



REVISÃO

Manifestações cutâneas extrafoliulares da alopecia fibrosante frontal^{☆,☆☆}



Aline Donati ^{a,*} e Isabelle I. Hue Wu ^{a,b}

^a Ambulatório de Tricologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Ambulatório de Laser, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 21 de setembro de 2023; aceito em 9 de janeiro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Alopecia;
Líquen plano;
Pele

Resumo Alopecia fibrosante frontal (AFF) é alopecia inflamatória cicatricial considerada variante do líquen plano pilar. Além das alterações foliculares, a AFF apresenta manifestações cutâneas associadas em grande parte dos pacientes, incluindo líquen plano pigmentoso, hipocromia na linha de implantação dos cabelos e pápulas na face. O objetivo do presente artigo é detalhar as manifestações clínicas cutâneas não foliculares da AFF e discutir como essas alterações podem impactar o diagnóstico e tratamento dos pacientes com essa doença.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Alopecia fibrosante frontal (AFF) é alopecia inflamatória e cicatricial histologicamente idêntica ao líquen plano pilar (LPP),^{1,2} considerada variante clínica desta entidade.³ Foi descrita primeiramente em 1994 na Austrália,⁴ e sua frequência vem aumentando em todo o mundo nas últimas décadas.⁵ A AFF acomete predominantemente mulheres

adultas;⁶ não há relatos da doença em crianças até o momento.⁷ Não há predileção por etnia, mas a maior parte das publicações envolve caucasianas,⁸ pois é a etnia prevalente nos países de origem dos estudos. Embora inicialmente associada ao período pós-menopausa, a proporção de mulheres pré-menopausadas vem aumentando progressivamente nas séries publicadas nos últimos anos,^{9,10} em parte em virtude do reconhecimento mais precoce da doença.

A etiopatogênese da AFF não é totalmente esclarecida até o momento. Sua recente descrição, somada à crescente prevalência da doença em diversos países, reforça a hipótese de um desencadeante ambiental agindo sobre indivíduos geneticamente predispostos.¹¹ Nesse sentido, a associação entre a doença e o uso frequente de cosméticos faciais encontrada em estudos caso-controle nos últimos anos foi o dado com maior repercussão científica,^{12,15} Diversos estudos investigando a reatividade cutânea às substâncias presentes em cosméticos faciais em pacientes com AFF foram reali-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.003>

[☆] Como citar este artigo: Donati A, Wu IH. Extra-follicular cutaneous manifestations of frontal fibrosing alopecia. An Bras Dermatol. 2024;99:875–86.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Tricologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: aline@donati.com (A. Donati).

zados e demonstraram maior prevalência de dermatite de contato alérgica nessa população,¹⁶ com especial destaque para fragrâncias e conservantes.^{12,17,18}

A doença acomete classicamente a linha de implantação anterior do couro cabeludo, levando ao aumento lentamente progressivo do tamanho da região frontal.⁸ O acometimento preferencial e/ou inicial dos folículos velos dessa região é uma particularidade que auxilia na diferenciação entre a AFF e outras alopecias em faixa que podem acometer a borda anterior do couro cabeludo, fazendo com que o exame dermatoscópico seja ferramenta fundamental para o diagnóstico precoce da doença.^{19,20} O acometimento da borda anterior do couro cabeludo apresenta três padrões clinicamente distintos que parecem se correlacionar com diferentes prognósticos da doença. Os padrões 1 (regular) e 2 (irregular) apresentam o típico retrocesso da linha de implantação e consequente aumento da frente, enquanto no padrão 3 (pseudofranja) a alopecia ocorre logo atrás da linha de implantação, preservando uma faixa de fios terminais que simulam o sinal da franja observado na alopecia de tração.²¹

Além da borda anterior do couro cabeludo, os supercílios também são afetados na maioria dos pacientes;⁸ a madarose é importante sinal clínico para suspeição da doença. Outras áreas do couro cabeludo, outros pelos da face e, resumidamente, qualquer pelo do corpo também pode ser afetado pela doença em proporções que variam bastante entre as séries até hoje publicadas.^{6,8,22}

Embora muito menos ressaltado nas publicações sobre a doença, a AFF também pode acometer outras estruturas cutâneas. As alterações não foliculares da pele associadas à doença até o momento podem ser classificadas didaticamente em dois tipos: 1) alterações da interface dermoepidérmica; e 2) atrofia cutânea.

Alguns estudos sugerem que o acometimento cutâneo extrafolicular da doença pode preceder a alopecia, e seu correto reconhecimento poderia ajudar no diagnóstico mais precoce da doença. Além disso, outras possibilidades terapêuticas podem ser indicadas, considerando a doença um distúrbio não somente folicular e inflamatório. O objetivo desta revisão é detalhar as manifestações clínicas cutâneas não foliculares da AFF e discutir como essas alterações podem impactar o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com a doença.

Alterações da interface dermoepidérmica

As manifestações cutâneas secundárias ao acometimento da interface dermoepidérmica podem gerar quatro principais apresentações clínicas: 1.1) máculas hipercrômicas ou lesões melasma-símile; 1.2) máculas acrômicas ou lesões vitiligo-símile; 1.3) hipocromia na linha de implantação; e 1.4) máculas eritematosas ou lesões rosácea-símile.

A junção dermoepidérmica (JDE) é o local onde temos maior concentração de melanócitos, e uma agressão dessa região pode afetar o funcionamento dessas células. Dependendo da quantidade e atividade dos melanócitos da camada basal da epiderme e do efeito da inflamação sobre estes, três colorações podem aparecer clinicamente na pele. Quando a quantidade de pigmento produzido na camada basal da epiderme é grande, a inflamação da JDE gera importante

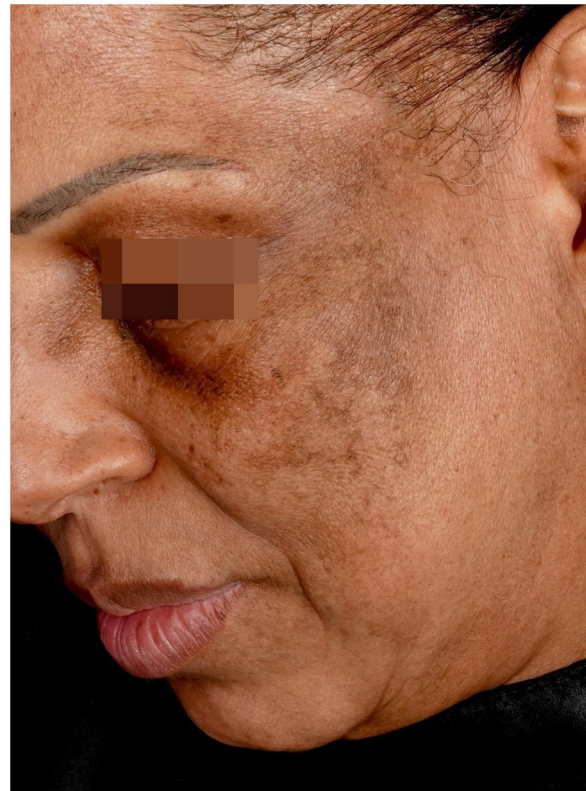


Figura 1 Máculas acastanhadas reticulares na região malar, zigomática e periorbitária de paciente com diagnóstico de AFF.

