

Pápulas faciales en cinco mujeres con alopecia frontal fibrosante tratadas con isotretinoína oral

Facial Papules on Five Women with Frontal Fibrosing Alopecia Treated with Oral Isotretinoin

Camilo Andrés Morales Cardona,¹ Lorena Sánchez¹ y Diana Marcela Méndez Velasco¹

¹ Dermatólogos

ESE Hospital Universitario, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colombia

Fecha de aceptación: marzo de 2021

RESUMEN

Las pápulas faciales son una manifestación cutánea de alopecia frontal fibrosante que afecta con mayor frecuencia a mujeres premenopáusicas con fototipos altos. Aunque se desconoce su etiología, se ha sugerido que existe una alteración estructural de la glándula sebácea, lo cual justifica el tratamiento con isotretinoína oral.

Se comunican los casos de cinco mujeres colombianas mestizas, premenopáusicas, con alopecia frontal fibrosante, alopecia de las cejas, liquen plano pigmentoso y pápulas faciales, en quienes el tratamiento con isotretinoína oral permitió la rápida involución de las pápulas, con persistencia de los demás hallazgos cutáneos. Dos de las pacientes tenían antecedentes de dislipidemia y dermatitis de contacto alérgico. En las biopsias de todas las pacientes se observaron alteraciones en el aspecto y la cantidad de glándulas sebáceas, tal como se ha reportado en otras series.

La isotretinoína oral es una alternativa terapéutica útil en pacientes con pápulas faciales y alopecia frontal fibrosante, sin embargo, no modifica otras lesiones cutáneas asociadas con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: alopecia, dermatosis facial, liquen plano, folículo piloso, isotretinoína.

ABSTRACT

Facial papules are considered a cutaneous manifestation of frontal fibrosing alopecia especially in premenopausal women with higher skin phototypes. Although the precise etiology is unknown, it has been suggested that there is a structural alteration of the sebaceous gland, which justifies oral isotretinoin treatment.

We present five cases of premenopausal Colombian mestizo women with frontal fibrosing alopecia, eyebrow alopecia, lichen planus pigmentosum, and facial papules, in whom oral isotretinoin treatment resulted in a rapid involution of the papules, with persistence of the other skin findings. Two patients had a history of dyslipidemia and allergic contact dermatitis. All biopsy specimens showed alterations in the appearance and quantity of sebaceous glands, as reported in previous case series.

Oral isotretinoin is a useful therapeutic alternative in patients with facial papules and frontal fibrosing alopecia, however, it does not modify other associated skin lesions.

KEYWORDS: alopecia, facial dermatoses, lichen planus, hair follicle, isotretinoin.

Introducción

La alopecia frontal fibrosante (AFF) es un tipo de alopecia cicatricial primaria, linfocítica, con un incremento progresivo en el número de casos reportados durante las últimas dos décadas.¹⁻³ Afecta principalmente a mujeres premenopáusicas, sin embargo, también se ha des-

critado en mujeres postmenopáusicas^{2,4} y en hombres.^{3,5} Se caracteriza clínicamente por el retroceso frontotemporal simétrico de la línea de implantación del pelo con eritema perifolicular,^{1,6} además de hallazgos cutáneos asociados como liquen plano pigmentoso,^{1,5,7} pápulas faciales^{1-3,5,7} y alopecia de la cola de las cejas.^{1,2,5,7} Recientemente se han

CORRESPONDENCIA

Dr. Camilo Andrés Morales Cardona ■ camiderm@yahoo.com ■ Teléfono: (57-1) 794 1100
Calle 1ra núm. 13ª-61, Bogotá, Colombia

descrito nuevas manifestaciones de AFF, como los puntos rojos glabellares⁸ y la depresión de las venas frontales.⁹

El liquen plano pigmentoso y las pápulas faciales no hicieron parte de la descripción original de la enfermedad,⁶ sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con AFF tienen lesiones pigmentadas,¹⁰ en especial mujeres con fototipos altos.^{7,11} Posteriormente se comunicó el primer caso de una mujer premenopáusica con AFF y pápulas foliculares en diferentes zonas de la cara, con histología compatible con liquen plano pilaris (LPP). Aunque la etiopatogenia de las pápulas faciales aún es controversial, es probable que se trate de un proceso inflamatorio del folículo piloso, con cambios estructurales en las fibras elásticas¹² e hipertrofia de las glándulas sebáceas,^{3,13} lo cual explica su involución luego del tratamiento con isotretinoína oral.¹²⁻¹⁴

