

Fatores Preditivos de Progressão na Alopecia Fibrosante Frontal

Isabela Tavares de Figueiredo¹, Rui Oliveira-Soares²

¹Serviço de Dermatologia, Hospital Heliópolis – São Paulo, Brasil

²Serviço de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas – Lisboa, Portugal

RESUMO – A alopecia fibrosante frontal é uma alopecia cicatricial linfocítica caracterizada por recuo frontoparietal progressivo e simétrico, frequentemente acompanhado de perda de pelos das sobrancelhas. A etiologia é desconhecida mas podem estar implicados fatores hormonais, já que é mais prevalente em mulheres (particularmente no período pós menopausa) e ambientais (já que só existem casos descritos nas últimas décadas). A sua incidência crescente e a irreversibilidade da alopecia tornam crucial saber detetar sinais de atividade que possam indiciar progressão, justificando, em tais casos, abordagem terapêutica mais agressiva. Após revisão da literatura os autores concluíram que estes preditores de progressão são: do ponto de vista clínico, a variante difusa da doença e o rápido avanço da área de alopecia pioram o prognóstico; o início precoce parece indiciar doença mais leve; em tricoscopia, na região frontal, a descamação peripilar e o eritema peri e inter-pilar são marcadores de atividade e, provavelmente, preditores de progressão rápida, mas estes sinais não se observam habitualmente na região temporal, mesmo em casos de evolução galopante.

PALAVRAS-CHAVE – Alopecia; Dermatoses Faciais; Fibrose; Progressão da Doença.

Predictive Factors of Progression in Frontal Fibrosing Alopecia

ABSTRACT – Frontal fibrosing alopecia is a lymphocytic cicatricial alopecia characterized by progressive, symmetrical frontoparietal recess usually accompanied by loss of eyebrows. The etiology is unknown but hormonal factors may be implicated, as it is more prevalent in women (particularly among postmenopausal women) as well as environmental factors (all cases were reported in the last decades). Its increasing incidence and the irreversibility of this alopecia make it crucial to detect activity signs that are predictors of progression, determining, in such cases, an aggressive therapeutic approach. Based on a literature search the authors found the following factors that are predictors of progression: clinically, the diffuse variant of the disease and the fast development of alopecia worsen the prognosis; younger age of onset seems to correlate with a less severe disease course. In trichoscopy, perifollicular scaling and peri and interfollicular erythema are activity markers and probably, predictors of progression in frontal area but they are not observed in the temporal region even in cases of fast evolution.

KEYWORDS – Alopecia; Disease Progression; Facial Dermatoses; Fibrosis.

INTRODUÇÃO

A alopecia fibrosante frontal (AFF) é uma alopecia cicatricial mediada por linfócitos que leva ao recuo progressivo da linha de implantação frontoparietal com frequente perda de pelos em outras áreas tais como sobrancelhas, cílios, barba, bigode, tronco e membros.¹ O envolvimento de pelos velos da face observa-se em 20% dos pacientes e manifesta-se como pápulas, descritas pela primeira vez em 2007 por Abbas *et al*² e posteriormente por Donati *et al*³ em 2011. As pápulas faciais observam-se melhor em pacientes jovens, uma vez

que as rugas e a elastose solar podem dificultar o seu reconhecimento.⁴ Existem três padrões AFF classificados segundo o recuo da linha frontal: padrão 1 ou linear, no qual há um recuo uniforme da linha de implantação capilar sem perda de densidade capilar além desta; padrão 2 ou difuso no qual há perda de densidade capilar difusa com achados dermatoscópicos de AFF; e padrão 3 ou pseudo-franja no qual a linha de implantação capilar frontal ou parietal está preservada, seguida de área de alopecia semelhante a tipo 1.⁵

Por se tratar de uma alopecia cicatricial e, portanto,

Correspondência: Isabela Tavares de Figueiredo
Rua Catão, 771 Lapa - São Paulo-SP 05049-000
E-mail: draisabelafigueiredo@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.2.1007>

Recebido/Received
11 Novembro/November 2018
Aceite/Accepted
29 Março/March 2019

Artigo de Revisão

irreversível é primordial identificar sinais de atividade que possam indicar possível progressão da doença com vista a instituir tratamento mais agressivo, nomeadamente intra-lesional com corticóides.

