

# Potential etiological factors in frontal fibrosing alopecia

## Potencjalne czynniki etiologiczne w łysieniu czołowym bliznowaciejącym

Magdalena Maciejewska, Joanna Czuwara, Natalia Dąbrowska, Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka

Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 427–436

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126602>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr hab. n. med. Joanna Czuwara  
Katedra i Klinika Dermatologiczna  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
ul. Koszykowa 82 A  
02-008 Warszawa, Polska  
e-mail: [jczuwara@gmail.com](mailto:jczuwara@gmail.com)

Frontal fibrosing alopecia is a variant of lichen planus, leading to permanent hair loss from the frontal hairline. It occurs mainly in postmenopausal women, however, the role of hormonal factors in the pathogenesis of this type of alopecia has not been determined. The coexistence of frontal fibrosing alopecia and autoimmune diseases is observed, e.g., hypothyroidism, rheumatoid arthritis, vitiligo, polymyositis, systemic lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Considering the possible role of genetic factors, research is underway to identify human leukocyte antigen (HLA) polymorphisms. One of the most studied factors is sunscreen, widely used in cosmetic products. The data available so far in this regard are controversial. Factors raising significant doubts include: the retrospective nature of the research, basing the collected data on the self-assessment of respondents and the lack of specification of the ingredients of these products. In the light of current data, sunscreen components cannot be considered as a factor playing a role in the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia. Overestimation of the role of sunscreens in hair loss could lead to unjustified avoidance of their use and contribute to increased incidence of skin cancer.

**Key words:** frontal fibrosing alopecia, risk factors, titanium dioxide, UV filters.

### STRESZCZENIE

Łysienie czołowe bliznowaciejące jest odmianą łiszaja płaskiego mieszkowego, prowadzącą do trwałej utraty włosów postępującej od linii czołowej włosów. Występuje głównie u kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak nie określono roli czynników hormonalnych w patogenezie tej odmiany łysienia. Obserwuje się współistnienie łysienia czołowego bliznowaciejącego i chorób autoimmunizacyjnych, m.in. niedoczynności tarczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, bielactwa, zapalenia wielomięśniowego, toczenia rumieniowatego układuowego i toczenia rumieniowatego ogniskowego. W związku z możliwymi czynnikami genetycznymi trwają badania identyfikacji polimorfizmów ludzkich antygenów leukocytowych (HLA). Jednym spośród najczęściej badanych czynników są filtry przeciwsłoneczne, szeroko stosowane w produktach kosmetycznych. Dotychczasowe dane w tym zakresie budzą istotne kontrowersje. Do czynników budzących istotne wątpliwości należą: retrospektywny charakter badań, oparcie zebranych danych na samoocenie badanych oraz brak wyszczególnienia składników preparatów. W świetle aktualnych danych nie można uznać składników filtrów przeciwsłonecznych za czynnik odgrywający rolę w patogenezie łysienia czołowego bliznowaciejącego. Błędna interpretacja istniejących danych mogłaby

prowadzić do nieuzasadnionego unikania ich stosowania i przyczynić się do wzrostu występowania raków skóry.

**Słowa kluczowe:** łysienie czołowe bliznowaciejące, czynniki ryzyka, dwutlenek tytanu, filtry UV.

## INTRODUCTION

Frontal fibrosing alopecia (FFA) is a variant of lichen planopilaris (LPP). Since the first publication of a report on this entity in 1994 by Kossarda *et al.*, a significant increase in the number of cases has been observed [1–5]. There are no worldwide data on the incidence of FFA. Based on studies conducted at two medical centers in New York City, the prevalence of FFA was estimated to be approximately 0.015% [6].

FFA usually affects postmenopausal women (approximately 83–95% of Caucasians and Asians) [6]. The average age of onset of FFA is 56–63 years [7, 8]. In men, FFA occurs at a younger age with a mean age of onset of 47.3 years, although the prevalence of FFA may be underestimated in men due to the overlap of FFA and androgenetic alopecia [6, 9, 10].