A continuación se presentan cinco pacientes colombianas, todas menores de 45 años, con pápulas faciales asintomáticas de larga evolución, que consultaron en un centro de referencia en dermatología y en quienes se identificaron hallazgos típicos de AFF, que hasta ese momento habían pasado desapercibidos. Todas las pacientes de la serie recibieron tratamiento con dosis bajas de isotretinoína oral, con mejoría de las lesiones.

Material y métodos

Se presentan los casos de cinco mujeres mestizas, con fototipos altos (III y IV), todas procedentes del área urbana de la ciudad de Bogotá, Colombia, con edades entre 38 y 45 años (media de 41.4 años), que consultaron en un centro de referencia en dermatología porque presenta-



Figura 1. Pápulas eucrómicas en las vertientes nasales, las mejillas y el mentón, con aspecto de empedrado.

ban sensación de “rugosidad” y envejecimiento de la piel facial (figura 1) con tiempos de evolución de entre dos y siete años (tabla 1). En el examen físico se observó que todas las pacientes presentaban retroceso frontotemporal de la línea de implantación del pelo y disminución de la población pilosa de las cejas, cambios que no habían sido notados por los especialistas que previamente habían consultado (figura 3). Cuatro de ellas (80%) tenían antecedentes de pigmentación de la piel en diferentes zonas anatómicas, principalmente en la cara y el cuello, para lo cual habían sido tratadas con tacrolimus ungüento al 0.1% y corticoides tópicos, con mejoría parcial. En todos los casos se tomó biopsia de piel de las pápulas faciales (figura 2) y se indicó tratamiento con dosis bajas de isotretinoína oral.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	FOTOTIPO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LAS PÁPULAS (AÑOS)	ALOPECIA DE LAS CEJAS	LIQUEN PLANO PIGMENTOSO	ANTECEDENTES PERSONALES	TRATAMIENTO
1	43	IV	3	Total	Cara y cuello	Migraña, eritema discrómico perstans	Isotretinoína oral 10 mg/día durante 2 años
2	38	III	2	Parcial	No	Rosácea, anticonceptivos orales	Isotretinoína oral 10 mg/interdiarios durante 6 meses
3	42	IV	7	Parcial	Cara y cuello	Eczema de contacto, dislipidemia, atorvastatina	Isotretinoína oral 10 mg/día interdiarios durante 6 meses
4	45	III	6	Parcial	Cara, cuello y miembros superiores	Eczema de contacto	Isotretinoína oral 10 mg/día durante 3 meses
5	39	IV	2	Parcial	Cara y cuello	Dislipidemia, tabaquismo	Isotretinoína oral 10 mg/día durante 6 meses