Efetúamos revisão da literatura com vista a encontrar possíveis fatores preditivos de progressão:

1. FACTORES CLÍNICOS

Sabemos que um avanço rápido nos meses prévios ao diagnóstico indicia progressão. Quanto à forma clínica de FFA: o padrão 1 ou linear é o mais comum e tem prognóstico intermédio.⁶ O tipo 2 ou difuso é o segundo em frequência e, por ter uma apresentação atípica, pode ser facilmente confundido com alopecia androgenética. O atraso no diagnóstico pode justificar em parte o maior recuo da linha de implantação capilar e a maior prevalência de eritema e descamação peripilar no momento do diagnóstico. A maior parte dos pacientes progride apesar do tratamento adequado, conferindo ao tipo 2 o pior prognóstico entre os 3 padrões clínicos.⁶ O padrão 3 ou pseudo-franja é o menos frequente e o que tem melhor prognóstico,⁷ com evolução mais lenta e menor envolvimento de sobrancelhas. Este padrão parece afetar menos folículos intermediários e pelos velos comparativamente aos outros padrões.⁶ Um estudo recente mostrou que idade de início precoce está significativamente associado a doença menos severa.⁸ Já a presença de pápulas faciais e envolvimento de sobrancelhas e pelos corporais estão geralmente associados a um pior prognóstico.⁷ História familiar de doença afetando o cabelo parece não ter valor preditivo de progressão da doença.⁸

2. TRICOSCOPIA

A dermatoscopia tem um papel importante na identificação de sinais de atividade, que por vezes são imperceptíveis a olho nu. Em 2014, Pirmez *et al*⁵ descreveram o eritema perifolicular que corresponde a infiltrado liquenóide perifolicular na histopatologia.⁴ Uma série mostrou maior prevalência de eritema perifolicular naqueles pacientes em que a doença estava em atividade quando comparados a pacientes com doença estacionária, o que apontaria ao seu valor preditivo de atividade da doença.⁶ Outros marcadores de atividade já anteriormente conhecidos são a descamação perifolicular que abraça a haste pilar e o eritema interfolicular.^{7,8} A descamação peripilar deve ser observada com tricoscopia a seco e o não deve pressionar o aparelho contra a pele para visualização do eritema.⁹ Recentemente, observou-se que estes marcadores de progressão – descamação tubular envolvendo a haste (Fig. 1), eritema peripilar e interfolicular (Fig. 2) – estão mais presentes na região frontal e raramente são observados na região temporal. De facto, existem poucos dados na literatura sobre as alterações dermatoscópicas localizadas especificamente na região temporal. Relativamente ao atingimento das regiões temporais, AlGaadi *et al*⁹ descreveram um caso de AFF com atingimento temporal isolado em que o achado dermatoscópico presente foi a descamação tubular fina, mas parece tratar-se de exceção. Com efeito, um estudo



Figura 1 - AFF: Descamação peripilar à dermatoscopia na região frontal.



Figura 2 - Eritema interfolicular como marcador de atividade e provável preditor de progressão de AFF.

recente¹ apontou as emergências capilares transparentes (Fig. 3) como achado tricoscópico mais prevalente da região temporal, e ressaltou a raridade da descamação peripilar nessa localização (comparativamente com a área frontal), predominando um padrão não inflamatório e levemente atrófico de AFF (dá a transparência da haste no trajeto intra-cutâneo). A pele da região temporal é mais fina que a da região frontal o que justificaria a atrofia sem fibrose.¹ Além disso, nessa região os cabelos emergem mais inclinados que na região frontal, possibilitando melhor visualização do trajeto intra-cutâneo da haste que, devido à atrofia da pele, se torna translúcido.¹

3. HISTOLOGIA

Na AFF encontramos um infiltrado liquenóide linfocitário localizado predominantemente ao nível da região inferior do istmo de pelos velos e intermediários (talvez por expressão, nessa zona do folículo, de alguma molécula ainda não identificada).⁷ Este infiltrado correlaciona-se com eritema inter e peri-pilar, com descamação peripilar, com maior atividade da doença e, provavelmente, com maior progressão (aumento rápido das áreas de alopecia). Esta correlação foi demonstrada recentemente por Martínez-Velasco e



