

Медецкая О.М.

Ординатор

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра
инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологи

Россия, Санкт-Петербург
orcid.org/0000-0002-9077-2594

Хостикоева К.К.

Ординатор

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра
инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологи

Россия, Санкт-Петербург
orcid.org/0000-0002-2464-7816

Смирнова И.О.

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и
дерматовенерологии СПбГУ

Врач-дерматовенеролог Городского центра дерматологии и венерологии ГБУЗ «ГорКВД»

Россия, Санкт-Петербург
orcid.org/0000-0001-8584-615X

Желонкин А.Р.

Студент,

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра
инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологи

Россия, Санкт-Петербург
orcid.org/0000-0001-9013-3197

ФРОНТАЛЬНАЯ ФИБРОЗИРУЮЩАЯ АЛОПЕЦИЯ – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И СПЕКТРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Medetskaya OM

Khostikoeva K.K.

Smirnova I.O.

Zhelonkin A.R.

FRONTAL FIBROZING ALOPECIA - MODERN REPRESENTATIONS OF ETIOPATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION SPECTRUM

Аннотация.

Фронтальная фиброзирующая алопеция является редким заболеванием. Его считают вариантом фолликулярного плоского лишая. Основными клиническими характеристиками фронтальной фиброзирующей алопеции являются рецессия лобной и височной линии роста волос, а также выпадение бровей. В последние годы появляются описания других проявлений заболевания, как на волосистой части головы, так и на гладкой коже. К ним относят: вовлечение заушных и затылочной областей, бровей и ресниц, волос на коже туловища, конечностей, аксиллярных и лобковых областей, визуализация вен в области лба, наличие папул кожи лица и красных точек. В обзоре систематизированы данные о клинических проявлениях фронтальной фиброзирующей алопеции, приведены диагностические критерии заболевания.

Abstract.

Frontal fibrosing alopecia is a rare disease. It is considered a variant of follicular lichen planus. The main clinical characteristics of frontal fibrosing alopecia are the recession of the frontal and temporal hairline, as well as the loss of eyebrows. In recent years, descriptions of other manifestations of the disease appear, both on the scalp and on glabrous skin. These include: the involvement of the ear and occipital areas, eyebrows and eyelashes, hair on the skin of the trunk, limbs, axillary and pubic areas, visualization of veins in the forehead, the presence of facial skin papules and red dots. The review systematizes data on clinical manifestations of frontal fibrotic alopecia and presents diagnostic criteria of the disease.

Ключевые слова: рубцовая алопеция, фронтальная фиброзирующая алопеция, лишай плоский фолликулярный

Keywords: scarring alopecia, frontal fibrosing alopecia, lichen planopilaris

Фронтальная фиброзирующая алопеция (ФФА) является относительно редким заболеванием. Его считают вариантом плоского фолликулярного лишая, протекающего с поражением кожи волосистой части головы в области лба и висков [13,22]. На долю ФФА приходится не более 30% фолликулярного плоского лишая [23].

Заболевание описано впервые в 1994 году Kossard et al. [9]. Авторы представили шесть женщин с прогрессирующей рецессией линии роста волос на лбу и перифолликулярной эритемой. Гистологические изменения – плотный лимфоидный инфильтрат вокруг верхней трети волосяных фолликулов – были сходными с теми, что наблюдаются при фолликулярном плоском лишае. Все женщины находились в менопаузе и авторы назвали заболевание постменопаузальной фронтальной фиброзирующей алопецией [9]. Через 3 года Kossard et al. [10] представили еще 10 пациенток с данным дерматозом и констатировали его принадлежность к плоскому фолликулярному лишаю.

В последующие годы количество публикаций, посвященных обсуждению вопросов этиопатогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии данного дерматоза, неуклонно растет [12, 13, 31]. Рост числа публикаций свидетельствует в пользу того, что пациентов страдающих ФФА, может быть больше, чем считалось ранее.

Представления об этиологии и патогенезе ФФА

Этиопатогенез ФФА до конца не изучен. Предполагается мультифакториальный генез заболевания с участием гормональных факторов, факторов внешней среды и генетической предрасположенности.