derrame pigmentar e, conseqüentemente, desenvolvem-se máculas hipercrômicas no local. Quando essa inflamação gera redução da quantidade e/ou atividade dos melanócitos locais, alterações hipo/acrômicas serão resultantes. E quando temos apenas inflamação sob pele de cor clara, um eritema macular ou reticular pode ser visto. A coloração eritematosa pode ou não ser o quadro que antecede as demais discromias descritas.²³

Máculas hipercrômicas ou lesões melasma-símile

Dentre as alterações hipercrômicas, o destaque principal é para o líquen plano pigmentoso (LPPigm),⁹ porém lesões lentiginosas também são descritas.²⁴

Líquên plano pigmentoso

Descrição clínica. Mácula reticular ou difusa de coloração variável entre marrom, preto, cinza e azul (fig. 1). O LPPigm associado à AFF apresenta extensão muito variável e é mais comum na face, mas também pode estar presente em outras áreas do corpo, como pescoço, colo e membros superiores.²⁵ Apresenta claro predomínio em áreas fotoexpostas, assemelhando-se clinicamente ao melasma, mas também pode acometer flexuras.⁹ O acometimento das pálpebras superiores é bastante sugestivo desse diagnóstico e ajuda a diferenciá-lo do melasma.²⁶

A dermatoscopia do LPPigm associado à AFF foi descrita em 2016 e inclui padrões variados como pseudorrede, pontos azul-acinzentados dispostos em conformação circular ou de maneira salpicada, estruturas romboidais, pigmentação

assimétrica nas aberturas foliculares e padrão pontuado – este último correspondente ao acometimento dos óstios dos ductos écrinos.²⁷ Os pelos velos podem ou não estar reduzidos no local, demonstrando a dissociação entre o acometimento folicular e a inflamação da interface dermo-epidérmica.

A semelhança do mecanismo de hiperpigmentação do LPPigm associado à AFF com melasma dérmico e hiperpigmentação pós-inflamatória faz com que essas entidades sejam muito semelhantes na clínica, na dermatoscopia e na histologia. Na prática, o diagnóstico dessa entidade só ocorre em pacientes que apresentem o acometimento folicular da AFF.

Histórico. A associação de AFF com LPPigm foi primeiramente descrita por Dlova, na África do Sul, em 2013.⁹ Nessa primeira série de casos, 54,5% dos 44 pacientes com AFF descritos apresentavam máculas hiperpigmentadas nas áreas fotoexpostas, cuja histologia confirmou tratar-se de LPPigm. Vale ressaltar que o aparecimento das lesões cutâneas nesse estudo precedeu a alopecia em todos os pacientes com intervalo em média de 14 meses.⁹ Outro fato interessante é que no grupo de pacientes que apresentava a associação de AFF com LPPigm, a maioria das mulheres era pré-menopausada, contrastando com todos os estudos publicados até então.²⁸ De acordo com a autora do referido estudo, a elevada frequência de penteados com tração nessa população afrodescendente poderia justificar o desencadeamento do processo inflamatório folicular mais precocemente.⁹

Epidemiologia e prevalência. A associação entre AFF e LPPigm é mais frequente em fototipos mais altos²⁹ em virtude da maior quantidade de pigmento nesse grupo. Isso faz com que a prevalência dessa associação varie muito dependendo da etnia predominante no local de publicação do estudo. Enquanto Dlova descreveu a associação de AFF com LPPigm em 54% de seus 44 pacientes na África do Sul,⁹ a prevalência foi de 40% num estudo com 20 pacientes com AFF no Marrocos¹⁰ e de 20,7% num estudo com 58 pacientes na Tailândia.²⁴ Por outro lado, na Argentina³⁰ e na Espanha,¹⁴ onde a maioria dos pacientes apresenta fototipos baixos, duas grandes séries de casos mostraram essa associação em somente 4,5% e 3,1% dos casos, respectivamente. No Brasil, é provável que a frequência de LPPigm associado à AFF varie com o tipo de miscigenação racial das diferentes regiões do país. Em São Paulo, uma série de casos encontrou LPPigm concomitantemente em 14% dos 114 pacientes com AFF estudados.³¹

A frequência de LPPigm associado à AFF parece ser mais frequente em mulheres,¹⁴ e a maioria dos estudos de AFF em homens não menciona esse achado em seus resultados. Um único estudo observou correlação entre maior extensão da alopecia e a presença de máculas lentiginosas faciais (OR=5,87; 95%IC 1,15-29,9; p=0,033), mas não encontrou correlação da extensão com LPPigm.²⁴

Além da clara predisposição dos pacientes com AFF com fototipos mais altos em apresentar LPPigm, existe uma curiosa associação dessas lesões cutâneas com o diagnóstico da doença capilar em idades mais baixas e, conseqüentemente, antes da menopausa.³² Além dos dados publicados por Dlova, nos quais 64% de suas pacientes com AFF e LPPigm eram pré-menopausadas,⁹ 65% dos casos da série do Marrocos também não estavam na menopausa¹⁰ e 37,6% da série da Tailândia também não.²⁴ Em contrapartida, uma revisão

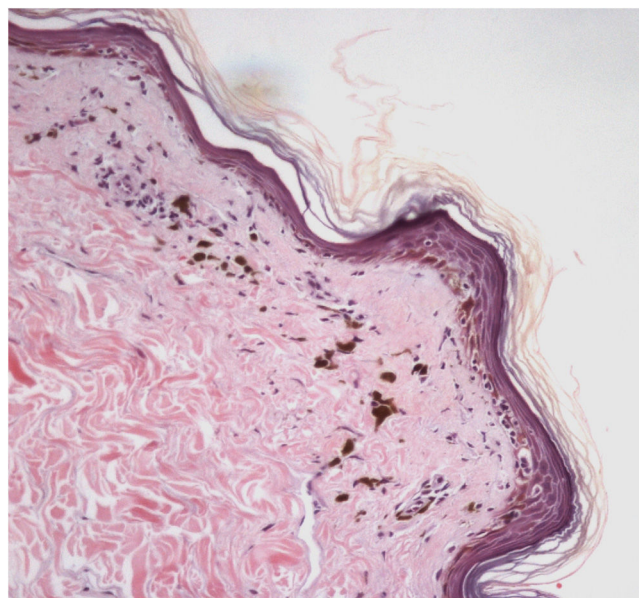


Figura 2 Exame anatomopatológico em Hematoxilina & eosina (aumento de 40×): lesão de líquen plano pigmentoso demonstrando dermatite de interface liquenoide e incontinência pigmentar.

sistemática de 932 pacientes predominantemente brancos demonstrou que 84,1% dos casos de AFF foram diagnosticados após a menopausa.⁸

Um estudo interessante realizado em Miami demonstra que a população caucasiana de origem hispânica apresenta mais frequentemente a associação de LPPigm com AFF do que os caucasianos não hispânicos (22% vs. 6%, p=0,025).²⁵ Nesse mesmo artigo, observa-se maior prevalência de mulheres pré-menopausadas no grupo de descendentes hispânicos (60% vs. 37%; p=0,039) e também maior frequência de LPPigm em mulheres pré-menopausadas (23% vs. 9%; p não significativa).²⁵

Fisiopatogênese e histopatologia. A etiopatogênese do LPPigm não é totalmente conhecida, mas é possível que substâncias químicas fotossensibilizantes estejam envolvidas.³³ De modo semelhante, o LPPigm associado à AFF também pode estar relacionado com produtos de aplicação tópica na pele, corroborando a associação encontrada entre AFF e o uso frequente de cremes, incluindo protetores solares.^{12,13}

No exame histopatológico do LPPigm clássico em fase inicial, observa-se dermatite de interface liquenoide dermoepidérmica com variados graus de derrame pigmentar (fig. 2).³³ A interface com o epitélio folicular também pode estar afetada com infiltrado inflamatório perifolicular e alterações da camada basal do infundíbulo em alguns casos.³³ Em estudo específico de achados histopatológicos do LPPigm associado à AFF, a presença de inflamação em glândulas sebáceas e sudoríparas também foi observada.³¹

Na fase residual da doença, apenas o derrame pigmentar é observado abaixo da epiderme geralmente atrofada. Nessa fase, a histologia do LPPigm é idêntica à de qualquer hiperpigmentação pós-inflamatória e pode ser difícil diferenciá-la de um melasma com componente dérmico.