Figura 3 - Transparência da porção intra-cutânea da haste, característica da AFF na região temporal.

colaboradores que, com base nela, propuseram uma nova escala de severidade baseada também na atividade inflamatória e não apenas no grau de fibrose como anteriormente.¹⁰

4. BIOLOGIA MOLECULAR

Moléculas PPAR γ (receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama) são essenciais para a integridade e funcionalidade das glândulas sebáceas bem como para a manutenção das células pluripotenciais dos folículos capilares. Atuam como regulador negativo de eventos fibróticos induzidos por TGF β 1 (fator de crescimento transformador-beta 1) e os níveis estão reduzidos em pacientes com AFF.¹¹ A deidroepiandrosterona (DHEA) é hormona imunomoduladora essencial para as funções do PPAR e está reduzida em alguns processos caracterizados por fibrose. É possível que a redução da sua atividade local seja responsável, em parte, pelo processo fibrótico folicular da AFF.⁵ Recentemente, moléculas micro-RNA foram apontadas como potenciais marcadores de atividade da AFF. Envolvidas em processos regulatórios de expressão gênica, foi provado estarem elevadas na alopecia androgenética masculina.¹² Parecem estar elevadas em diversos processos inflamatórios crônicos e em doenças fibróticas e autoimunes e a sua correlação direta com o status da inflamação da AFF foi recentemente estabelecida.¹³ Por serem detetáveis no sangue, poderiam ajudar na determinação de atividade da AFF num futuro próximo.⁷

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O conhecimento das particularidades regionais da tricoscopia de AFF é importante em casos de atingimento temporal isolado de modo a não tomar por alopecia de tração ou por alopecia areata a AFF sem eritema ou descamação peripilar. Pontos amarelos, pelos cadavéricos (pontos pretos), pelos em ponto de exclamação e outro tipo de pelos distróficos¹⁴ da alopecia areata não se encontram na AFF. Pelos fraturados em diferentes tamanhos, pontos brancos, e os pelos velos preservados da alopecia de tração não se observam na AFF.¹⁴ Na região frontal, na forma difusa de AFF a alopecia androgenética é o principal diagnóstico diferencial – à tricoscopia observam-se cabelos de diâmetros diferentes a

ausência de sinais tricoscópicos de AFF. Em caso de dúvida, a biópsia cutânea é fundamental. Finalmente, na AFF não se observam, habitualmente, os rolhões tubulares do líquen *planopilaris* (há quem considere a AFF uma variante desta doença). Na biópsia guiada por tricoscopia devemos procurar áreas com maior descamação e eritema peripilar na região frontal. Já na região temporal, o sinal que deve guiar a biópsia é a presença de transparência da região proximal da emergência pilar, principalmente se rodeada por pele atrófica não fibrosada.¹

CONCLUSÃO

Infelizmente, não existem estudos prospetivos que avaliem, de forma direta, o valor preditivo de um determinado sinal tricoscópico. O que encontramos são sinais dermatoscópicos que estão correlacionados com a atividade da doença e acreditamos que esta maior atividade possa significar maior risco de progressão. Um sinal tricoscópico de atividade deve sempre ser avaliado em conjunto com outros sinais clínicos, nomeadamente a percepção de recuo rápido da linha de implantação e/ou aumento da rarefação pilar.

Do ponto de vista clínico, sabemos que os doentes que nos referem que a área de alopecia avançou mais rapidamente até ao momento de diagnóstico têm habitualmente maior risco de progressão. Também os pacientes que apresentam o tipo difuso e os que respondem mal ao tratamento (mantendo sinais ativos de AFF) são mais dados a evolução desfavorável. Curiosamente, o início em idade precoce parece ser marcador de doença de evolução mais lenta. A história familiar não parece determinar rápida progressão.

Através da dermatoscopia conseguimos identificar sinais de atividade que poderão ser preditores de progressão – a comprovar no futuro em estudos prospetivos. Esta técnica também é útil para localizar o melhor local a biopsar. Os sinais tricoscópicos de atividade variam de acordo com a região analisada (frontal ou temporal) e a sua ausência na região temporal não exclui rápida progressão. Na região frontal os prováveis preditores seriam a descamação peripilar e o eritema peri e inter-pilar (que correlacionam com infiltração inflamatória na histologia).