Kossard et al. [9, 10] подчеркивали, что заболевание наиболее часто развивается у женщин в период менопаузы, это предполагает участие гормональных механизмов в развитии заболевания. Действительно, ранняя менопауза диагностируется у 14% пациентов с ФФА по сравнению с 6% в общей популяции [31]. Нередко (в 11-13%) заболевание развивается после гистрэктомии [31].

По данным некоторых авторов до 8% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез по ФФА, что предполагает наличие генетической предрасположенности к заболеванию [17]. Результаты современных исследований позволяют предположить, что ФФА является генетически обусловленным иммуно-воспалительным заболеванием. Установлены ассоциации заболевания с четырьмя геномными локусами - 2p22.2, 6p21.1, 8q24.22 и 15q2.1. В 6p21.1 - участвующими в регуляции иммунного ответа и метаболизме ксенобиотиков [30].

Считают, что в основе заболевания лежит потеря иммунологической толерантности по отношению к стволовым клеткам, расположенным в области бугорка волосяного фолликула (bulge зоны), которая представляет собой специализированную часть эпителия наружного корневого влагалища и является резервуаром мультипотентных стволовых клеток [8].

Выраженную тенденцию к рубцеванию связывают с эпителиально-мезенхимальным переходом стволовых клеток, которые приобретают фенотип фибробластов в результате транскрипционной репрессии E-cadherin через факторы связывания E-box, такие как SNAIL (SNAIL), SNAIL2 (SLUG) и TWIST, а также активация мезенхимальных белков - виментин и фибронектина [7].

Считают, что определенное значение в формировании воспаления и фиброза имеют тучные клетки [26].

Гистологические изменения

Основным морфологическим признаком ФФА является формирование инфильтрата вокруг устья и перешейка волосяного фолликула. При заболевании поражаются как терминальные, так и промежуточные волосы, и vellusные волосы [6]. Одновременное формирование инфильтрата вокруг разных типов волос называют «фолликулярной триадой» [15]. Последняя наиболее характерна для ранних и несвойственна для поздних этапов заболевания.

Перифолликулярный мононуклеарный (лимфоидный) инфильтрат подходит вплотную к волосяным фолликулам и лишает отчетливости границу дермо-эпидермального соединения («интерфейс-дерматит»). Наблюдается вакуолизация клеток базального слоя, изредка формируются тельца Сиватта. Инфильтрат состоит из CD8+ Т-лимфоцитов и небольшого числа CD20+ В-клеток. Кроме того, характерной чертой заболевания является скопление клеток Лангерганса в зоне бугорка волосяного фолликула [12].

Воспаление сопровождается перифолликулярным концентрическим фиброзом, с которым ассоциирована потеря эластических волокон [12].

Клиническая картина

Подавляющее число случаев ФФА описано у женщин (80%-85%), начало заболевания как правило приходится на возраст 55-70 лет, [11,21, 31]. Заболевания развивается у мужчин и детей крайне редко [3,24]

Основными клиническими характеристиками ФФА являются рецессия лобной и височной линии роста волос, а также выпадение бровей. В последние годы появляются описания других проявлений заболевания, как на волосистой части головы, так и на гладкой коже. К ним относят: вовлечение заушных и затылочной областей, бровей и ресниц, волос на коже туловища, конечностей, аксилярных и лобковых областей, визуализация вен в области лба, наличие папул кожи лица и красных точек. Целью данного обзора является систематизация данных о клинических проявлениях ФФА.

Основные клинические проявления

Наиболее значимым клиническим симптомом ФФА является рецессия зоны роста волос. На начальных этапах заболевания вокруг устьев ВФ имеется эритема и небольшое шелушение. Процесс может сопровождаться зудом или протекать бессимптомно. При прогрессировании заболевания формируется блестящая, «равномерно бледная» полоса рубцовой алопеции шириной от 1 до 8 см. Характерно наличие контраста в области полосы рубцовой алопеции с признаками фотостарения на коже лба, что позволяет довольно четко предположить исходное расположение линии роста волос. В зоне рубцовой алопеции сохраняются единичные изолированные волосы. Линия роста волос нередко приобретает зубчатую форму.