Temporalidade. Observação muito interessante publicada por Dlova em sua primeira descrição da associação entre LPPigm e AFF é que as lesões hiperocrômicas costumam preceder a alopecia.⁹ Naquele estudo, o intervalo entre o quadro cutâneo e o capilar variou de 6 a 36 meses, com média de 14 meses. Embora os outros estudos sobre LPPigm associado à AFF não costumem citar a relação temporal entre as duas manifestações clínicas, o fato de as séries de casos em populações de fototipos mais altos apresentarem menor idade média ao diagnóstico^{9,10,24} também pode ser considerado indício de que a dermatite de interface dermoepidérmica precede o envolvimento folicular.

Esse fato apresenta implicações muito relevantes para o entendimento da doença. Em primeiro lugar, reforça a hipótese de a AFF ser desencadeada por substâncias de uso tópico na pele.^{12,13} E em segundo lugar, sugere que grande parte das pacientes caucasianas com AFF pode ter um longo período de doença silenciosa que antecede seu diagnóstico, pois não apresentaria intensidade de derrame pigmentar suficiente para gerar lesões clinicamente visíveis com a inflamação da interface dermoepidérmica. Com isso, e somado o fato de que essa é uma doença de evolução lenta,⁶ qualquer estudo que vise investigar os possíveis fatores causais da AFF deveriam abranger as exposições a contactantes tópicos ocorridas muitos anos antes do diagnóstico e não depois dele.

Tratamento. Não existe um consenso internacional sobre o tratamento do LPPigm, mas o entendimento da fisiopatologia da doença pode auxiliar na condução dos pacientes acometidos. Em linhas gerais, o tratamento deve considerar a fase de atividade da dermatite de interface. Na fase aguda, o tratamento deve focar o controle da inflamação, enquanto na fase residual o tratamento visa a remoção do pigmento melânico da derme. Para fase inflamatória, qualquer medicação útil para outras dermatites de interface dermoepidérmicas, como líquen plano cutâneo, lúpus eritematoso e dermatomiosite, pode ser utilizada. Nesse sentido, o uso de metotrexato parece promissor, embora não existam estudos prospectivos que comprovem sua eficácia até o momento.

Hidroxicloroquina, apesar de potencialmente eficaz como anti-inflamatório, pode levar à piora de pigmentação preexistente³⁴ e é prudente evitar seu uso em pacientes com AFF e lesões hiperocrômicas. Como se trata de doença crônica e recidivante,³³ o uso de corticoide sistêmico deve ser excepcional. À semelhança do que é sugerido para LPPigm clássico, o uso de isotretinoína oral poderia ter benefício anti-inflamatório e de clareamento das lesões na dose de 20 mg/dia,³⁵ mas na experiência de uma das autoras esse fármaco não foi eficaz em pacientes com LPPigm associado à AFF.

Para o clareamento dos quadros residuais de LPPigm clássico, há relatos de uso de formulações tópicos contendo hidroquinona, retinoide, tacrolimus e corticoide tópico.³⁶ Considerando que o LPPigm associado à AFF e a própria AFF podem ser causados por agente de uso tópico, sugerimos evitar o uso de formulações tópicos nesses casos. Dentre os procedimentos físicos com capacidade de clareamento cutâneo, um relato de caso submetido à dermoabrasão demonstrou melhora importante da hiperocrômia.³⁷ Mesmo apresentando leve recidiva das lesões após um ano, a paciente se manteve satisfeita. Recentemente, foi publicado

um trabalho demonstrando melhora importante do tamanho e intensidade da pigmentação em 10 de 13 pacientes tratadas com *laser* Q-switched Nd:YAG em baixa fluência (fig. 3).³⁸ Não há dados de seguimento pós-tratamento desses doentes, e é possível o retorno da pigmentação caso a inflamação da interface dermoepidérmica não seja controlada. Com exceção desse último estudo sobre o *laser*, todos os outros tratamentos foram descritos apenas em relatos ou estudos retrospectivos.

Nos casos recidivantes, sugere-se investigar o provável desencadeante do processo e suspendê-lo. O uso de qualquer substância tóxica que gere sintomas ou sinais inflamatórios na pele deve ser desaconselhado nesses pacientes. A suspensão indiscriminada de todos os produtos de uso tópico pode ser sugerida em casos com inflamação ativa e refratária aos tratamentos em uso.

Relevância. A frequente associação de LPPigm com AFF deve nos deixar atentos em todos os casos de lesões tipo melasma em mulheres adultas para possível quadro indicativo de AFF inicial. De acordo com um estudo publicado em 2018, as lesões de LPPigm conferem às mulheres espanholas 5,14 vezes mais risco de ter a doença.¹⁴ Sempre que houver suspeita de LPPigm, a dermatoscopia cuidadosa de toda linha de implantação deve ser realizada e uma peça da área com ausência de velos deve ser coletada para biópsia. Embora a interface dermoepidérmica possa ser acometida antes do folículo, o diagnóstico de AFF só pode ser feito quando a alopecia já estiver presente.

O acometimento da interface dermoepidérmica amplia nosso entendimento da doença. AFF passa de condição puramente folicular, semelhante ao LPP, para doença com acometimento da interface dermoepidérmica, aproximando-a do líquen plano cutâneo, do lúpus eritematoso e da dermatomiosite. Tratamentos eficazes para essas outras dermatites de interface dermoepidérmicas, como metotrexato, passam a ser potencialmente úteis nesses pacientes. Além disso, o fato de essas lesões antecederem a perda capilar gera implicações importantes na etiologia da doença, pois entendemos que a doença pode começar pela epiderme e o acometimento folicular pode demorar anos para acontecer e/ou se manifestar. Por um lado, isso reforça o possível envolvimento de agentes tópicos no desencadeamento do processo da AFF.^{12,13} Por outro, o contato com o provável desencadeante do processo deve ter ocorrido muito tempo antes do estabelecimento da alopecia e de seu diagnóstico e, conseqüentemente, o uso mais frequente de cremes encontrado nos pacientes de AFF nos estudos tipo caso-controle pode ser consequência das alterações cutâneas faciais da doença que ocorreram anos antes, e não sua causa.³⁹

Máculas acrômicas ou lesões vitiligo-símile

Descrição clínica

Máculas acrômicas de limites bem definidos. Pode apresentar-se como lesão única de extensão variável ou múltiplas pequenas áreas acrômicas em meio à pele normal ou hiperocrômica. A borda anterior do couro cabeludo é a área mais frequentemente acometida (fig. 4), mas é provável que todas as áreas acometidas pelo LPP também possam apresentar lesões vitiligoides, uma vez que advêm do mesmo evento histopatológico.