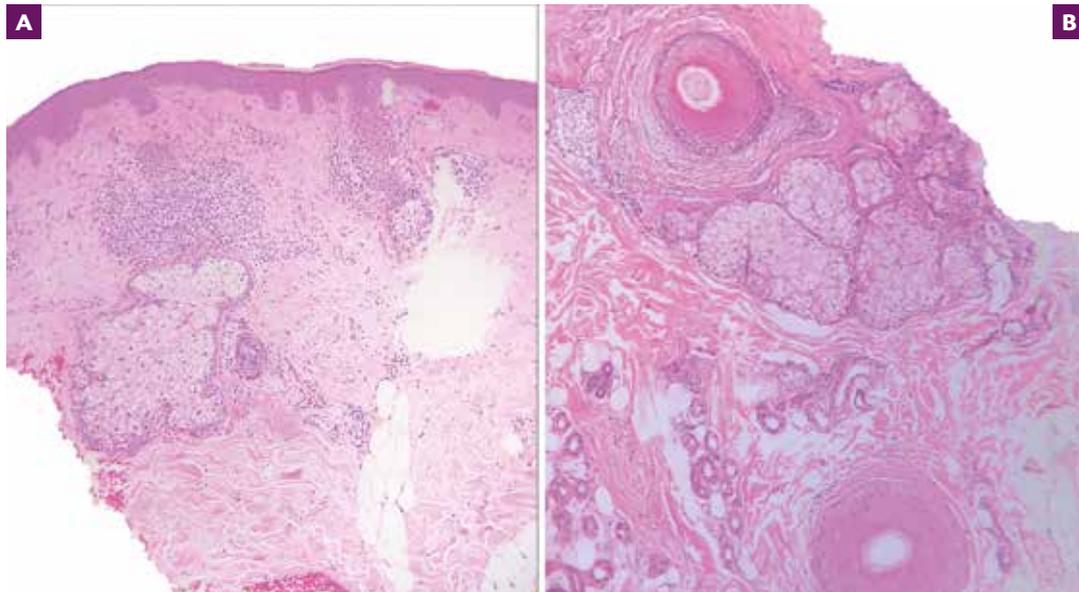


Figura 2. A) Infiltrado linfocitario perifolicular e intersticial y glándula sebácea hipertrófica (H-E, 4x). B) Proliferación lobular de las glándulas sebáceas (H-E 10x).



Figura 3. Retroceso de la línea de implantación del pelo y disminución de la población pilosa de las cejas. En A y B se observan numerosas pápulas eucrómicas foliculares en la frente.

Discusión

La AFF es una de las alopecias cicatriciales más frecuentes en la práctica dermatológica.¹⁵ Se le considera una variante especial de LPP, que afecta folículos pilosos de todos los tamaños, en cualquier zona anatómica y durante las diferentes fases del ciclo del pelo.^{16,17}

Aunque su fisiopatogenia no está clara, se han propuesto diferentes hipótesis que implican mecanismos hormonales y neurogénicos, además de la exposición a factores ambientales como filtros UV, cosméticos y productos para el cuidado facial, entre otros,⁴ que causarían un colapso del inmunoprivilegio que ostenta el folículo piloso y pérdida de la actividad antifibrótica del receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales (RAPP- γ), con la consecuente reacción inflamatoria, destrucción de las células madre del promontorio folicular y posterior reemplazo del folículo por tejido fibroso cicatricial.⁴ Los cosméticos con fragancias (hidroxiperóxido de linalool y bálsamo del Perú) y los protectores solares con dióxido de titanio son algunos de los productos que han sido mencionados en la literatura como potenciales desencadenantes de AFF.^{18,19} Aunque la evidencia que apoya tal asociación es débil,²⁰ dos de las pacientes de esta serie tenían antecedentes de dermatitis de contacto alérgica y pruebas de parche positivas para níquel y bálsamo del Perú.

Los hallazgos histológicos que se observan en las biopsias de pacientes con AFF fueron bien definidos en las primeras series de casos que se publicaron: inflamación linfocítica en patrón liquenoide alrededor del infundíbulo, el istmo y el promontorio del folículo piloso, asociada con fibrosis lamelar perifolicular.⁶ Sin embargo, sólo hasta el año 2007 Abbas y colaboradores comunicaron el caso de una mujer premenopáusica con AFF, quien además presentaba alopecia de las cejas y las axilas, y pápulas foliculares faciales, hallazgos que inicialmente se relacionaron con el síndrome de Piccardi-Lassueur-Graham-Little,² variante de LPP que se caracteriza por la triada: alopecia cicatricial multifocal en el cuero cabelludo, alopecia no cicatricial en las axilas y el pubis, y pápulas foliculares espinulosas en el tronco y las extremidades. En los años subsiguientes se reportaron nuevos casos de AFF y pápulas faciales con apariencia clínica similar a la queratosis pilaris^{1,8,16,21} con hallazgos histológicos que documentaban la afectación del folículo en los vellos faciales, inflamación y fibrosis perifolicular.⁷

Teniendo en cuenta la ausencia de pápulas faciales en los primeros casos descritos, y su baja incidencia en mujeres postmenopáusicas con AFF, podría tratarse de una manifestación inicial de la enfermedad o que las pápulas sean más fácilmente identificables en pieles más jóvenes.^{16,22}