The clinical picture of FFA is characterized by a slow posterior regression of the frontal hairline, leaving scarring, appendageless skin (fig. 1) [11]. In the absence of treatment, the hairline regresses at a rate of approx. 0.2–2.1 mm per month [7]. The disease may also involve the temporal and occipital area [12]. In 64% of patients there is also loss of eyebrows,



**Figure 1.** A female patient with frontal fibrosing alopecia. A shift of the frontal hairline is visible

**Rycina 1.** Pacjentka z łysieniem czołowym bliznowaciejącym. Widoczne jest cofnięcie się linii czołowej owłosienia

## WPROWADZENIE

Łysienie czołowe bliznowaciejące (*frontal fibrosing alopecia* – FFA) jest odmianą liszaja płaskiego mieszkowego (*lichen planopilaris* – LPP). Od czasu pierwszej publikacji Kossarda i wsp. na temat tej jednostki chorobowej w 1994 r. obserwuje się znaczący wzrost liczby zachorowań [1–5]. Nie ma ogólnosięciowych danych dotyczących częstości występowania FFA. Na podstawie badań przeprowadzonych w dwóch ośrodkach medycznych w Nowym Jorku oszacowano częstość występowania tego schorzenia na około 0,015% [6].

FFA zazwyczaj występuje u kobiet w okresie pomenopauzalnym (około 83–95% przypadków rasy kaukaskiej i azjatyckiej) [6]. Średni wiek zachorowania na FFA to 56–63 lat [7, 8]. U mężczyzn FFA stwierdza się w młodszym wieku – średni wiek zachorowania wynosi 47,3 roku, ale w przypadku mężczyzn częstość występowania FFA może być niedoszacowana ze względu na nakładanie się FFA i łysienia androgenowego [6, 9, 10].



**Figure 2.** The triad of symptoms of frontal fibrosing alopecia includes regression of the frontal hairline, loss of the lateral part of eyebrows and their thinning, and papules on the skin of the forehead and temples

**Rycina 2.** Triada objawów łysienia czołowego bliznowaciejącego obejmująca cofnięcie się linii czołowej owłosienia, utratę bocznej części brwi i ich przerzedzenie oraz grudki na skórze czoła i skroni

especially in the lateral third, and the degree of their loss may be a prognostic factor for the course of the disease. Hair loss in the axillary and pubic areas may occur in 25% of patients with FFA [8, 13, 14]. Facial papules are found in 14% of patients, which are associated with the involvement of the vellus hair by the disease process (fig. 2) [7].

The diagnosis is most often made on the basis of a characteristic clinical presentation. Trichoscopic examination is helpful in differential diagnosis. The trichoscopic image shows no hair follicles, no yellow dots in hairless areas, no vellus hair, perifollicular hyperkeratosis (fig. 3). Single stems of terminal hair in the place of the previous hairline are also characteristic, described as the so-called lonely hair sign [15]. Perifollicular erythema is characteristic of the early stages of the disease and may precede hairline regression [16]. The eyebrow trichoscopic image is characterized by hair growing in different directions (the so-called road sign image) [17]. In the later stage of the disease, gray-brown dots predominate, followed by areas of scarring without outlets of hair follicles. In 20–25% of cases, the lesions are accompanied by itching (35–53%) or pain of the scalp skin (trichodynia) [7, 18].

In cases of doubtful diagnosis, a histological examination of the scalp is performed. Biopsy for histological examination is most often performed under the control of trichoscopy. In the microscopic image, the following are visible: hyperkeratosis in infundibulae and orifices of the hair follicles with hypergranulosis, lichenoid lymphocytic reaction around infundibulum and subinfundibular part of the miniaturized hair follicles and vellus hairs, apoptosis and vacuolar degeneration of the basal layer



**Figure 3.** The trichoscopic image of frontal fibrosing alopecia shows the presence of single terminal hairs surrounded by collared hyperkeratotic scale, absence of vellus hair and yellow dots, perifollicular erythema around the affected hair follicles

