>

Inhibidores de la calcineurina con beneficio limitado. Inicialmente tanto el tacrolimus como el pimecrolimus crearon gran expectativa como una segunda opción terapéutica tópica en el manejo de diferentes enfermedades inflamatorias cutáneas como la DA, basándose en la inhibición de la calcineurina de los linfocitos T activados y así evitando la síntesis de diversas citocinas involucradas como IL 2-3-4 y  $\alpha$ .<sup>71</sup> Se calcula que la potencia terapéutica del tacrolimus equivale a la de un corticoide tópico potente. Existe en ungüento en dosis de 0,1% para adultos y 0,03% para niños. Hay limitaciones en cuanto a su uso, pues no debe ser aplicado sobre piel irritada o erosiva por riesgo de mayor irritación, ni tampoco esta recomendada la aplicación de apósitos oclusivos.<sup>72</sup> Esta considerada como un opción de terapia de mantenimiento continuo a fin de evitar tanto una tratamiento corticoide prolongado como potenciales recidivas inflamatorias del cuadro.<sup>73</sup>

Antibióticos orales son necesarios, si existe una infección presente, al respecto, Jiamtom S., reporta en su trabajo diversas infecciones entre los factores agravantes del EN y utiliza variados antibióticos en su tratamiento.<sup>16</sup>

Antihistamínicos orales bien sean sedantes, de sedación media o no sedantes, son utilizados para tratar el prurito, el cual esta relacionado con diversas citocinas y con una distribución anormal de las fibras nerviosas C, las cuales transmiten la sensación de prurito,

relación que igualmente ocurre con la sustancia P y péptidos nerviosos como el factor de crecimiento nervioso y la histamina.<sup>72-74</sup> Los efectos inhibidores de los medicamentos antihistamínicos sobre el prurito varían de acuerdo con las características clínicas de cada individuo y por ello es de suma importancia la evaluación previa del paciente para que al administrar antihistamínicos de un solo tipo o combinados, puedan ser asociados adecuadamente con otras terapias tópicas y sistémicas que trabajen conjuntamente sobre los factores causantes del EN, especialmente en casos severos y resistentes a la terapia.<sup>75</sup>

En pacientes con enfermedad modesta pero recalciante, se puede usar una fórmula con alquitrán de hulla al 4 o 6% en pasta de zinc. Esta antigua preparación, debe cubrirse con un vendaje ligero, compensándose las molestias que este método puede causar, con los resultados a veces sorprendentes que se obtienen.<sup>76</sup>

## 2. Terapias de Segunda Línea, Especialmente Para Enfermedad Severa o Refractaria:

### Fototerapia

Indicada en aquellos pacientes que presentan una enfermedad más severa, extendida y resistente a otras terapias, siendo entonces la fototerapia una excelente opción terapéutica.

- La fototerapia UVB de banda estrecha tiene entre sus principales indicaciones el vitíligo, la psoriasis y la DA, sin embargo, también esta indicada en el EN severo. De 10 a 30 sesiones, administradas 2 a 3 veces por semana, son necesarias antes de que podamos esperar una respuesta. Una vez que se borran todas las lesiones, la frecuencia se reduce a 1 vez por semana por 1 mes, luego cada 2 semanas por 2 meses, según sea necesario y tolerado, convirtiéndose en una excelente alternativa al uso prolongado de esteroides,<sup>6-77</sup> y, en el caso de pacientes ancianos que a veces no pueden recibir la medicación más indicada en casos rebeldes, este tipo de terapia puede resultar conveniente gracias a su acción que permite desaparecer o disminuir tanto las lesiones como el prurito que frecuentemente las acompañan<sup>78</sup> y, que muchas veces es la primera indicación para la fototerapia. Debemos recordar que

el sistema nervioso de la piel posee terminaciones nerviosas libres de las fibras nerviosas sensoriales cutáneas que llegan hasta la epidermis. La estimulación de los prurireceptores dentro de este grupo de fibras nerviosas sensoriales, genera una señal neuronal que se transmite al cerebro donde se la reconoce como prurito. La luz UV puede, o bien afectar directamente a las fibras nerviosas sensoriales cutáneas epidérmicas reduciendo su número, o bien a través de la liberación de mediadores de las células de la piel, modulando indirectamente su función, así como la transmisión del picor al sistema nervioso central dando lugar al efecto antiprurinoso que es parte de la acción terapéutica de la fototerapia.<sup>79-80</sup>