У подавляющего числа пациентов (от 40% до 95%) отмечается разреженность бровей, которая в половине случаев (56%) может быть представлена их частичным выпадением, несколько реже (24%) – диффузным [2]. Интересно, что поражение бровей не свойственно фолликулярному плоскому лишая и является характерной чертой ФФА. Выпадение бровей может предшествовать рецессии лобно-височной линии волос или формироваться одновременно [31]. Высокая частота и специфичность данного признака позволила включить его в перечень больших диагностических критериев ФФА наряду с рубцовой алопецией в области лба и висков [32, 29]. При тяжелом течении заболевания, не более чем у 15% пациентов, может наблюдаться выпадение ресниц [31].

Поражение заушной и затылочной областей

Как правило для ФФА не характерно поражение других участков кожи волосистой части головы. Однако у ряда пациенток может быть выпадение волос в затылочной области, оно наблюдается по данным разных авторов у 7%-15% больных [13] и может сочетаться с вовлечением в процесс заушных областей.

Вовлечение волосяных фолликулов аксиллярных складок и гладкой кожи

Не исключено вовлечение в процесс волос туловища, конечностей [25], подмышечных и лобковых областей [16]. По некоторым данным оно наблюдается у 53% пациентов [27].

Вовлечение vellusных волос туловища и конечностей впервые было описано в 1997 году [10]. Результатом такого поражения является диффузное выпадение волос без видимых явлений рубцевания.

Папулы кожи лица

Поражение кожи лица в виде папул впервые были описаны в 2009 году Tan K.T. et Messenger A.G. [25]. Авторы представили пациентку с ФФА и папулами, подобными фолликулярному гиперкератозу, в области лба и щек. Однако гистологическое исследование проведено не было и морфологическая основа процесса не была выявлена.

Позже, Donati, A. et al. [4] также описали фолликулярные микропапулы без признаков воспаления при ФФА. Папулы были расположены диффузно на коже лица и были наиболее заметными в височной области. В ходе гистологического исследования был выявлен типичный инфильтрат вокруг vellusных волос. Несколько позднее Pedrosa A.F. et al. [19] при гистологическом исследовании аналогичных папул на лице обнаружили иную гистологическую картину. Морфологической основой невоспалительных папул на коже лица, по их данным, являлась гиперплазия сальных желез без ассоциации с велусом или лихеноидным инфильтратом. Вероятно, данные папулы представляют собой промежуточный этап между начальным лихеноидным воспалением и конечной атрофией кожи без волосяных фолликулов.

Красные папулы в области переносицы

Еще одним вариантом поражения кожи лица при ФФА является наличие красных точек в области переносицы. Они впервые описаны Pirmez R., et al. в 2014 году. Морфологические характеристики позволили их также считать результатом поражения vellusных волос в области переносицы с формированием воспаления и небольшого фолликулярного гиперкератоза. Автор указывал, что аналогичные высыпания иногда формируются и в области бровей, но их гистопатологическое исследование не проводилось [20].

Высыпания красного плоского лишая на коже и слизистых оболочках

Возникновение высыпаний красного плоского лишая не характерно для пациентов с ФФА, однако изредка оно наблюдается. Так Tan K. T. и Messenger A. G. [25] проанализировали данные о 18 женщинах с данным дерматозом и диагностировали поражение слизистых полости рта у 3х из них (17%), гениталий – у одной пациентки и гладкой кожи – у одной пациентки. Olszewska M. Et al. наблюдали 12 пациенток с сочетанием вульво-вагинально-гингивального синдрома и поражением волосистой части головы, у 6 из них поражение слизистых оболочек сочеталось с ФФА, а в 2х случаях – с ФФА и фолликулярным лишаем одновременно [18]. Имеется также единичные описания характерного для красного плоского лишая поражения ногтей пластинок [14].

Имеется также несколько публикаций о сочетании ФФА с синдромом Пиккарди-Лассюэра-Грэхема-Литтла [5, 1].