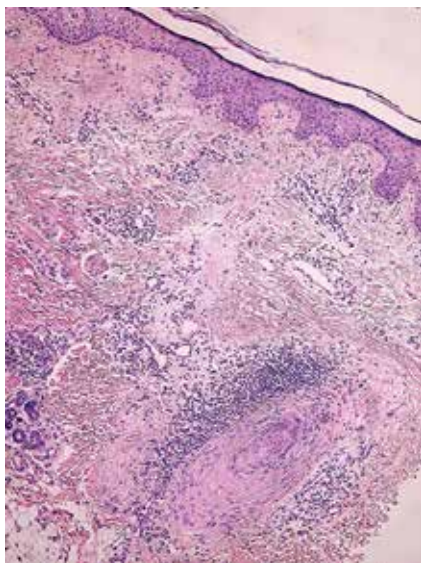
**Rycina 3.** Obraz trichoskopowy łysienia czołowego bliznowaciejącego uwidacznia obecność pojedynczych włosów terminalnych otoczonych okalającym punktowym rogowaceniem, brak włosów meszkowych i żółtych kropek, rumień okołomieszkowy wokół zajętych procesem chorobowym mieszków włosowych

Obraz kliniczny FFA charakteryzuje się powolną regresją czołowej nasady włosów ku tyłowi z pozostawieniem bliznowaciejącej, pozbawionej przydatków skóry (ryc. 1) [11]. W przypadku braku leczenia linia nasady włosów ulega regresji z szybkością około 0,2–2,1 mm miesięcznie [7]. Choroba może również obejmować okolicę skroniową oraz potyliczną [12]. U 64% pacjentów dochodzi również do utraty brwi, szczególnie w 1/3 bocznej części, a stopień ich utraty może być czynnikiem prognostycznym przebiegu choroby. U 25% pacjentów z FFA może dochodzić do utraty owłosienia w okolicach pachowej i łonowej [8, 13, 14]. U 14% pacjentów stwierdza się występowanie na twarzy zmian grudkowych (*facial papules*), które związane są z zajęciem włosów meszkowych przez proces chorobowy (ryc. 2) [7].

Rozpoznanie najczęściej ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Badanie trichoskopowe jest pomocne w diagnostyce różnicowej. W obrazie trichoskopowym obserwuje się brak mieszków włosowych, brak żółtych kropek w okolicach pozbawionych włosów, brak włosów meszkowych, złuszczenie okołomieszkowe (ryc. 3). Typowe są także pojedyncze łodygi włosów ostatecznych w miejscu wcześniejszej linii owłosienia, opisywane jako tzw. objaw samotnych włosów (*lonely hair sign*) [15]. Rumień przymieszkowy jest charakterystyczny dla wczesnych faz choroby, może poprzedzać regresję linii włosowej [16]. Dla obrazu trichoskopowego brwi specyficzne są włosy rosnące w różnych kierunkach (tzw. obraz znaku drogowego) [17]. W późniejszym okresie choroby dominują szarobrązowe kropki, a następnie pola bliznowacenia pozbawione ujść mieszków włosowych. W 20–25% przypadków zmianom towarzyszy świąd (35–53%) lub ból skóry głowy (trichodynia) [7, 18].

W przypadkach budzących wątpliwości diagnostyczne wykonuje się badanie histologiczne skóry głowy. Biopsję do badania histologicznego pobiera się najczęściej pod kontrolą trichoskopii. W obrazie mikroskopowym widoczne są: nadmierne rogowacenie w lejkach i ujściach mieszków włosowych z hipergranulozą, liszajowaty odczyn limfocytarny wokół lejkowych i podlejkowych fragmentów mieszków włosowych włosów zmminiaturyzowanych i meszkowych, apoptoza i zwyrodnienie wodniczkowe keratynocytów warstwy podstawnej. W późniejszych okresach choroby można stwierdzić okołomieszkowe włóknienie zaciskające nabłonek włosa (ryc. 4) [19, 20].

Etiopatogeneza FFA jest wieloczynnikowa i nadal nie w pełni poznana [21–23]. W artykule dokonano przeglądu najnowszych doniesień dotyczących możliwych czynników wywołujących FFA ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnego znaczenia etiologicznego substancji zawartych w preparatach kosmetycznych.