- Si es imposible realizar fototerapia, se puede optar por luz natural y se debe indicar a los pacientes iniciar con 10 minutos de luz solar entre las 10 am. y 2 pm. y aumentar la exposición varios minutos diarios, hasta un máximo de 30 minutos. Pacientes con piel ligeramente pigmentada y / o pelirrojos o rubios, puede ser necesario comenzar con 5 minutos y limitar el tiempo de exposición a un máximo de 20 minutos.<sup>6</sup>

#### Terapia sistémica

Corticoides, en caso de rebeldía a los tratamientos instaurados mencionados anteriormente o de no existir fototerapia bajo los siguientes esquemas.<sup>6</sup>

- Prednisona por vía oral iniciando con 40 mg QD, con reducción de dosis en 10 mg c/5 días y luego discontinuarlo
- Triamcinolona vía intramuscular en dosis de 40 mg hasta una 1 dosis cada 3 meses.
- En lesiones recalcitrantes aisladas, triamcinolona intralesional es una opción de tratamiento, 0,5 a 1 ml (4 a 5 mg/ml) por lesión.

#### Metotrexato (MTX)

- Si bien la información existente sobre el uso de MTX en EN es bastante moderada, los resultados exhibidos son esperanzadores tanto en niños como en adultos y los efectos colaterales son escasos siendo aquellos menores que normalmente se reportan con el uso de este producto.

- En un estudio realizado en 28 niños con EN crónico severo<sup>81</sup> que ya habían recibido previamente corticoides sistémicos, azatioprina y ciclosporina sin resultados, se administró MTX sistémico (0,2-0,5 mg/kg por semana). A los 6 meses de iniciado el tratamiento se observaron los siguientes resultados; 3 pacientes con desaparición casi completa, 12 con notable mejoría, 12 con mejoría leve y fracaso en un paciente. Después de una media de 13,4 meses, 10 pacientes con mejoría total, 13 con marcada mejoría, 4 con mejoría leve y 1 fracaso. Es de acotar que en 15 casos, la dosis fue incrementada en rangos variables por una respuesta insuficiente y los síntomas colaterales no tuvieron significación, considerándose una buena respuesta ante un cuadro eminentemente crónico.
- En otro reporte<sup>82</sup> de 25 pacientes pediátricos con EN recalcitrante se inició tratamiento con MTX con dosis de 5 a 10 mg por semana; después de una media de 10,5 meses, el EN tuvo completa desaparición en 16 pacientes y en otros 3 se observó mejoría marcada, no se observaron efectos colaterales de consideración.
- Similares resultados tanto en dosis como en resultados obtenidos y en la escasez de efectos colaterales, fueron reportados por Sepúlveda et al.<sup>83</sup> en 6 niños con EN severo refractario a otras terapias.
- En un estudio realizado en la India en 56 pacientes con enfermedades dermatológicas, (psoriasis y eccema), tratados con MTX, se monitorearon los efectos adversos y si bien se observaron efectos colaterales, los mismos eran dosis dependiente y con una pequeña reducción de la misma no tenían significación ni requerían hospitalización.<sup>84</sup>

#### Ciclosporina

- Se inicia con una dosis de 3 a 5 mg / kg / día, la cual se mantiene hasta que se controla la enfermedad, normalmente en un tiempo de 2 a 6 semanas, luego se reduce la dosis en 100 mg/día C / 1-2 meses hasta su interrupción.<sup>6</sup>

#### L-histidina

- Se conoce que la filagrina es una proteína localizada en el stratum corneum, fundamental para una ade-

cuada formación y función de la barrera cutánea y su deficiencia va a repercutir marcadamente en la misma al alterarse la película hidrolipídica y su función de protección y, de esta forma permitir un aumento de la xerosis, la pérdida de agua transepidermica y a su vez la entrada de sustancias irritantes y agentes infecciosos que van a agravar cuadros dermatológicos como la DA y el EN.<sup>85</sup>