Диагностические критерии

Описание клинических проявления ФФА как на коже волосистой части головы, так и других локализаций явилось основанием для разработки диагностических критериев заболевания.

Tolkachjov S. N. et al. [28] предложили ввести диагностические критерии для улучшения распознавания ФФА, в том числе у мужчин.

К большим диагностическим критериям авторы отнесли:

1. Преимущественное вовлечение в патологический процесс лобной и височной линии роста волос с перифолликулярной эритемой и шелушением и наличием одиночных волос в пораженной области
2. Гистопатологические особенности лишая плоского фолликулярного в биоптатах из зоны рубцовой алопеции

К малым диагностическим критериям отнесли следующие:

1. Вовлечение в процесс бровей, ресниц, бакенбард и волос на лице
2. Высыпания красного плоского лишая на коже и слизистых
3. Наличие невоспалительных папул в области лица
4. Субъективные симптомы в виде зуда и боли

Позднее Vañó-Galván, S. et al. [22] уточнили данные критерии. Авторы согласились с включением в большие диагностические критерии локализацию процесса в области лба и висков, но дополнили, что при отсутствии фолликулярных папул на коже туловища, для исключения синдрома Пиккарди-Лассюэра-Грэхема-Литтла. А также, в связи с высокой частотой вовлечения в процесс волос в области бровей, внести диффузное симметричное разрежение бровей в большие диагностические критерии. Трихоскопические признаки было предложено отнести к малым критериям, наравне с гистопатологическими особенностями, так как в настоящее время, для большинства пациентов с типичной ФФА не требуются гистопатологическое подтверждение диагноза. Авторы согласны с выделением в малые диагностические критерии наличие невоспалительных папул в области лица и вовлечение в процесс волос в области лица, однако предлагают обращать внимание также на поражение затылочной области и волос на теле. Субъективные симптомы рекомендовано убрать из диагностических критериев. Было обозначено, что для постановки диагноза ФФА необходимо наличие обоих больших критериев или одного большого и двух малых критериев.

Tolkachjov S. N. et al. [29] в ответном обращении согласился с вносимыми дополнениями и обратили внимание, что такие субъективные признаки как зуд и боль часто выявляются у пациентов с ФФА и помогают в дифференциальной диагностике от других видов алопеций и предлагают оставить данный признак в качестве малого диагностического критерия.

Так были и выделены большие и малые диагностические признаки для ФФА. К большим диагностическим критериям относят:

1. Рубцовую алопецию в области лба и висков при отсутствии фолликулярных папул на коже туловища

2. Диффузную алопецию бровей

К малым диагностическим критериям относят:

1. Типичные трихоскопические признаки (наличие перифолликулярной эритемы и/или фолликулярного гиперкератоза, изолированных волос в соответствующей локализации)

2. Гистологическую картину рубцовой алопеции

3. Вовлечение других участков в патологический процесс: затылка, бакенбардов, туловища, велусных волос на лице

4. Наличие невоспалительных папулы лица

5. Субъективные симптомы в виде зуда и боли

Для постановки диагноза ФФА необходимо наличие обоих больших критериев или одного большого и двух малых критериев.

Использованные источники:

1. Abbas O., Chedraoui A., Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – 57(2). – P. S15–S18.

2. Bolduc C., Sperling L. C., Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – 75(6). – P. 1101–1117.

3. Chen W., Kigitsidou E., Prucha H., et al. Male frontal fibrosing alopecia with generalised hair loss // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2012. – 55(2). – P. e37–e39.

4. Donati A., Molina L., Doche I., et al. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia // *Archives of Dermatology*. – 2011. – 147(12). – P. 1424.

5. Griffiths A. A. C., Sancho M. I., Plaza A.I. Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome associated with frontal fibrosing alopecia // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2017. – 92(6). – P. 867–869.

6. Holmes S. Frontal fibrosing alopecia // *Skin Ther Letter*. – 2016. – 21(4). – P. 5–7.

7. Imanishi H., Ansell D. M., Chéret J., et al. Epithelial-to-Mesenchymal Stem Cell Transition in a Human Organ: Lessons from Lichen Planopilaris // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2018. – 138(3). – P. 511–519.