Otros autores argumentan que estas lesiones no se deben exclusivamente al proceso inflamatorio que afecta al folículo piloso en los pacientes con AFF,^{12,13,23} sino a la hipertrofia de las glándulas sebáceas que sobresalen debido a la reducción y fragmentación de las fibras elásticas,¹² así como al remodelado estructural de lóbulos y ductos sebáceos.¹⁴

Hasta ahora se han descrito dos variantes histológicas de pápulas faciales: las eucrómicas o “simples”, que corresponden a la mayoría de los casos publicados,^{2,16,21} y las de color amarillento, que según Pedrosa y colaboradores representan una etapa intermedia entre la inflamación liquenoide inicial y la atrofia cutánea final, en la que se pierden los folículos pero se conservan las glándulas sebáceas.¹³ En las biopsias faciales de las pacientes de esta serie, a diferencia de las biopsias del cuero cabelludo, no se evidenció inflamación perifolicular liquenoide (figura 2), lo cual se correlaciona con la hipótesis de Pirmez y colaboradores.^{12,14}

En la actualidad se considera que las pápulas faciales afectan a entre 14 y 41% de los pacientes con AFF,^{5,22} se asocian con mayor severidad de la enfermedad⁴⁵ y en pieles mestizas pueden ser un indicador precoz de mal pronóstico de la alopecia.^{7,22}

Durante los últimos tres años, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos e histológicos ya mencionados, se ha sugerido la isotretinoína oral como tratamiento efectivo para las pápulas faciales, tanto eucrómicas¹⁴ como amarillentas,^{13,23} con diferentes esquemas que van desde dosis plenas hasta dosis bajas (tabla 2).

Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, además del rápido efecto inhibitorio sobre la producción de sebo y la reducción del tamaño de la glándula sebácea, la isotretinoína oral podría regular la expresión antigénica en los queratinocitos y los folículos pilosos afectados,³ además de reducir la migración de neutrófilos y el infiltrado inflamatorio, evitando así la destrucción de las células madre.^{24,26} Por otro lado, también tendría un efecto terapéutico al mejorar el aspecto y la organización de las fibras elásticas, remodelando la arquitectura perifolicular.^{4,27,28}

Las pacientes de esta serie recibieron tratamiento con isotretinoína oral en dosis bajas (tabla 1) durante tres, seis y 24 meses, con lo cual se logró una evidente disminución en el tamaño y la cantidad de pápulas faciales. Sin embargo, se requieren estudios de efectividad que permitan definir el mejor esquema y la dosis ideal de este medicamento para el manejo de las pápulas faciales asociadas a la AFF.

Conclusiones

Las pápulas faciales son una manifestación cutánea infrecuente de AFF que se pueden relacionar con la edad y el fototipo, como se documentó en esta serie de cinco mu-

Tabla 2. Casos publicados de pacientes con pápulas faciales y AFF tratados con isotretinoína oral

AÑO	AUTORES	NÚMERO DE PACIENTES	DOSIS DIARIA	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (MESES)	TRATAMIENTO PREVIO O ADICIONAL
2017	Pedrosa ¹³	10	10 mg interdiarios	12	Finasteride, espironolactona y pimecrolimus
2017	Pirmez ¹⁴	3	20 mg/día (primer mes) 0.5 mg/día (segundo mes en adelante)	3	Hidroxiclороquina, finasteride, tacrolimus, triamcinolona, clobetasol
2018	Flores-Terry ²⁴	2	10 mg/día	6	Hidroxiclороquina, clobetasol
2018	Namazi ²⁵	3	20 mg/día	No disponible	Hidroxiclороquina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, finasteride
2020	Pham ³	3	40 mg/día 30 mg/día 20 mg/día	8 12 18	Doxiciclina, minociclina, triamcinolona, finasteride

eres premenopáusicas, mestizas y de fototipos altos, características comunes entre la población latinoamericana. Aunque en todas las pacientes de la serie se identificaron otros signos de AFF, las pápulas faciales fueron su principal motivo de consulta. El tratamiento con isotretinoína oral en dosis bajas permitió el control de estas lesiones, pero no tuvo efecto sobre la alopecia.