Figura 3 (A) Líquen plano pigmentoso em colo de paciente com alopecia fibrosante frontal antes do tratamento com *laser Nd:YAG Q-Switched*. (B) Paciente após o tratamento com laser. Acervo pessoal: Dra. Susana Wu.



Figura 4 Máculas acrómicas na região da linha de implantação capilar em paciente com diagnóstico de alopecia fibrosante frontal.

Histórico

Em 2014 foi publicado um artigo demonstrando que dermatite de interface dermoepidérmica pode ser responsável por lesões acrómicas vitiligoides em pacientes com AFF, de maneira análoga ao que é observado no lúpus eritematoso subagudo vitiligoide ou na variante melasma-símile do líquen plano actínico. Nesse relato de caso, a localização das lesões na borda anterior do couro cabeludo e no pescoço, além do exame histopatológico com alteração da interface dermoepidérmica, indicaram que o mesmo processo responsável pelas lesões hiperacrômicas publicadas como LPPigm asso-

ciado à AFF no ano anterior podem, mais raramente, gerar lesões clinicamente acrómicas, ao invés de hiperacrômicas.⁴⁰

Existem alguns relatos de vitiligo em pacientes com AFF. Nesses casos, a histologia é fundamental para excluir a possibilidade de lesões vitiligoides decorrentes de dermatite de interface dermoepidérmica. Mesmo nesses casos em que se sugerem dois diagnósticos diferentes associados, levanta-se a hipótese de uma via fisiopatológica comum entre as duas doenças envolvendo citotoxicidade de linfócitos T CD8+ nos melanócitos e queratinócitos.^{41,42}

Epidemiologia e prevalência

A frequência de lesões vitiligoides associadas à AFF é provavelmente rara. Mesmo que erroneamente diagnosticadas como vitiligo, a associação das duas doenças foi encontrada em apenas 1,1% dos casos de uma revisão com 932 pacientes,⁸ 2,4% em um grande estudo caso-controle espanhol¹⁴ e 2,5% na maior série franco-alemã publicada até o presente.⁴³ Em todos relatos, a prevalência de vitiligo em pacientes com AFF ficou muito próxima do encontrado na população em geral, que é de 0,5%-2,0%.⁴⁴

As lesões acrómicas associadas à AFF podem ocorrer em pacientes de qualquer fototipo, e são mais evidentes quanto mais pigmentada for a pele.

Fisiopatogênese e histopatologia

O principal achado histopatológico das lesões vitiligoides associadas à AFF é a presença de alterações da interface dermoepidérmica, incluindo algum grau de derrame pigmentar.⁴⁰ Diferentemente do LPPigm, entretanto, a quantidade de derrame pigmentar, em geral, é pequena. É provável que a fisiopatogênese desse quadro seja semelhante à do LPPigm, com participação de substâncias tóxicas fotossensibilizantes.

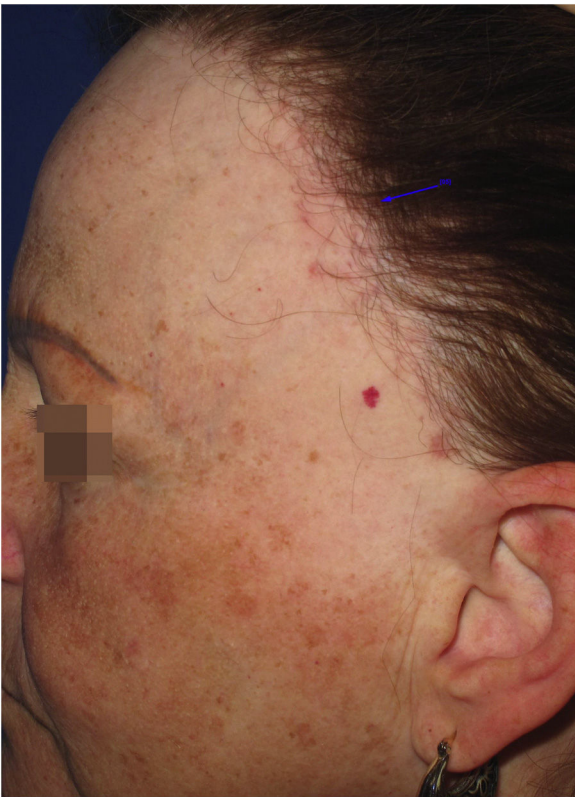


Figura 5 Mácula hipocrômica mal delimitada na região da linha de implantação capilar em paciente com alopecia fibrosa frontal.

Temporalidade

No relato de caso que descreveu as lesões vitiligoides associadas à AFF, as lesões apareceram anos após o diagnóstico da alopecia.⁴⁰ O fato de as lesões acrômicas surgirem antes do diagnóstico de AFF em alguns relatos não pode ser considerado suficiente para excluir a possibilidade de lesões vitiligoides associadas à AFF. À semelhança do que ocorre com LPPigm, a dermatite de interface epidérmica pode preceder em anos o envolvimento folicular da AFF.⁹

Tratamento

Não existem relatos de tratamento das lesões vitiligoides associadas à AFF. Considerando sua provável etiologia inflamatória, os mesmos tratamentos propostos para vitiligo podem ser tentados.⁴⁵ Pela possibilidade do papel de substâncias tóxicas e da fotossensibilidade na etiopatogênese das lesões, o uso de substâncias tóxicas e fotossensibilizantes deve ser preferencialmente evitado.

Relevância

As lesões vitiligoides, de modo semelhante ao LPPigm, ampliam o entendimento da AFF como doença de interface dermoepidérmica e não apenas folicular.

Hipocromia da linha de implantação

Descrição clínica

Corresponde a área hipocrômica mal delimitada na região da linha de implantação capilar afetada pela AFF (fig. 5). A

região é mais visível quando a pele da face apresenta elevado grau de pigmentação e fotodano. Em pacientes de pele clara e com pouco fotodano, o uso da lâmpada de wood pode ajudar a evidenciar a hipocromia.⁴⁶ Em geral, está associada à atrofia cutânea observada clinicamente como pele lisa¹⁰ e pela visualização de vasos sanguíneos de maior calibre.⁴⁷

Histórico

Em sua primeira descrição da doença, em 1994, Kossard descreveu a hipocromia da linha de implantação contrastando com a pele da frente como característica clínica da nova entidade.⁴ Na ocasião, a diferença de cor entre a borda afetada do couro cabeludo e a pele fotodanificada da face foi justificada como resultado da fotoproteção que os cabelos normalmente presentes teriam dado à região. Anos depois, um estudo mostrou que essa hipocromia não é resultado da falta de exposição solar, mas da redução do número de melanócitos no local.⁴⁶

Epidemiologia e prevalência

Não existem estudos sobre a frequência desse achado nos pacientes com AFF, mas na prática não é um achado incomum. Em um estudo sobre hipopigmentação na região das sobrancelhas, 84% das 20 pacientes descritas também apresentavam hipopigmentação na linha de implantação capilar, corroborando a impressão clínica de que é alteração frequente. Todas as pacientes desse estudo tinham fototipo alto, mas é provável que esse fato seja apenas um facilitador da visualização mudar para: da hipocromia.⁴⁸

Fisiopatogênese e histopatologia

Estudo com biopsias de couro cabeludo publicado em 2017 demonstrou redução do número de melanócitos em cinco casos de AFF comparado com quatro casos de LPP e 10 pacientes controle.⁴⁶ Além do pequeno tamanho da amostra, uma provável variação normal desse parâmetro nas diferentes regiões do couro cabeludo deve ser considerada.