**Figure 4.** In the microscopic image, the vertical section shows the inflamed epithelium of the hair follicle, surrounded by a band of lamellar fibroplasia, the absence of sebaceous glands and vellus hair, and vertical bands of fibrosis after the hair follicles have been lost and swept away by phagocytic cells

**Rycina 4.** W obrazie mikroskopowym na przekroju wertykalnym widoczny jest zapalnie zmieniony nabłonek mieszkła włosowego, otoczony pasmem blaszkowatej fibroplazji, brak gruczołów łojowych i włosów meszkowych oraz pionowe pasma włóknienia po utraczonych i wymięcionych przez komórki żerne mieszkach włosowych

keratinocytes. In the later stages of the disease, perifollicular fibrosis can be found leading to contraction of the hair epithelium (fig. 4) [19, 20].

The etiopathogenesis of FFA is multifactorial and still not fully understood [21–23]. The article reviews the latest reports on potential factors causing FFA, with particular emphasis on the potential etiological significance of substances contained in cosmetic products.

## HORMONAL FACTORS

FFA occurs mainly in postmenopausal women. Women who become affected before menopause constitute 13.8–15.3%, and 3.4–6.0% of patients are men [7, 24, 25]. In a multicenter retrospective study involving 355 patients, including 343 women, 49 (14%) had premature menopause, of which 31 were due to surgical reasons [7]. Surgical menopause is accompanied by a sharp decrease in serum sex steroid concentrations. Estrogens play a role in the regulation of the hair cycle by reducing the growth of the hair follicle and promoting the transition of catagen to telogen [26]. The decrease in estrogen levels associated with menopause can alter the hair cycle and – in some cases – predispose to the development of FFA. Authors of the publication indicate that hormonal imbalance may cause an inflammatory reaction leading to scar-

## CZYNNIKI HORMONALNE

FFA występuje głównie u kobiet po menopauzie. Kobiety, które chorują przed menopauzą, stanowią 13,8–15,3%, a 3,4–6,0% pacjentów stanowią mężczyźni [7, 24, 25]. W wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym obejmującym 355 pacjentów, w tym 343 kobiety, u 49 (14%) stwierdzono wystąpienie przedwczesnej menopauzy, z czego 31 przypadków z przyczyn chirurgicznych [7]. Menopauzie chirurgicznej towarzyszy gwałtowne zmniejszenie stężeń steroidów płciowych w surowicy. Estrogeny odgrywają rolę w regulacji cyklu włosowego, powodując zmniejszenie wzrostu mieszkła włosa i sprzyjając przejściu katagenu w telogen [26]. Zmniejszenie stężenia estrogenów związanych z menopauzą może zmienić cykl włosowy, a w niektórych przypadkach predysponować do rozwoju FFA. Autorzy publikacji wskazują, że zachwianie równowagi hormonalnej może wywoływać reakcję zapalną prowadzącą u osób predysponowanych do bliznowacenia [27, 28]. Ta hipoteza mogłaby tłumaczyć skuteczność leków antyandrogenowych (finasterydu i dutasterydu) w stabilizacji choroby [27].

Nasiri wsp. [29] porównali stężenie hormonów płciowych w surowicy: testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH), progesteronu 17-OH, androstendionu i prolaktyny, u 30 pacjentek z FFA i 34 osób zdrowych w grupie kontrolnej. Stężenia DHEAS i androstendionu w surowicy były istotnie niższe u pacjentów z FFA w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie było znaczących różnic w stężeniu wolnego testosteronu, LH, FSH, progesteronu 17-OH oraz prolaktyny w surowicy pomiędzy grupą FFA i grupą kontrolną. Niższe stężenie DHEAS i androstendionu w surowicy u pacjentów z FFA w porównaniu z grupą kontrolną wspiera teorię niskiego poziomu androgenów w patogenezie FFA.

Jednocześnie wyniki wielu badań przeczą koncepcji, które mogą sugerować związek FFA z nieprawidłowościami endokrynologicznymi. Na przykład badania Bernardez i wsp. [30], w których dokonano szczegółowej analizy stężenia FSH, LH, estradiolu, androstendionu, 17-OH-progesteronu, prolaktyny, DHEA i testosteronu wskazują, że wyniki tych badań są w granicach wartości prawidłowych u 82–100% pacjentek z FFA. Odchylenia od wartości prawidłowych wykazano u 0–11% pacjentek z FFA w wieku przedmenopauzalnym.