BIBLIOGRAFÍA

- Tan KT y Messenger AG, Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis, *Br J Dermatol* 2009; 160:75-9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08861.x.
- Abbas O, Chedraoui A y Ghosn S, Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome, *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:15-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.11.010.
- Pham CT, Hosking AM, Cox S y Mesinkovska NA, Therapeutic response of facial papules and inflammation in frontal fibrosing alopecia to low-dose oral isotretinoin, *JAAD Case Rep* 2020; 6(5):453-6. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.01.030.
- Iorizzo M y Tosti A, Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment, *Am J Clin Dermatol* 2019; 20(3):379-90. DOI: 10.1007/s40257-019-00424-y.
- Vañó-Galván S, Molina A, Serrano C, Arias S, Rodrigues A, Garnacho G et al, Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:670-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.12.003.
- Kossard S, Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution, *Arch Dermatol* 1994; 130:770-4.
- Krueger L, Svigos K, Brinster N y Elbuluk N, Frontal fibrosing alopecia: cutaneous associations in women with skin of color, *Cutis* 2018; 102:335-8.
- Pirmez R, Donati A, Valente NS, Sodr e CT y Tosti A, Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement, *Br J Dermatol* 2014; 170(3):745-6. DOI: 10.1111/bjd.12683.
- Vañó-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(6):1087-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1129.
- Dlova NC, Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link?, *Br J Dermatol* 2013; 168(2):439-42. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.1114.

- Miteva M y Goldberg LJ, Lichenoid folliculitis in facial lichen planus pigmentosus: a clue to frontal fibrosing alopecia?, *J Cutan Pathol* 2020. DOI: 10.1111/cup.13715.
- Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC y Cuzzi T, Histopathology of facial papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic response to oral isotretinoin, *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:e45. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.038.
- Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E y 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. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1118.
- Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC y Cruzzi T, Successful treatment of facial papules in frontal fibrosing alopecia with oral isotretinoin, *Skin Appendage Disord* 2017; 3:111-3. DOI: 10.1159/000464334.
- Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, Cuchía J, Dlova NC, Gavazzoni Dias MF et al, Frequency of the types of alopecia at twenty-two specialist hair clinics: a multicenter study, *Skin Appendage Disord* 2019; 5(5):309-15. DOI: 10.1159/000496708.
- López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Ormaechea N, Zubizarreta J, Vil-dosola S et al, Facial 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.
- Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA y Stefanato CM, Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept, *J Am Acad Dermatol* 2010; 653-60. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.020.
- Rocha VB, Donati A, Contini 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. DOI: 10.1111/bjd.16933.
- Cranwell WC y Sinclair R, Sunscreen and facial skin care products in frontal fibrosing alopecia: a case control study, *Br J Dermatol* 2019; 180(4):943-4. DOI: 10.1111/bjd.17354.
- Robinson G, McMichael A, Wang SQ y Lim HW, Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: a review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(3):723-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.085.
- Donati A, Molina L, Doche I, Valente N y 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.
- Mervis JS, Borda LJ y 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(2):112-9. DOI: 10.1159/000494603.
- Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E y Correia O, Reply to: Histopathology of facial papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic re-

- sponse to oral isotretinoin, *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2):e47-e48. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.037.
24. Flores-Terry MÁ, García-Arpa M, Franco-Muñoz M y González-Ruiz L, Facial papules in frontal fibrosing alopecia: good response to isotretinoin, *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109:831-3. DOI: 10.1016/j.ad.2017.08.018.
 25. Namazi N, Niknezhad N, Niknejad N y Asadi-Kani Z, Familial facial lichen planopilaris and satisfactory response to isotretinoin, *Dermatol Ther* 2018; 31(5):e12633. DOI: 10.1111/dth.12633.
 26. Zouboulis CC, Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells, *J Invest Dermatol* 2006; 126:2154-6. DOI: 10.1038/sj.jid.5700418.
 27. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC y Cruzzi T, Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement, *Skin Appendage Disord* 2018; 4(3):145-9. DOI: 10.1159/000481695.
 28. Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim de Lacerda CA, Cuzzi T *et al*, Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability, *An Bras Dermatol* 2015; 90(4):479-86. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153703.