- Esta filagrina se forma al producirse la ruptura de su precursor, la profilagrina que es insoluble y que se encuentra en los queratinocitos que a su vez son las células precursoras de los corneocitos y, como indicaba, al romperse dan origen a múltiples copias de filagrina, y esto es de suma importancia, porque la filagrina se encarga de agregar filamentos entre las fibras de queratina y finalmente termina degradándose y se convierte en el factor natural hidratante (FNH) el cual se encarga de mantener una adecuada hidratación de la piel, con lo que a su vez mantiene la elasticidad cutánea, ayuda en el proceso de descamación y mantiene la barrera cutánea en óptimas condiciones.<sup>86</sup> (Fig. 19)
- La L histidina es un aminoácido esencial cuya deficiencia produce un balance negativo de nitrógeno, anemia, disminución de la histamina y producción de carnosina. Es un componente importante de la filagrina en un porcentaje de 8%. La suplementación oral con L-histidina aumenta los niveles de filagrina en queratinocitos, mejorando la xerosis. En un trabajo en pacientes adultos con DA a quienes se les administró L-histidina oral una vez al día, se encontró una reducción de la severidad de la enfermedad en un 34% después de 4 semanas de terapia, calificándola con una eficiencia similar a corticoides tópicos de mediana potencia. Este grupo tratado con L-histidina fué comparado con otro grupo placebo en el que no se observó ningún resultado. No se reportaron efectos adversos.<sup>87</sup>

Rothkopf<sup>88</sup> reporta su uso en un caso de EN severo, resistente a otras terapias, con una dosis de 8 mg por vía oral y por día, encontrando una marcada mejoría a los 4 meses de terapia, con gran disminución de las lesiones en número y tamaño y eliminación casi total del prurito. No reporta efectos colaterales.

#### Cascada de la filagrina hasta el Factor Natural de Hidratación

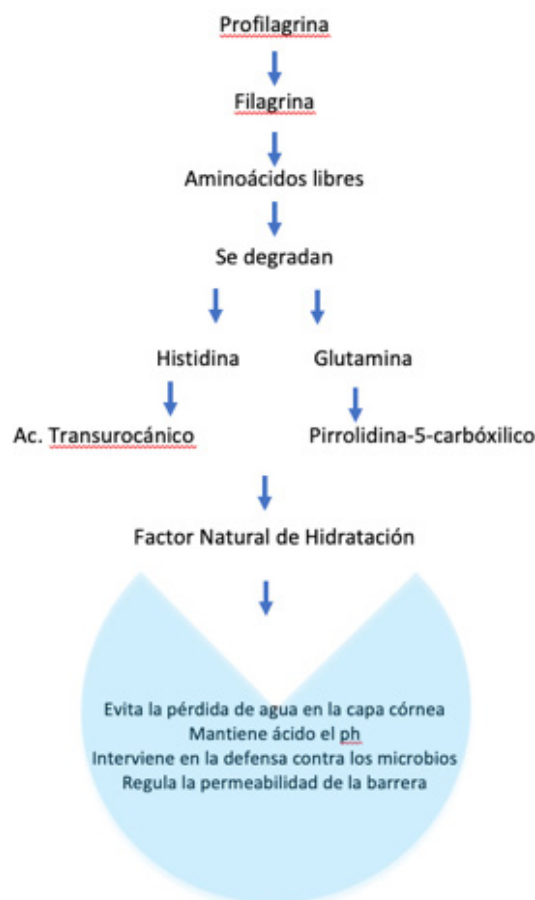


Figura 19: Cuadro que esquematiza la transformación desde profilagrina hasta FNH.