W badaniach przeprowadzonych u mężczyzn z FFA stwierdzono pojedyncze przypadki nieprawidłowości, zarówno związane z podwyższonym, jak i obniżonym stężeniem poszczególnych hormonów płciowych [31].



ring in predisposed individuals [27, 28]. This hypothesis could explain the effectiveness of antiandrogen drugs (finasteride and dutasteride) in stabilizing the disease [27].

Nasiri *et al.* [29] compared the level of serum sex hormones: testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), 17-OH progesterone, androstenedione and prolactin in 30 patients with FFA and 34 healthy people in the control group. Serum concentrations of DHEAS and androstenedione were significantly lower in patients with FFA compared to healthy subjects. There were no significant differences in free testosterone, LH, FSH, 17-OH progesterone, or serum prolactin levels between the FFA group and the control group. Lower serum levels of DHEAS and androstenedione in FFA patients compared to controls support the theories of low androgen levels in the pathogenesis of FFA.

At the same time, the results of many studies contradict the concept that may suggest a relationship between FFA and endocrine abnormalities. For example, studies by Bernardez *et al.* [30], in which a detailed analysis of the concentration of FSH, LH, estradiol, androstenedione, 17-OH-progesterone, prolactin, DHEA and testosterone was carried out, indicating that the results of these tests are within the normal range in 82–100% of patients with FFA. Deviations from normal values have been demonstrated in 0–11% of premenopausal FFA patients.

In studies conducted in men with FFA, single cases of abnormalities were found, both associated with increased and decreased levels of individual sex hormones [31].

Opponents of the concept of hormone involvement in the pathogenesis of FFA indicate that the possible mechanism of action of finasteride and dutasteride in this disease may be related to the inhibition of follicle miniaturization, which is the target of inflammatory changes and fibrosis in the early phase of FFA.

## AUTOIMMUNE FACTORS AND COEXISTING CONDITIONS

There is an association between the occurrence of autoimmune diseases and FFA, which may indicate a possible autoimmune basis for the development of FFA, common elements in genetic predisposition or exposure to similar inducing environmental factors.

Gaffney *et al.* reported a case of discoid lupus erythematosus (DLE) coexisting with FFA in a 69-year-old patient [32, 33]. Shapiro *et al.*, after analyzing a group of 62 patients with FFA, identified 18% of cases with autoimmune connective tissue diseases, including: systemic lupus erythematosus (SLE), dis-

Przeciwnicy koncepcji udziału hormonów w patogenezie FFA wskazują, że możliwy mechanizm działania finasterydu i dutasterydu w tej chorobie może być związany z hamowaniem miniaturyzacji mieszków, które są punktem docelowym zmian zapalnych i włóknienia we wczesnej fazie FFA.

## CZYNNIKI AUTOIMMUNOLOGICZNE I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Obserwuje się związek między występowaniem chorób autoimmunologicznych i FFA, co może wskazywać na możliwe autoimmunologiczne podłoże rozwoju choroby, wspólne elementy w predyspozycji genetycznej lub ekspozycję na podobne indukujące czynniki środowiskowe.

Gaffney i wsp. opisali przypadek tocznia rumieniowatego ogniskowego (*discoid lupus erythematosus* – DLE) współwystępującego z FFA u 69-letniego pacjenta [32, 33]. Shapiro i wsp. po analizie grupy 62 pacjentów z FFA zidentyfikowali wśród nich 18% przypadków z autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej, tj. układowym toczniem rumieniowatym (*systemic lupus erythematosus* – SLE), toczniem rumieniowatym ogniskowym (*discoid lupus erythematosus* – DLE), reumatoidalnym zapaleniem stawów i zapaleniem wielomięśniowym [34]. Tosti i wsp. opisali 7 przypadków współistnienia FFA i tocznia rumieniowatego ogniskowego skóry owłosionej głowy [35].