Esse mesmo estudo também sugere menor espessura epidérmica nessa pequena série de pacientes de AFF,⁴⁶ mas estudo posterior com microscopia confocal e comparação da mesma região do couro cabeludo apresentou resultado discordante.⁴⁹ Considerando que os melanócitos estão localizados na camada basal da epiderme, sua redução também pode ser um indício do acometimento da interface dermo-epidérmica. Recentemente um trabalho brasileiro identificou redução na contagem de melanócitos na região superior do folículo piloso em paciente com AFF, porém sem um grupo controle.⁵⁰

Temporalidade

Não há dados sobre a relação temporal entre a hipocromia da linha de implantação e a alopecia.

Tratamento

Nenhum tratamento foi sugerido até o momento.

Relevância

A hipocromia da borda afetada do couro cabeludo é provavelmente parte das manifestações da dermatite de interface dermoepidérmica associada à AFF. Seu reconhecimento pode ser útil para diferenciar de outras alopecias da borda ante-



Figura 6 Eritema e telangiectasias na região malar, zigomática e peri-palpebral em paciente com alopecia fibrosante frontal.

rior do couro cabeludo como fronte alta ou alopecia areata ofiásica.

Máculas eritematosas ou lesões rosácea-símile

Descrição clínica

Eritema difuso ou reticulado mal delimitado, clinicamente semelhantes à rosácea eritemato-telangiectásica (fig. 6). Localizado em geral na região centro-facial, eventualmente pode ocorrer na região das sobrancelhas ou acometer toda a face. É característica a exacerbação da lesão com desencadeantes como calor e consumo de bebidas alcoólicas, de maneira análoga ao observado na rosácea. Maior sensibilidade cutânea a diversos contactantes está frequentemente associada. Não há critérios claros que definam se essas alterações são apenas rosácea-símile ou se na verdade o paciente tem a rosácea como doença cutânea associada à AFF. A dermatite de interface no exame anatomopatológico pode ser considerado critério presente nas alterações rosácea-símile da AFF, mas não na rosácea.

Histórico

A descrição de lesões eritematosas associadas à AFF foi publicada 2015 em um estudo espanhol sobre lesões faciais associadas à AFF. Nesse artigo foram descritas sete pacientes com diagnóstico prévio de rosácea decorrente do quadro de eritema facial associado à sensação de queimação no

local, mas cujas biopsias demonstraram haver dermatite de interface dermoepidérmica.²³

Epidemiologia e prevalência

Não existem dados sobre a prevalência de alterações rosácea-símile nos pacientes com AFF. Em estudo espanhol com 103 pacientes, a rosácea foi considerada a comorbidade dermatológica mais frequentemente associada à AFF.⁵¹ Enquanto a população geral espanhola apresenta frequência de 10% de rosácea, o grupo de pacientes com AFF apresentou esse diagnóstico em 34% dos casos. Vale ressaltar que a maioria desses casos era classificada como rosácea eritemato-telangiectásica,⁵¹ uma forma clinicamente indistinguível das lesões eritematosas associadas à AFF. Questiona-se se alguns desses casos descritos como rosácea poderiam ser, na verdade, lesões eritematosas associadas à AFF, uma vez que a realização de biópsia em lesões eritematosas da face é rara.

Todos os casos de AFF com lesões eritematosas descritos em 2015 eram caucasianos.²³ O fototipo do paciente pode facilitar ou dificultar a visualização dessas alterações de cor. O eritema é mais fácil de visualizar em pacientes de fototipo baixo.

Fisiopatogênese e histopatologia

O mecanismo fisiopatológico das alterações rosaceiformes parece ser semelhante ao das outras manifestações clínicas resultantes da dermatite de interface dermoepidérmica associada à AFF. Da mesma maneira, os achados histopatológicos das lesões eritematosas também incluem: atrofia epidérmica, infiltrado liquenoide interfolicular, apoptose de queratinócitos e incontinência pigmentar na derme.²³ A presença de dermatite de interface pode ajudar a diferenciá-la da doença rosácea eritemato-telangiectásica, em que há predomínio de infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e dilatação de vasos superficiais no exame histopatológico.⁵² Existe a hipótese de que as lesões eritematosas possam ser a manifestação clínica final da dermatite de interface dermoepidérmica em pacientes com fototipo baixo ou uma fase inicial dessa dermatite que culminará com lesões hipercrômicas tipo LPPigm em pacientes com maior grau de pigmentação epidérmica.²³

Temporalidade

Não há dados publicados sobre a relação temporal entre o surgimento das alterações rosácea-símile e o início da alopecia. Na experiência dos autores, essa manifestação costuma preceder a alopecia em muitos anos, e geralmente é diagnosticada e tratada como rosácea por muito tempo.

Tratamento

Não há descrição de tratamento de alterações rosácea-símile associadas à AFF. Caso haja comprovação histológica da dermatite de interface dermoepidérmica, a mesma lógica de tratamento do LPPigm deve ser seguida. Como na maioria dos casos não se realiza biópsia na face, a presença de manifestações rosaceiformes é inicialmente abordada da mesma maneira que na rosácea clássica.⁵³ Doxíciclina e isotretinoína oral são opções interessantes nesses, casos pois podem também ser úteis para o controle da inflamação folicular e das pápulas faciais, quando associadas. Sempre que



Figura 7 Atrofia cutânea e depressão das veias da fronte em paciente com alopecia fibrosante frontal.

possível, deve-se evitar potenciais desencadeantes de crise e todos os potenciais irritantes cutâneos. Luz intensa pulsada e *laser* Nd:YAG podem ser usados para melhora estética de eritema e telangiectasias.

Relevância

Deve-se sempre lembrar que quadros de rosácea em mulheres adultas podem ser a manifestação inicial de AFF ainda subclínica. De acordo com um estudo publicado em 2018, as lesões rosácea-símile conferem às mulheres espanholas quase duas vezes mais risco de ter a doença.¹⁴ É importante pensar em AFF em toda mulher com queixa de lesões rosaceiformes e realizar a dermatoscopia da linha de implantação à procura de áreas sem velos. É necessária comprovação por biópsia de alopecia inflamatória cicatricial na borda do couro cabeludo para fazer o diagnóstico de AFF.

Atrofia cutânea

O afinamento da pele é a alteração cutânea associada à AFF menos estudada. A atrofia cutânea se manifesta clinicamente de duas maneiras: 2.1) depressão das veias frontais; e 2.2) pápulas da face.

Depressão das veias frontais

Descrição clínica

Afundamento da pele observado sobre o trajeto das veias frontais. A pele da fronte é mais fina e pregueável que o habitual, assemelhando-se à pele envelhecida.

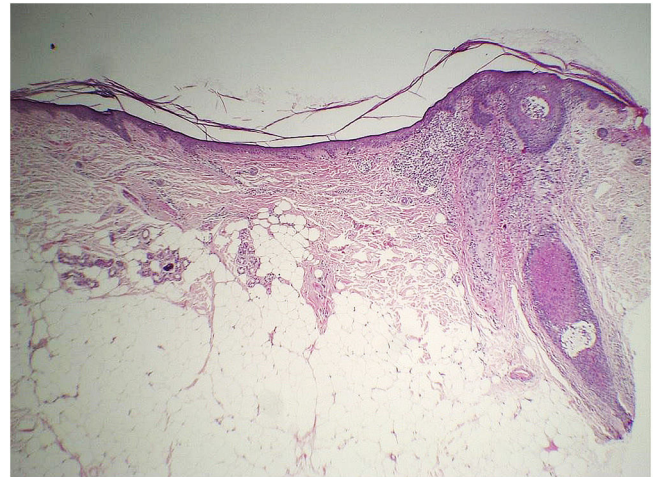


Figura 8 Exame anatomopatológico de pele demonstrando atrofia dérmica importante.