### 3. Terapias de Tercera Línea

Azatioprina y Mofetil micofenolato: Coulson Ian, coautor de la obra de Lebwohl, en el capítulo de EN,<sup>69</sup> ubica a la azatioprina y al mofetil micofenolato como posibilidades terapéuticas para el tratamiento del EN sin dar mayores detalles, sin embargo menciona una encuesta realizada a 248 dermatólogos en Reino Unido en 1997, sobre el uso de azatioprina en EN y si bien concuerdan que el medicamento debería ser útil en esta enfermedad, nadie lo había utilizado en esta patología hasta esos momentos.<sup>89</sup>

Inmunoterapia activa: Se reporta tratamiento de pacientes con EN recalcitrante a medicación convencional con Inmunoterapia Activa Específica combinada con un super factor de transferencia y se obtuvo curación de las lesiones después de unos meses de terapia ubicándola como una terapia alternativa en el EN.<sup>90</sup>

Tratamiento psiquiátrico e Hipnosis: Desde mucho tiempo atrás la psicoterapia ha sido invocada como tratamiento del EN y, la hipnosis igualmente ha demostrado su utilidad, mejorando las lesiones y combatiendo especialmente el prurito en el EN.<sup>91-92</sup>

En lo que respecta al uso de Infliximab, citado por Lebowohl<sup>69</sup> en su tratado para el tratamiento del EN, en la mayor parte de reportes que he hallado, se refieren a su uso en DA moderada a severa,<sup>93-94</sup> pero igualmente he encontrado múltiples artículos<sup>95-96-97</sup> en los que paradójicamente este medicamento ha provocado la aparición de EN cuando ha sido utilizado para otras enfermedades como colitis ulcerativa o psoriasis.

Finalmente el Dupilumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la DA moderada a severa,<sup>98</sup> el cual actúa como un inhibidor de las IL 4 y IL-13 en la diferenciación de las células T Th2. En un estudio realizado con Dupilumab en pacientes con DA realizado para conocer la realidad sobre sus efectos colaterales y sobre la necesidad de monitoreo de laboratorio,<sup>99</sup> se determinó que si bien existen efectos adversos (oculares, artralgias, alopecia, entre otros), no tienen una significación que impida su uso, y en cuanto al segundo aspecto quedo claro que no necesita el monitoreo de laboratorio que se acostumbra con otros medicamentos similares. Ha sido señalado como eficaz en una pequeña serie de 5-6 pacientes con EN y sin antecedentes de DA, con excelente respuesta según este reporte.<sup>100</sup> Estos autores piensan que este medicamento actúa porque en el EN existe una hiperactivación del eje Th2 que es sensible de ser inhibido por el dupilumab. En otro estudio realizado en 30 pacientes con EN, luego de 16 semanas de terapia, demostraron marcada mejoría y como efecto adverso, solo presentaron conjuntivitis.<sup>101</sup> Sin embargo, otros autores como Zirwas,<sup>6</sup> lo han probado en pacientes con EN en los que habían fallado la fototerapia e inmunosupresores sistémicos y reportan resultados decepcionantes con este medicamento y por ello, además de por su elevado costo, recomienda su uso solo en casos donde todas las otras posibilidades han fallado.

## CONCLUSIONES

Finalmente podemos definir el criterio de que el EN no es un cuadro que deba ser tomado a la ligera y tal vez, la palabra eccema no debe llevarnos a fáciles prescripciones no basadas en una realidad investigativa, por ello, quisiera terminar con las siguientes conclusiones:

1. El EN, es una enfermedad inflamatoria crónica de patogénesis todavía no clara, caracterizada por múltiples lesiones eccematosas redondeadas, numulares, muy pruriginosas que varían en diámetro de 1 a 10 cm, siendo las extremidades y en menor porcentaje el tronco los sitios más frecuentemente afectados.
2. Ha sido asociada con diversos procesos como xerosis, dermatosis de estasis, infecciones, sensibilizaciones de contacto etc. Pero es importante distinguir el EN verdadero de la DA con morfología numular, lo cual puede implicar ciertas diferencias terapéuticas.
3. El diagnóstico es clínico. La prueba del parche puede ser útil en aquellos casos con enfermedad recalcitrante o una historia que sugieran dermatitis alérgica por contacto.
4. El estudio histopatológico, si bien todos concuerdan que no es siempre necesario, dado que no tiene características específicas, sin embargo, en muchos casos realizamos la biopsia porque las similitudes con otras enfermedades como pitiriasis rosada, pitiriasis liquenoide u otras, dificultan el diagnóstico y la histopatología puede permitir descartar dichos diferenciales.
5. En lo que respecta al tratamiento, hemos revisado las posibilidades más comentadas hasta los actuales momentos y no puedo dejar de expresar que a veces no es fácil aceptar que las terapias más extremas sean necesarias en el EN, sin embargo la cronicidad del cuadro y sus presentaciones más severas podrían justificarlas. Recordemos que esta cronicidad evolutiva, con recidivas constantes y años de evolución, puede afectar severamente la esfera psicológica de estos pacientes y tal vez esto se convierta en un justificante de terapias más intensas.