W 2008 r. Sato i wsp. [36] przedstawili pierwszy przypadek współistnienia FFA i zespołu Sjögrena występującego po menopauzie u pacjentki pochodzenia azjatyckiego. Współwystępowanie FFA i zespołu Sjögrena zostało także opisane przez zespół Furlan i wsp. [37] (1 pacjentka) oraz przez Aragóna i wsp. [38] (4 pacjentów). Dane z piśmiennictwa podają współwystępowanie bielactwa u 2,3% pacjentów z FFA [39]. Moreno-Arrones i wsp. [25] w badaniu wielośrodkowym wykazali zwiększone występowanie niedoczynności tarczycy u chorych na FFA. W grupie badanej niedoczynność tarczycy stwierdzono u 20,8%, a w grupie kontrolnej u 13,1% osób (OR = 1,73; 95% CI: 1,11–2,69).

Poza chorobami autoimmunologicznymi z FFA współwystępuje także często trądzik różowaty [40, 41]. Metaanaliza przeprowadzona przez Liu i wsp. wykazała, że występowanie trądziku różowatego dotyczy 23% chorych na FFA (w porównaniu z 2,39% w populacji ogólnej) [42]. W tabeli 1 podsumowano listę chorób współlistniejących z FFA.

Silny stres uznawany jest za jeden z czynników wywołujących łysienie plackowate, a także w przypadku FFA za czynnik, który może przyspieszyć proces utraty włosów [23]. Przeprowadzone doświadcze-

coid lupus erythematosus (DLE), rheumatoid arthritis and polymyositis [34]. Tosti *et al.* reported 7 cases of coexistence of FFA and focal lupus erythematosus of the scalp [35].

In 2008 Sato *et al.* [36] reported the first case of coexistence of FFA and Sjögren's syndrome in a postmenopausal woman of Asian descent. The coexistence of FFA and Sjögren's syndrome was also described by the team of Furlan *et al.* [37] (1 female patient) and by Aragón *et al.* [38] (4 patients). Data from the literature indicate the coexistence of albinism in 2.3% of patients with FFA [39]. Moreno-Arrones *et al.* [25] in a multicenter study showed an increased incidence of hypothyroidism in patients with FFA. In the study group, hypothyroidism was found in 20.8% and in the control group in 13.1% of patients (OR = 1.73; 95% CI: 1.11–2.69).

In addition to autoimmune diseases, rosacea is also often comorbid with FFA [40, 41]. The meta-analysis by Liu *et al.* showed that rosacea affected 23% of patients with FFA (compared to 2.39% of the general population) [42]. Table 1 presents the list of diseases coexisting with FFA.

Strong stress is considered one of the factors causing alopecia areata, and in the case of FFA, as a factor that can accelerate the process of hair loss [23]. Preclinical experiments performed in a murine model have shown that stress stimulation can induce neurogenic inflammation around hair follicles, increase mast cell degranulation and produce inhibitory factors such as substance P [43].

## GENETIC FACTORS

There are 25 familial cases of FFA reported in the literature, involving a total of 59 patients [44]. Recent research is aimed at identifying polymorphisms of human leukocyte antigens (HLA). Ramos *et al.* identified haplotypes – C\*17:01:01:02/B\*42:01:01:01 and C\*07:02:01:03/B\*07:02:01:01, which occurred more often in both sporadic and familial cases of FFA [45, 46]. The B\*07:02 allele has also been described as a risk factor for FFA [23].

## ENVIRONMENTAL FACTORS

In recent years, there have been many scientific reports on the potential relationship of FFA in patients using sunscreens. Aldoory *et al.* [47], in a research study, showed twice as frequent (48% in the study group vs. 24% in the control group) use of sunscreens in the group of people with FFA compared to the control group. However, the study and its methodology raise a number of doubts, especially considering that other conclusions from this study could indicate that

nia przedkliniczne na modelu mysim wykazały, że stymulacja stresem może wywoływać neurogenne zapalenie wokół mieszków włosowych, prowadzić do wzrostu degranulacji komórek tucznych i wytwarzać czynniki hamujące, takie jak substancja P [43].

## CZYNNIKI GENETYCZNE

W piśmiennictwie opisano 25 przypadków rodzinnego występowania FFA obejmujących łącznie 59 pacjentów [44]. Badania ostatniego okresu nakierowane są na próbę identyfikacji polimorfizmów ludzkich antygenów leukocytnych (HLA). Ramos i wsp. zidentyfikowali haplotypy – C\*17:01:01:02/B\*42:01:01:01 oraz C\*07:02:01:03/B\*07:02:01:01, które częściej występowały zarówno w sporadycznych, jak i w rodzinnych przypadkach FFA [45, 46]. Opisano również allel B\*07:02 jako czynnik ryzyka wystąpienia FFA [23].

## CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień naukowych na temat potencjalnego związku występowania FFA ze stosowaniem preparatów z filtrem. Aldoory i wsp. [47] w ankieternej pracy naukowej wykazali 2-krotnie częstsze (48% w grupie badanej i 24% w grupie kontrolnej) stosowanie filtrów przeciwsłonecznych u osób z FFA w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak artykuł i jego metodyka budzą wiele wątpliwości, szczególnie wnioski z tej pracy mogłyby wskazywać, że osoby z FFA istotnie statystycznie rzadziej korzystają z komputera, myją i farbują włosy oraz stosują środki antykoncepcyjne [47].

Brunet-Possenti i wsp. stwierdzili obecność nanocząsteczek dwutlenku tytanu (TiO<sub>2</sub>) w ujściach mieszków włosowych pacjenta z FFA, który od 10 lat używał filtrów przeciwsłonecznych zawierających TiO<sub>2</sub> [48]. Dwutlenek tytanu to najczęściej stosowany biały barwnik, wykorzystywany m.in. w przemyśle spożywczym (do 2022 roku), farmaceutycznym i papierniczym. Szeroko stosowany jest również w produktach kosmetycznych. Główną, wykorzystywaną w preparatach kosmetycznych cechą TiO<sub>2</sub> jest ochrona skóry przed promieniowaniem UVA i UVB. Wykrycie tej substancji u pacjenta z FFA mogłoby wspierać hipotezę o możliwym znaczeniu preparatów przeciwsłonecznych dla rozwoju tej choroby. Jednak w nowszym badaniu w grupie 20 pacjentów zidentyfikowano TiO<sub>2</sub> wzdłuż łodyg włosowych zarówno u pacjentów z FFA, jak i w grupie kontrolnej osób zdrowych [49], co podważyło wcześniejsze koncepcje dotyczące udziału tej substancji w rozwoju FFA.

Photiou i wsp. podważyli możliwość udziału preparatów kosmetycznych w FFA, argumentując, że produkty do pielęgnacji twarzy zazwyczaj apli-

people with FFA are statistically significantly less likely to: use a computer, wash their hair, dye their hair and use contraceptives [47].

Brunet-Possenti *et al.* observed the presence of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in the hair follicles of a patient with FFA who had been using sunscreens containing TiO<sub>2</sub> for 10 years [48]. Titanium dioxide is the most commonly used white dye, used e.g., in the food (until 2022), pharmaceutical and paper industries. It is also widely used in cosmetic products. The main feature of TiO<sub>2</sub> used in cosmetic preparations is the protection of the skin against UVA and UVB radiation. The detection of this substance in a patient with FFA could support the hypothesis of the possible role of sunscreens in the development of this disease. However, in a more recent study on a group of 20 patients, TiO<sub>2</sub> was identified along the hair shafts of both patients with FFA and in a group of healthy controls [49], which challenged previous concepts regarding the role of this substance in the development of FFA.

Photiou *et al.* challenge the possibility of any cosmetic preparations contributing to the FFA, arguing that facial care products are usually applied with a margin from the scalp line, and that FFA may occur in the occipital region, where sunscreens are not used (fig. 5) [22]. Kanti *et al.*, in a more recent study, analyzing a group of 490 patients, did not confirm a higher incidence of FFA in people using sunscreen products topically, and even a small negative correlation with other cosmetic products was indicated [24]. Maghfour *et al.* conducted a systematic review of 9 studies evaluating the association between sunscreen use and FFA, including a total of 1,248 FFA patients (mean age: 58.9 years; 95.7% women) and 1,459 controls (mean age: 56.9 years old; 89.8% women) [50, 51]. Controls included participants without dermatological conditions and/or with androgenetic alopecia. The results suggest that the use of sunscreen increased the risk of developing FFA by 2.21 times. However, the quality of the scientific studies used for the systematic review was assessed as moderate due to the lack of speci-



Figure 5. A female patient with scarring alopecia corresponding to frontal fibrosing alopecia in the occipital area