8. Kang H., Alzolibani A. A., Otberg N., Shapiro, J. Lichen planopilaris. *Dermatologic Therapy*. – 2008. – 21(4). – P. 249–256.

9. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution // *Arch Dermatol*. – 1994. – 130:770-4

10. Kossard S., Lee M.-S., Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1997. – 36(1). – P. 59–66.

11. Ladizinski B., Bazakas A., Selim M. A., Olsen E. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – 68(5). – P. 749–755.

12. Ma S. A., Imadojemu S., Beer K., Seykora, J. T. Inflammatory features of frontal fibrosing alopecia // *Journal of Cutaneous Pathology*. – 2017. – 44(8). – P. 672–676.

13. MacDonald A., Clark C., Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – 67(5). – P. 955–961.

14. Macpherson M., Hohendorf-Ansari P., Trüeb R. M. Nail Involvement in Frontal Fibrosing Alopecia // *International Journal of Dermatology*. – 2015. – 7(2). – P. 64-66.

15. Miteva M., Tosti A. The follicular triad: a pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia // *The British journal of dermatology*. – 2012. – 166(2). – P. 440–442.
16. Moreno-Ramirez D., Camacho Martinez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2005. – 19(6). – P. 700–705.
17. Navarro-Belmonte M. R., Navarro-López V., Ramírez-Boscà A., et al. Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2015. – 14(1). – P. 64–69.
18. Olszewska M., Banka-Wrona A., Skrok A., et al. Vulvovaginal-gingival Lichen Planus: Association with Lichen Planopilaris and Stratified Epithelium-specific Antinuclear Antibodies // *Acta Dermato Venereologica*. – 2016. – 96(1). – P. 92–96.d
19. Pedrosa A. F., Duarte A. F., Haneke E., Correia O. Yellow facial papules associated with frontal fibrosing alopecia: A distinct histologic pattern and response to isotretinoin // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – 77(4). – P. 764–766.
20. Pirmez R., Donati A., Valente N. S., et al. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – 170(3). – P. 745–746.
21. Poblet E., Jiménez F., Pascual A., Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study // *International Journal of Dermatology*. – 2006. – 45(4). – P.375–380.
22. Samrao A., Chew A.-L., Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients // *British Journal of Dermatology*. – 2010. – 163(6). – P. 1296–1300.
23. Soares V. C., Mulinari-Brenner F., Souza T. E. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2015. – 90(5). – P. 666–670.
24. Stephanie L., Bevans M. D. Pediatric ocular lichen planus and lichen planopilaris: One new case and a review of the literature // *Pediatric Dermatology*. – 2018. – 35(6). – P. 859–863.
25. Tan K. T., Messenger A. G. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – 160(1). – P. 75–79.
26. Tavakolpour S., Mahmoudi H. R., Abedini R., et al. Frontal fibrosing alopecia: An update on the hypothesis of pathogenesis and treatment // *International Journal of Women's Dermatology*. – 2019. – 5(2). – P. 116–123
27. To D., Beecker J. Frontal Fibrosing Alopecia: Update and Review of Challenges and Successes // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2017. – 22(2). – P. 182–189.
28. Tolkachjov S. N., Chaudhry H. M., Camilleri M. J., Torgerson R. R. Frontal fibrosing alopecia among men: A clinicopathologic study of 7 cases // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – 77(4). – P. 683–690.e2.
29. Tolkachjov S. N., Chaudhry H. M., Imhof R. L., Camilleri M. J., Torgerson R. R. Reply to: “Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia.” // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – 78(1), e23–e24. 30
30. Tziotzios C., Petridis C., Dand N., et al. Genome-wide association study in frontal fibrosing alopecia identifies four susceptibility loci including HLA-B*07:02 // *Nature Communications*. – 2019. – 10(1):1150
31. Vaño-Galván S., Molina-Ruiz A. M., Serrano-Falcón C., et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – 70(4). – P. 670–678.
32. Vaño-Galván S., Saceda-Corralo D., Moreno-Arrones Ó. M., Camacho-Martinez F. M. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – 78(1). – P. e21–e22.