Tampoco debemos olvidar que no es infrecuente que cuando enfrentamos estos cuadros, prescribimos corticoides y antipruriginosos con facilidad, y olvidamos la importancia de la investigación de factores desencadenantes o agravantes del EN.

6. Finalmente, cualquiera que sea el tratamiento que se utilice para EN, es importante que el paciente conozca y acepte, que el mismo se puede extender sobre un período de semanas, meses e incluso años, y que, cuando todo parece tranquilo, las recurrencias son comunes, a menos que el factor etiológico o contribuyente se pueda eliminar o corregir.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Medline Plus. Eccema numular.
2. Avayú E, Urbina F. Glosario semiológico en Dermatología (XVII). *Rev. Chilena Dermatol.* 2015;31:181-182.
3. Tabara K, Noweta M, Bienias W, Kaszuba K, Kaszuba A. A 6-year-old boy with Sulzberger and Garbe dermatosis: a case report and literature review. *Postep Derm Alergol* 2013;XXX:403-408.
4. Casas MA, Ricardo J, Rolón MC, Chalela JG. Eccema numular: reporte de tres casos. *Rev Aso Colomb Dermatol* 2019;27:52-62.
5. Devergie M. *Traite Pratique des Maladies de la Peau*. 2nd edn [French]. Paris: V. Masson; 1857 page 238.
6. Zirwas MJ. Nummular Eccema. Uptodate. Last update Mar 03 2020.
7. Ferrandiz- Bielsa I. *Dermatología Clínica*. Quinta Edición 2019: Cap 11;109-117.
8. Arenas R. *Dermatología*. Atlas, diagnóstico y tratamiento 7ed. 2019:Cap 9; Eccema numular.
9. Poudel R, Belbase B, Kafle N. Nummular eczema. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2015;5;27909.
10. Martínez-Blanco J, García V, González J, Suárez C. Dermatitis numular: presentación de dos casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2016;114):e241-e244.
11. Magaña M, Vázquez R, González N. Dermatitis numular en la niñez. *Rev. méd. Hosp. Gen. Méx.* 1994;57:146-150.
12. Aoyama H, Tanako M, Hara M, Tabata N, Tagami H. Nummular Eczema: An Addition of Senile Xerosis and Unique Cutaneous Reactivities to Environmental Aeroallergens. *Dermatology* 1999;199:135-139.
13. Watanabe M, Tagami H, Horii I, Takahashi M, Kligman AM. Functional Analyses of the Superficial Stratum Corneum in Atopic Xerosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1689-1692.
14. <https://oushia.com/filagrina-la-hidratacion-natural-de-la-piel/>.
15. Armengot M, HernándezA, Torrello A. Filagrinan: papel en la barrera cutánea y el desarrollo de la patología. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:86-95.
16. Jiamton S, Tangjaturonrusamee C, Kulthanan K. Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;31:36-42.
17. Kim JW, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of Staphylococcus aureus colonization in patients with nummular eczema. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):658-60.
18. Tanaka T, Satoh T, Yokosz H. Dental infection associated with nummular eccema as an overlooked focal infection. *Journal of Dermatology* 2009;36:462-465.
19. Krogh HK. Nummular eczema: Its relationship to internal foci of infection. A survey of 84 cases. *Acta Derm Venereol* 1960; 40: 114-126.
20. Satoh T, Takayama K, Sawada Y, Yokozeki H, Ni-shioka K. Chronic nodular prurigo associated with nummular eczema: possible involvement of odontogenic infection. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 376-377.
21. Lugovic L, Bukvic I, Bulat V, Japundzic I. Factors contributing to chronic urticaria/angioedema and nummular eczema resolution – Which findings are crucial?. *Acta Clin Croat* 2019; 58:595-603.
22. Querol I. Dermatitis atópica. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2009;XI:317-329.
23. Rattan R, Tegta GR, Shanker V, Verma GK, Sharma A, Chauhan M, Sharma A. Role of contact allergens in chronicity and relapses of nummular eczema. *Int J Res Dermatol.* 2017;3:213-218.
24. Morrow DM, Rapaport MJ, Strick RA. Hypersensitivity to aloe. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1064-1065.
25. Le Coz CJ. Contact nummular (discoid) eczema from depilating cream. *CONTACT DERMATITIS* 2002; 46: 111-112.
26. Adachi A, Horikawa T, Takashima T, Ichihashi M. Mercury-induced nummular dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:383-385.