Histórico

Embora clinicamente visível nas imagens publicadas desde os primeiros relatos da doença,^{4,54} a atrofia cutânea só foi postulada como manifestação clínica da AFF em 2015, em artigo que ressaltou a depressão das veias da fronte como sinal clínico da doença (fig. 7).⁴⁷ É compreensível que a idade avançada das pacientes e o frequente uso de corticoides tópicos na região tenham retardado a identificação dessa característica clínica, por isso os autores que descreveram esse sinal ressaltaram que 4 das 11 pacientes relatadas não haviam usado corticoides tópicos, e as demais notaram a depressão antes do uso dessa medicação.

Epidemiologia e prevalência

Poucas séries de casos de AFF citam a depressão das veias frontais em seus resultados. O sinal foi inicialmente descrito em pacientes caucasianas,⁴⁷ mas uma série de casos de 56 pacientes tailandeses também encontrou esse achado em 7,1% dos pacientes.³² Não há dados sobre a possível correlação entre o sinal da depressão das veias frontais e a idade das pacientes, embora pareça óbvio que esse sinal deve ser mais frequente em pacientes mais velhas. Um único estudo em homens com AFF refere o achado em 12,8% dos 39 pacientes espanhóis examinados.⁵⁵ Em 2017, um estudo espanhol sobre os diferentes tipos de acometimento da linha de implantação frontal constatou que a depressão das veias frontais foi observada mais frequentemente no tipo 1 (11%) do que no tipo 2 (7,3%), e não foi observada no tipo 3.²¹

Fisiopatogênese e histopatologia

Não se conhece o mecanismo que gera a atrofia da pele nos pacientes com AFF. Tampouco se sabe exatamente qual das camadas da pele está afinada.

O exame histopatológico realizado em duas pacientes da descrição inicial desse sinal refere ter encontrado importante atrofia da derme (fig. 8), mas nenhum parâmetro objetivo dessa alteração foi fornecido para comprovar tal afirmação.⁴⁷ Considerando que não se conhece o intervalo de normalidade da espessura dérmica da fronte para a população geral, apenas um estudo comparativo com grupo controle pareado para as principais variáveis que

podem influenciar a espessura dérmica (região da fronte, idade, fototipo e fotodano) seria capaz de comprovar se há diminuição da espessura da derme e/ou de outra camada da pele relacionada à doença.

Uma vez que a coleta de material para exame histopatológico seria desaconselhável como metodologia para estudo dessa região da face, o ideal seriam métodos não invasivos de imagem para avaliação de espessura das diferentes camadas da pele. Nesse sentido, até o momento temos um estudo com microscopia confocal que demonstrou não haver afinamento epidérmico relacionado à AFF; no entanto, em virtude da pequena profundidade das imagens do aparelho utilizado, não foi possível avaliar espessura dérmica ou hipodérmica.⁴⁹ Existe ainda um estudo com tomografia de coerência óptica em pacientes com AFF, porém sem avaliação da espessura cutânea.⁵⁶

Futuros estudos controlados com aparelhos de imagem capazes de mensurar distâncias com precisão até a hipoderme são necessários para comprovar se há atrofia dérmica e/ou hipodérmica relacionada à doença.

Temporalidade

De acordo com o artigo de sua descrição inicial, o sinal da depressão das veias frontais ocorre pouco tempo após o início da alopecia.⁴⁷

Tratamento

Nenhum tratamento é sugerido para tratar a atrofia cutânea, mas entende-se que a utilização de corticoides tópicos ou injetáveis possa agravar o quadro, devendo-se utilizar esses medicamentos com cautela nos pacientes com AFF.⁴⁷ Não se sabe se a reversão dessa atrofia teria algum impacto na evolução da alopecia.

Relevância

A depressão das veias frontais foi o primeiro sinal sugestivo de atrofia causada pela doença. Entender que a AFF é uma doença atrofiante por natureza implica extremo cuidado com o uso de corticoides tópicos ou injetáveis nesses pacientes.

Pápulas da face

Descrição clínica

Pequenas pápulas monomórficas foliculares, não inflamatórias, de superfície lisa e bordas mal definidas. Eventualmente, podem apresentar delicadas espículas foliculares, semelhantes a ceratose pilar.⁵⁷ Podem acometer praticamente qualquer parte da face, mais comumente nas regiões temporais. A textura irregular ocasionada pelas pápulas eventualmente lembra pele com múltiplas cicatrizes de acne.

Histórico

As pápulas associadas a espículas foliculares foram inicialmente descritas em 2007, comparada ao quadro da síndrome de Piccardi-Lassueur-Graham-Little.⁵⁷ Posteriormente, em 2011, foram descritas pápulas de superfície lisa, que são as mais frequentemente encontradas.⁵⁸

Epidemiologia e prevalência

A prevalência das pápulas da face varia muito entre as inúmeras séries de casos da doença publicadas até o momento. Na grande série espanhola de 355 pacientes publicada em 2014, 14% dos casos apresentavam pápulas da face, e foi mais frequente em homens (33%) que em mulheres (10%-14%). Um estudo espanhol mais recente, com 75 pacientes, mostrou que a prevalência das pápulas também variou com a idade, e foi mais frequente em pacientes com menos de 55 anos (85,7%) comparado com pacientes com mais de 55 anos (22,6%; $p=0,002$).⁵⁹ Em estudo de prevalência de lesões faciais da AFF entre as diferentes etnias, a frequência de pápulas foi muito maior no grupo de mulheres hispânicas (41%) comparado com as mulheres caucasianas (14%; $p=0,003$).²⁵ A correlação entre tipo clínico e presença de pápulas foi descrita em dois estudos espanhóis, porém apresentou resultados conflitantes.^{21,59}

Fisiopatogênese e histopatologia

Inicialmente foram descritas como manifestação decorrente da inflamação dos folículos velos da face,^{57,58} mas desde 2017, com a descrição de biopsias de pápulas sem inflamação perifolicular e com a demonstração da eficácia da isotretinoína para o tratamento das pápulas, entendemos que as pápulas da face são manifestação indireta da atrofia cutânea associada à doença.⁶⁰⁻⁶² Cada pápula corresponde a uma glândula sebácea cujo tamanho ultrapassa a espessura da derme afinada pela doença. Como nem sempre o exame histopatológico evidencia aumento de tamanho da glândula após seu processamento, alguns autores sugerem haver dilatação “*in vivo*” dessa estrutura, causada pela destruição da rede elástica da região. Diferentes graus de inflamação ao redor da glândula sebácea podem estar presente, mas não devem ser considerados como diagnósticos dessas lesões, uma vez que também são encontrados em pele da face normal.

Esse novo entendimento da fisiopatogênese das lesões explica a maior prevalência de pápulas no gênero masculino⁶ e em indivíduos mais jovens.⁵⁹ Uma vez que esses grupos têm maior volume de glândula sebácea que o gênero feminino e indivíduos com idade mais avançada, respectivamente. Da mesma maneira, entende-se que o tratamento dessas lesões não é feito com anti-inflamatórios, mas sim com retinóides, que irão reduzir o volume das glândulas sebáceas.^{60,62}

Temporalidade

Não há dados sobre a relação temporal entre o surgimento das pápulas e o início da alopecia.