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Artigo de Revisão

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Cervantes J, Miteva M. Distinct trichoscopic features of the sideburns in frontal fibrosing alopecia compared to the frontotemporal scalp. *Skin Appendage Disord.* 2018;4:50-4. doi: 10.1159/000479116.
2. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2 Suppl):S15-8.
3. Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol.* 2011;147:1424-7. doi: 10.1001/archdermatol.2011.321.
4. L.oi: 10.1001/archdermatol.2011.321. NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibroFacial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:987.e1-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.020.
5. Pirmez R, Duque-Estrada B, Abraham LS, Pinto GM, de Farias DC, Kelly Y, et al. It alz R, Duque-Estrada B, Abraham LS, Pinto GM, de Farias DC, Kelly Y,feature. *Br J Dermatol.* 2015;173:1336-8. doi: 10.1111/bjd.14005.
6. Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Buendto GM, de Farias DC, Kelly Y,features in a series of 12 cases. of vellus folFrontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1739-45. doi: 10.1111/jdv.14287.
7. Iorizzo M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 (in press). doi: 10.1007/s40257-019-00424-y.
8. Strazzulla LC,LC, Avila L, Li X, Lo Sicco K, Shapiro J. Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:203-5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.035.
9. AlGaadi S, Miteva M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in a male presenting with sideburn Loss. *Int J Trichology.* 2015; 7:72-3. doi: 10.4103/0974-7753.160115.
10. Martdoi: 10.4103/0974-7753.160115.0115. with sideburn . Prognosis, treatment, and disease outcofibrosing alopecia severity index: a trichoscopic visual scale that correlates thickness of peripilar casts with severity of inflammatory changes at pathology. *Skin Appendage Disord.* 2018;4:277-80. doi: 10.1159/000487158.
11. Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol.* 2016;91:776-80. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165029.
12. Goodarzi HR, Abbasi A, Saffari M, Tabei MB, Noori Daloi MR. MicroRNAs take part in pathophysiology and pathogenesis of Male Pattern Baldness. *Mol Biol Rep.* 2010;37:2959-65. doi: 10.1007/s11033-009-9862-2.
13. Tziotziou C, Ainali C, Holmes S, Cunningham F, Lwin SM, Palamaras I, et al. Tissue and circulating MicroRNA co-expression analysis shows potential involvement of miRNAs in the pathobiology of frontal fibrosing alopecia. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2440-3. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.030.
14. Rubegni P, Mandato F, Fimiani M. Frontal fibrosing alopecia: role of dermoscopy in differential diagnosis. *Case Rep Dermatol.* 2010 8;2:40-5.
15. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol.* 1994;130:770-4.
16. Toledo-Pastrana T, Hernal frontal fibrosing alopecia. SPerifollicular erythema as a trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology.* 2013;5:151-3. doi: 10.4103/0974-7753.125616.
17. Miteva M, Tosti A. The follicular triad: a pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2012; 166:440-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10533.x.
18. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol.* 2010;163:1296-300. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09965.x.
19. Mireles-Rocha H, SO. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09965.x.linical review of 36 patients. ntal fibrosing alopeci *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:167-8. doi: 10.1016/j.ad.2011.01.018.
20. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol.* 2015;47:21-32. doi: 10.1159/000369402.
21. Romiti R, Biancardi Gavioli CF, Anzai A, Munck A, Costa Fechine CO, Valente NYS. Clinical and histopathological findings of frontal fibrosing alopecia-associated lichen planus pigmentosus. *Skin Appendage Disord.* 2017;3:59-63. doi: 10.1159/000456038.
22. Inui S, Nakajima T, Shono F, Itami S. Dermoscopic findings in frontal fibrosing alopecia: report of four cases. *Int J Dermatol.* 2008;47:796-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03681.x.
23. Pirmez A, Donati A, Valente N, Sodr5-4632.2008.03681.x.ngs in frontal fibrosing alopecia: report of four cases. a. verity of inflammatory changes at patholBr *J Dermatol.* 2014;170:745-6. doi: 10.1111/bjd.12683.