27. Indrastuti N, Hakimi M, Soesatyo MH, Soebono H. The role of nickel contact allergy in nummular dermatitis in Indonesia. *J Med Sci*, Volume 51, Number 1, 2019 January: 54–62.
28. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Ranieri LD, Angelini G. Nummular Eczema and Contact Allergy: A Retrospective Study. *Dermatitis* 2012;23:153–157.
29. Bettoli V, Tosto A, Varotti C. Nummular eczema during isotretinoin treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:617.
30. Manjon JA, Vazquez F, Gomez S, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:223.
31. Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, Generalized Nummular Eczema Secondary to Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin Combination Therapy in a Patient With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Arch Dermatol*. 2004;140:215–217.
32. Shen Y, Pielop J, Hsu S. Generalized Nummular Eczema Secondary to Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin Combination Therapy for Hepatitis C Infection. *ARCH DERMATOL* 2005; 141: 102–103.
33. Monteagudo B, Mariño A, Cabanillas M, Varela M. Eczema numular generalizado secundario a tratamiento combinado con interferón alfa-2<sup>a</sup> pegilado y ribavirina en un paciente VIH con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:134–135.
34. Truong A, Le S, Kiuru M, Maverakis E. Nummular dermatitis on guselkumab for palmoplantar psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 2019;e12954. <https://doi.org/10.1111/dth.12954>
35. Reyn B, MD, Gils A, Hillary T. Eczematous eruption after guselkumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Reports* 2019;5:973–975.
36. Flendrie M, Vissers W, Marjonne, Creemers CW, MGJ de Jong E, van de Kerkhof P, van Riel P. Dermatological conditions during TNF- $\alpha$ -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7: R666–R676.
37. Iwahira Y, Nagasao T, Shimizu Y, Kuwata K, Tanaka Y. Nummular Eczema of Breast: A Potential Dermatologic Complication after Mastectomy and Subsequent Breast Reconstruction. *Plastic Surgery International* 2015; Article ID 209458, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/209458>.
38. Pruksapong C, Burusapat C, Satayasoontorn K. Nummular Eczema Associate with Augmented Mammoplasty. *Dermatol Case Rep* 2019;4-No158:1–3.
39. Yamamoto T. Nummular eczema and isomorphic Koebner response. *Clinical and Experimental Dermatology* 2020; 45:584–634.
40. Brown DG, Bettley FR. Psychiatric Treatment of Eczema: A Controlled Trial. *British Medical Journal*. 1971;2:729–734.
41. Marks MB. Nummular eczema in children. *Cutis* 1968;4:870–873.
42. Krueger GG, Kahn G, Weston WL, Mandel MJ. IgE Levels in Nummular Eczema and Ichthyosis. *Arch Dermatol* 1973;107:56–58.
43. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):12–18.
44. Hellgren L, Mobacken H: Nummular eczema—clinical and statistical data. *Acta Derm Venereol* 49:189–196, 1969.
45. Pautt-Lara E, Cala-Castro L, Harris O, Villarinho AL. Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular. *Rev Alerg Mex*. 2019;66:483–487.
46. Silvestre JF, Romero D, Encabo B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(2): 78–88.
47. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australasian Journal of Dermatology* 2000;41:225–228 .
48. Kanwar AJ. Adult-onset atopic dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016;61:662–663.
49. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. *JDDG* 2011;9:12–20.
50. Kulthanan K, Samutrapoong P, Jiamton S, Tuchinda P. Adult-Onset Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study of Natural History and Clinical Manifestation. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* . 2007;25: 207–214.
51. Serrano Y, Alvarez F, Miransa T, Sucar M, Díaz MT. Eczema numular: a propósito de un caso. *Revista 16 de Abril*. 2015;54:64–68.
52. Proshutinskaia DV, Skripkina PA. Nummular eczema in children and adults: clinical picture and differential therapy approaches. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2015; 6: 85–88.
53. García Magaña, Mario; Vázquez, Ruth; González Campos, Natalia. Dermatitis numular en la niñez/ Nummular dermatitis in the childhood *Rev. méd.*