Tratamento

A isotretinoína oral é o tratamento de escolha para controlar as pápulas da face. A dose descrita na literatura varia de 10 mg/dia em dias alternados⁶⁰ até 20 mg por dia no primeiro mês seguido de 40 mg/dia (0,5 mg/kg/d) nos meses seguintes (fig. 9).⁶¹ O tempo para melhora das lesões é de duas semanas com o esquema de maior dose diária,⁶³ enquanto são necessários dois meses para atingir melhora com o uso de 10 mg/dia em dias alternados.⁶⁰ Em virtude da maior tolerabilidade e necessidade de uso crônico, doses menores têm sido mais utilizadas na prática diária.

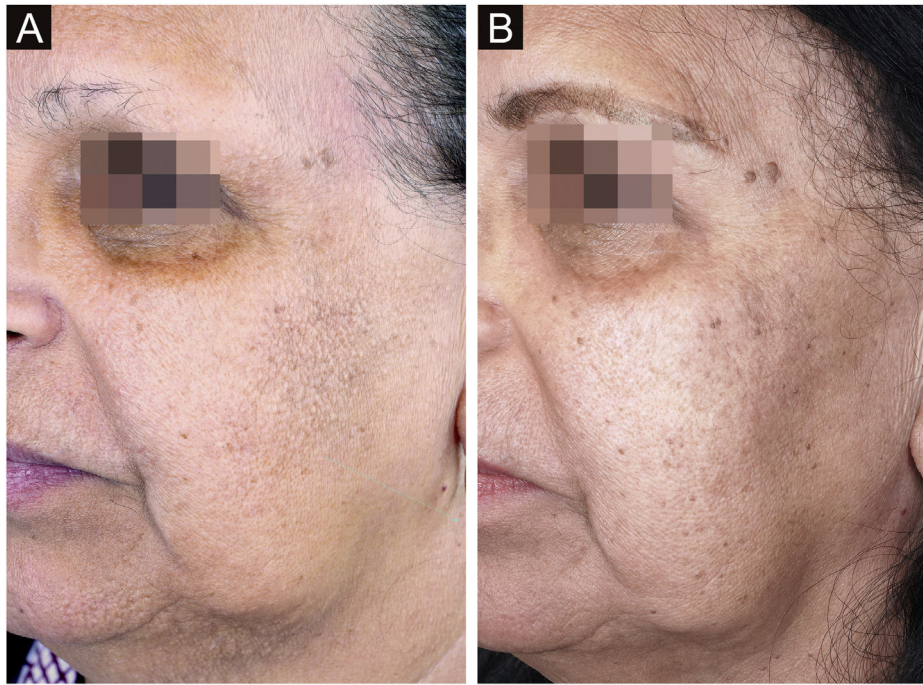


Figura 9 Pápulas da face em paciente com alopecia fibrosante frontal antes do tratamento com isotretinoína oral (à esquerda) e após tratamento (à direita).

Alguns autores preferem o uso de retinoides tópicos para o tratamento das pápulas, por receio dos riscos da medicação sistêmica, mas não existem dados na literatura que comprovem a eficácia dessa via no tratamento das pápulas da face. Além disso, esses pacientes costumam ter a pele extremamente sensível, e o uso de qualquer tipo de substância tópica pode ser desinteressante se considerarmos a já comprovada associação da doença com o uso de cremes na face.^{12,13}

Relevância

As pápulas da face são associadas com maior extensão da doença⁶ e maior necessidade de utilização de medicamentos sistêmicos.⁵⁹

Considerações finais

A AFF é um tipo de alopecia cicatricial com importante impacto psicológico nos pacientes⁶⁴ em virtude do envolvimento de áreas pilosas de difícil camuflagem. Sua evolução, em geral lenta⁶ e assintomática,⁶⁵ faz com que os pacientes demorem a perceberem a área alopécica, retardando seu diagnóstico em muitos anos. Os medicamentos disponíveis para tratar a doença são eficazes para impedir a progressão da falha na maioria dos pacientes, mas não conseguem reverter o que já foi acometido no momento do diagnóstico.^{6,66,67} O transplante capilar, quando realizado, apresenta bons resultados a curto prazo, mas na maioria dos casos ocorre perda progressiva dos enxertos com o passar dos anos.⁶⁸ Por tudo isso, o diagnóstico precoce da doença é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AFF.

Considerando que o acometimento extrafolicular da AFF pode preceder a perda capilar da doença, o reconhecimento

dessas manifestações clínicas pode facilitar e antecipar o diagnóstico da doença em muitos casos. Entretanto, até o momento não existem critérios clínicos ou histológicos que permitam o diagnóstico da AFF por meio das alterações cutâneas não foliculares da doença, e é muito importante a comprovação de uma alopecia cicatricial primária por meio de biopsia de pele nos casos muito precoces. Assim, a presença dessas manifestações deve gerar vigilância mais atenta para o couro cabeludo, com avaliação cuidadosa da densidade dos pelos velos na borda anterior do couro cabeludo, realização de biopsia de pele nos casos com diminuição dos pelos velos e acompanhamento fotográfico naqueles onde a densidade ainda não apresenta alterações.

O entendimento fisiopatogênico da doença também se modifica com o conceito de que a AFF pode se iniciar pelo acometimento extrafolicular da pele. Ao mesmo tempo que reforça o possível envolvimento de substâncias contidas em cremes faciais, questiona a relação de causalidade desses produtos, sugerida pelos estudos tipo caso-controle.