- Hosp. Gen. Méx 1994; 57: 146-50.
54. Pogonowska M, Dobrowiecka K, Przekora J, Wawrzyniak A, Kalicki B. Nummular eczema in a 3-year-old boy. A case report. *Pediatr Med Rodz* 2017;13:547-554.
  55. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M. Nummular Contact Eczema: Presentation of a Pediatric Case. *The Open Dermatology Journal*. 2019;13:23-26.
  56. Sun K, Young W, Seong K. Nipple Eczema: A Diagnostic Challenge of Allergic Contact Dermatitis. *Ann Dermatol* 2014;26:413-414.
  57. Puri A, Sethi A, Jit K, Sharma A. Correlation of nipple eczema in pregnancy with atopic dermatitis in Northern India: a study of 100 cases. *An Bras Dermatol* 2019;5:549-552.
  58. Kanwar A, Sandipan D, Surrinder K. Evaluation of Minor Clinical Features of Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* 1991;8:114-116.
  59. Campollo I, Machado E, Limache LM. Eccema del pezón en un varón: presentación de un caso. *Archivo Médico de Camagüey*, 2011;15:714-723.
  60. Nagaraja Aj, Amrinder JK, Sandipan D, Surjit S. Frequency and Significance of Minor Clinical Features in Various Age-Related Subgroups of Atopic Dermatitis in Children. *Pediatric Dermatology* 1996;13:10-13.
  61. Hyo S, Soo J, You K, Eun L. Nipple Eczema, an Indicative Manifestation of Atopic Dermatitis? A Clinical, Histological, and Immunohistochemical Study. *Am J Dermatopathol* 2015;4:284-288.
  62. Whitaker DI, Carlone V, Susser WS, Phelan N Grant JM. Dermatological diseases of the breast and nipple. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:733-751.
  63. Siti Aminah Tri Susila Estri. Causes and Recurrence Patterns of Nummular Dermatitis. *Edisi Khusus* 2009;9: 129 - 135.
  64. Krupa S, Shrestha S. Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:406-408
  65. Kanwar AJ, Narang T. Adult onset atopic dermatitis: Under-recognized or under-reported? *Indian Dermatology Online Journal* 2013; 4:167-171.
  66. Bendl JB. Nummular Eccema of Stasis Origin. *International Journal of Dermatology* 1979;18:129-135.
  67. Suh KS, Park JB, Yang MH, Choi SY, Hwangbo H, Jang MS. Diagnostic usefulness of dermoscopy in differentiating lichen aureus from nummular eczema. *Journal of Dermatology*.2017;44:533-537.
  68. Mori T, Yamamoto T. Bullous pemphigoid developed on nummular eczema lesions. *Journal of Dermatology*. 2019;46:e426-e427.
  69. Lebwohl MG, Heymann WR, Jones JB, Coulson I. Treatment of Skin disease. Fifth Edition 2018 Chapter 56 Discoid Eczema Cox NH. 185-187.
  70. Gupta M. Topical corticosteroid abuse among pediatric population - a prospective study. *Our Dermatol Online*. 2020;11:194-196.
  71. Gómez M. Inhibidores de calcineurina. Nueva opción terapéutica en el manejo tópico de dermatosis inflamatorias. *Dermatología CMQ* 2003; 1: 89-92.
  72. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A. et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *Journal of Dermatol* 2019; 46: 1053-1101.
  73. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415-428.
  74. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol* 2014; 41: 205-212.
  75. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs & Aging*; 2020: 37:149-160.
  76. Luscombe HA. How I Treat Nummular Eczema. *Postgraduate Medicine* 1968;43: 235-237
  77. Dogra S, Kanwar AJ. Narrow band UVB phototherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70:205-209.
  78. Tanei R, Oda A, Hasegawa Y. Narrow-Band Ultraviolet B is a Useful Adjunctive Treatment for Atopic Dermatitis in Older Adults: is a Useful Adjunctive Treatment for Atopic Dermatitis. *Case Reports. Dermatol Clin Res* 2016;2:112-117.
  79. Wallengren J, Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:111-115.
  80. Legat FJ. The Antipruritic Effect of Phototherapy. *Front. Med*. 2018;5:art 333.
  81. Knopfel N, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Methotrexate for severe nummular eczema in children: Efficacy and tolerability in a retrospective study of 28 patients. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:611-615.