Dada a relevância desse assunto, consideramos fundamental a realização de mais estudos com metodologias adequadas para a caracterização do envolvimento cutâneo da AFF, investigando, quando possível, a relação temporal com o acometimento folicular da doença. Além disso, são necessários estudos prospectivos controlados para avaliar a eficácia dos tratamentos atualmente propostos para as manifestações extrafoliculares da doença e seu significado prognósticos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Aline Donatti: Elaborou desenho do estudo e levantamento dos dados; Redação e revisão do artigo; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Isabelle I Hue Wu: Elaborou desenho do estudo e levantamento dos dados; Redação e revisão do artigo; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006;45:375-80.
- Galvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*. 2018;45:313-7.
- Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:103-10.
- Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130:770-4.
- Mirmirani P, Tosti A, Goldberg L, Whiting D, Sotoodian B. Frontal fibrosing alopecia: an emerging epidemic. *Skin Appendage Disord*. 2019;5:90-3.
- Vañó-Galván S, Mlina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:670-8.
- Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Saceda-Corralo D, Vaño Galván S. Reply to "frontal fibrosing alopecia: three pediatric cases". *Arch Pediatr*. 2016;23:1305-6.
- Valesky EM, Maier MD, Kippenberger S, Kaufmann R, Meissner M. Frontal fibrosing alopecia - review of recent case reports and case series in PubMed. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:992-9.
- Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol*. 2013;168:439-42.
- Elloudi S, Gallouj S, Meziane M, Mernissi FZ, Rimani M. Frontal fibrosing alopecia: a prospective study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144:409-14.
- Senna MM, Peterson E, Jozic I, Chéret J, Paus R. Frontiers in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia research: pathobiology progress and translational horizons. *JID Innov*. 2022;2:100113.
- Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG, et al. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2016;175:762-7.
- Debroy-Kidambi A, Dobson K, Holmes S, Carauna D, Del Marmol V, Vujovic A, et al. Frontal fibrosing alopecia in men - an association with facial moisturisers and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2017;177:260-1.
- Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Castellanos-González M, Fernández- Pugnare MA, Grimalt R, et al. Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:404-10.
- Cranwell WC, Sinclair R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2019;180:943-4.
- Rudnicka L, Rokni GR, Lotti T, Wollina U, Fölster-Holst R, Katsambas A, et al. Allergic contact dermatitis in patients with frontal fibrosing alopecia: an international multi-center study. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13560.
- Rocha VB, Donati A, Contin LA, Kakizaki P, Machado CJ, Brito FF, et al. Photopatch and patch testing in 63 patients with frontal fibrosing alopecia: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;179:1402-3.
- Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Sánchez-Herreros C, Vergara-Sánchez A, Martínez-Mariscal J, De Eusebio-Muriso E. Sensitization to benzyl salicylate and other allergens in patients with frontal fibrosing alopecia. *Contact Dermatit*. 2021;84:423-30.
- Tosti A, Piraccini BM, Lorzio M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:55-60.
- Lacarrubba F, Micall G, Tosti A. Absence of vellus hair in the hairline: a videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013;169:473-4.
- Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1739-45.
- Saceda-Corralo D, Fernández-Crehuet P, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, Vaño-Galván S. Clinical description of frontal fibrosing alopecia with concomitant lichen planopilaris. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:105-7.
- López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Ormaechea N, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:78.e1-6.
- Panchaprateep R, Raxrungtham P, Chancheewa B, Asawanonda P. Clinical characteristics, trichoscopy, histopathology and treatment outcomes of frontal fibrosing alopecia in an Asian population: a retro-prospective cohort study. *J Dermatol*. 2020;47:1301-11.
- Mervis JS, Borda LJ, Miteva M. Facial and extrafacial lesions in an ethnically diverse series of 91 patients with frontal fibrosing alopecia followed at a single center. *Dermatology*. 2019;235:112-9.
- Gavazzoni Dias MFR, Rezende HD, Cury AL, Trüeb RM, Vilar E. Hyperpigmented upper eyelid: a clue to the diagnosis of facial lichen planus pigmentosus in a patient with frontal fibrosing alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:335-8.
- Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, Campos-do-Campo G, Valente NS, Romiti R, et al. Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016;175:1387-90.
- Macdonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:955-61.
- Berliner JG, McCalmont TH, Price VH, Berger TG. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:e26-7.
- Cappetta ME, Álvarez G, Npguera M, D'Atri G, Stengel F. Frontal fibrosing alopecia associated with lichen planus pigmentosus: not only in dark phototypes. *Skin Appendage Disord*. 2020;6:235-9.
- Romiti R, Gavioli CFB, Anzai A, Munck A, Fechine COC, Valente NYS. Clinical and histopathological findings of frontal fibrosing alopecia-associated lichen planus pigmentosus. *Skin Appendage Disord*. 2017;3:59-63.
- Suchonwanit P, Pakornphadungsit K, Leerunyakul K, Khunkhet S, Sriphojanart T, Rojhirunsakool. Frontal fibrosing alope-

- cia in Asians: a retrospective clinical study. *Int J Dermatol*. 2020;59:184–90.
33. Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:481–5.
 34. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, Marzouk S, Masmoudi A, Turki H, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus*. 2017;26:1304–8.
 35. Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2016;55:1048–54.
 36. Wu A, Vaidya S. Literature review of treatment outcomes for lichen planus pigmentosus, erythema dyschromicum persans, and ashy dermatosis. *J Cutan Med Surg*. 2018;22:643–5.
 37. Contin LA, Costa DM, Bet DL, Moura LB, Michalany AO, Di Chiacchio N. Lichen planus pigmentosus: Surgical treatment with dermabrasion. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2014;6:384–6.
 38. Garcia MSC, de Moraes FBM, Pirmez R, Filippo AA, Salas-Callo CI. Efficacy and safety of toning technique 1064nm Q-switched Nd:YAG laser in lichen planus pigmentosus associated with frontal fibrosing alopecia: an open-label prospective study. *J EADV Clinical Practice*. 2023;1–3.
 39. Donati A. Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol*. 2016;157:675–6.
 40. Coelho T, Romiti R, Valente NS, Donati A. Vitiligo-like patches due to epidermal interface changes in frontal fibrosing alopecia: further evidence of non-follicular involvement. *Journal of Pigmentary Disorders*. 2015;2:153.
 41. Miteva M, Aber C, Torres F, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol*. 2011;165:445–7.
 42. Trujillo-Gaviria L, Gómez-Osorio D, Ruiz-Restrepo JD, Valencia-Ocampo OJ. Coexistence of vitiligo and frontal fibrosing alopecia: a case report and analysis of its physiopathology. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:991–4.
 43. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1976–83.
 44. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1–13.
 45. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol*. 2015;56:85–92.
 46. Lin J, Valdebran M, Bergfeld W, Conic RZ, Piliang M, Mesinkovska NA. Hypopigmentation in frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1184–6.
 47. Vaño-Galván S, Rodrigues-Barata AR, Urech M, Jiménez-Gómez N, Saceda-Corralo D, Paoli J, et al. Depression of the frontal veins: a new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:1087–8.
 48. Salas-Callo CI, Cajas-García MS, Pirmez R. Hypopigmentation of the eyebrows in frontal fibrosing alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2021;7:243–5.
 49. Jorge ARCD. Caracterização clínica e laboratorial do acometimento dos folículos velos e da epiderme da face, pescoço e região anterosuperior do tórax na alopecia frontal fibrosante. 2018. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.
 50. Salas-Callo CI, Quintella DC, Saceda-Corralo D, Pirmez R. Follicular melanocytes in frontal fibrosing alopecia: an immunohistochemical study with trichoscopic correlation. *Am J Dermatopathol*. 2022;44:254–6.
 51. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: a potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:596–7.e1.
 52. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:749–58, quiz 759–60.
 53. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176:465–71.
 54. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:59–66.
 55. Lobato-Berezo A, Iglesias-Sancho M, Rodríguez-Lomba E, Mir-Bonafé JF, Velasco-Tamariz V, Porriño-Bustamente ML, et al. Frontal fibrosing alopecia in men: a multicenter study of 39 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:481–4.
 56. Vazquez-Herrera NE, Eber AE, Martinez-Velasco MA, Perper M, Cervantes J, Verne SH, et al. Optical coherence tomography for the investigation of frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:318–22.
 57. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S15–8.
 58. 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.
 59. Maldonado Cid P, Leis Dosil VM, Garrido Guriérrez C, Salina Moreno S, Thuissard Vasallo IJ, Andreu Vázquez C, et al. Frontal Fibrosing alopecia: a retrospective study of 75 patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:487–95.
 60. Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E, Correia O. Yellow facial papules associated with frontal fibrosing alopecia: a distinct histologic pattern and response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:764–6.
 61. Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC, Cuzzi T. Successful treatment of facial papules in frontal fibrosing alopecia with oral isotretinoin. *Skin Appendage Disorders*. 2017;3:111–3.
 62. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC, Cuzzi T. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:145–9.
 63. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC, Cuzzi T. Histopathology of facial papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic response to oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:e45.
 64. Chiang YZ, Bundy C, Griffiths CEM, Paus R, Harries MJ. The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life in patients with primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol*. 2015;172:130–7.
 65. Strazzulla 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.
 66. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:387–92.
 67. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163:1296–300.
 68. Vaño-Galván S, Villodres E, Pigem R, Navarro-Belmonte MR, Asín-Llorca M, Meyer-González T, et al. Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:865–6.