82. Robert H, Orchard D. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: A case series of 25 children. *Australasian Journal of Dermatology* 2010; 51: 128–130.
83. Sepúlveda A, Truffello D, Fuenzalida H, Macías MA. Severe nummular eczema in childhood. Experience of six cases managed with oral methotrexate. *Eur. J. Pediat. Dermatol.* 2019;29: 209–14.
84. Sivakumar S, Banupriya K. Monitoring of adverse drug reactions caused by methotrexate at the dermatology department of a tertiary care centre. *Int J Res Dermatol.* 2017;3:389–94.
85. Armengot M, Hernández A, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:86–95.
86. Estelrich R. Filagrina, la hidratación natural de la piel. <https://oushia.com/filagrina-la-hidratacion-natural-de-la-piel/> 2018.
87. Pei S, Brown SP, Griffiths C E, Weller RB, Gibbs NK. Feeding filaggrin: effects of L-histidine supplementation in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2017;10 403–411.
88. Rothkopf M. Results of Histidine (His) Supplementation in a Case of Severe Nummular Eczema (NE) *Current Developments in Nutrition* 2020;4:1141.
89. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JSC. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the UK. *Br J Dermatol* 1997; 136: 351–355.
90. Klokol D, Pan SY, Chan MKS, Wong MBS, Chernykh V, Yefimov SA. Management of Eczema with Active Specific Immunotherapy and Super Transfer Factor: A Case Report. *Journal of Clinical Immunology and Allergy* 2018;4:No1:1.
91. Brown DG, Bettley FR. Psychiatric Treatment of Eczema: A Controlled Trial. *British Medical Journal*, 1971;2:729–734.
92. Shenefelt PD. Hypnosis in Dermatology. *Arch Dermatol* 2000;136:393–399
93. Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2006;19:237–240.
94. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 2005;52:522–526.
95. Delle A, Bazzichi L, Bombardieri S, Riente L. Psoriasis, erythema nodosum, and nummular eczema onset in an ankylosing spondylitis patient treated with infliximab. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2007;36:403–404.
96. Dawkins YM, Kanigsberg N, Murthy S. An Unusual Skin Manifestation in a Patient With Ulcerative Colitis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:xxxv–xxxvi.
97. Cleynen, I., Van Moerkercke, W., Billiet, T., Casteele, N. V., Ferrante, M., Noman, M., Van Assche GA, Rutgeerts PJ, Segaeert S, Gils A, Vermeire, S. Anti-TNF-Induced Skin Manifestations in IBD Patients: Role for Increased Drug Exposure? *Gastroenterology* 2015;148: S–108.
98. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Biebernt, Rocklin R. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130–139.
99. Kreeshan FC, Al-Janabi A, Warren RB, Hunter JA. Real-World Experience and Laboratory Monitoring of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in a Tertiary Centre, *Dermatol Ther* 2021; 11:149–160.
100. Choi S, Zhu GA, Lewis MA, Honari G, Chiou AS, Ko j, Chen JK. Dupilumab treatment of nummular dermatitis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1252–1255.
101. Patruno C, Stingeni L, Hansel K, et al. Effectiveness of dupilumab for the treatment of nummular eczema phenotype of atopic dermatitis in adults. *Dermatologic Therapy* 2020;33:e13290.