Rycina 5. Pacjentka z łysieniem bliznowaciejącym odpowiadającym łysieniu czołowemu bliznowaciejącemu w okolicy potylicy

fikowane są z zachowaniem marginesu od linii skóry owłosionej głowy oraz że FFA może występować w okolicy potylicznej, gdzie kremy z filtrem nie są stosowane (ryc. 5) [22]. W XX roku Kanti i wsp. w badaniu, analizując grupę 490 pacjentów, nie potwierdzili częstszego występowania FFA u osób stosujących miejscowo produkty z filtrami przeciwsłonecznymi i wskazali nawet na niewielką negatywną korelację ze stosowaniem innych produktów kosmetycznych [24]. Maghfour i wsp. dokonali przeglądu systematycznego 9 badań oceniających związek między używaniem filtrów przeciwsłonecznych i występowaniem FFA obejmujących łącznie 1248 pacjentów z FFA (średni wiek: 58,9 roku; 95,7% kobiet) oraz 1459 osób z grupy kontrolnej (średni wiek: 56,9 roku; 89,8% kobiet) [50, 51]. Grupa kontrolna obejmowała osoby bez schorzeń dermatologicznych i/lub z łysieniem androgenowym. Wyniki sugerują, że stosowanie filtrów przeciwsłonecznych zwiększało ryzyko rozwoju FFA 2,21 razy. Jednak jakość badań naukowych wykorzystanych do przeglądu systematycznego oceniona została jako umiarkowana

Table 1. Diseases more frequently coexisting with frontal fibrosing alopecia (FFA) [25, 34, 42]

Tabela 1. Jednostki chorobowe występujące z łysieniem czołowym bliznowaciejącym (FFA) z podwyższoną częstością [25, 34, 42]

| Disease/Jednostka chorobowa                               | No. of patients with FFA and the particular disease/<br>No. of examined FFA patients (%)//Liczba pacjentów z FFA i daną<br>jednostką chorobową/Liczba badanych pacjentów z FFA (%) |
|---|--|
| Hypothyroidism/Niedoczynność tarczycy                     | 60/308 (19.5%)   |
| Rheumatoid arthritis/Reumatoidalne zapalenie stawów       | 21/308 (6.8%)  |
| Acne rosacea/Trądzik różowaty                             | 255/1674 (15.2%)   |
| Vitiligo/Bielactwo  | 7/308 (2.3%)   |
| Systemic lupus erythematosus/Toczeń rumieniowaty układowy | 2/62 (3%)  |
| Discoid lupus erythematosus/Toczeń rumieniowaty ogniskowy | 2/62 (3%)  |
| Polymyositis/Zapalenie wielomięśniowe                     | 1/62 (2%)  |

**Table 2.** Summary of data on products with UV filters as potential factors causing frontal fibrosing alopecia (FFA)

**Tabela 2.** Podsumowanie danych dotyczących preparatów z filtrem UV jako potencjalnych czynników wywołujących łysienie czołowe bliznowaciejące (FFA)

| Potential association between products containing UV filters and FFA/<br>Potencjalny związek preparatów z filtrem UV i FFA  |   |
|---|---|
| For/Za  | Against/Przeciwko   |
| Some retrospective studies indicate more frequent use of UV filters by people with FFA compared to the control group [24, 47, 50, 51]/Część badań retrospektywnych wskazuje na częstsze stosowanie filtrów UV przez osoby z FFA w stosunku do grupy kontrolnej [24, 47, 50, 51] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Several of the more recent retrospective studies do not confirm the association of more frequent use of UV filters by patients with FFA compared to the control group [50]/Część nowszych badań retrospektywnych nie potwierdza zależności częstszego stosowania filtrów UV przez pacjentów z FFA w porównaniu z grupą kontrolną [50].</li> <li>• Titanium dioxide is found along the hair shafts of both FFA patients and healthy individuals [49]/Dwutlenek tytanu występuje wzdłuż łodyg włosowych zarówno u pacjentów z FFA, jak i osób zdrowych [49].</li> <li>• Presence of FFA in the occipital area, where products with UV filters are not used [22]/Występowanie FFA w okolicy potylicznej, gdzie preparaty z filtrami UV nie są stosowane [22]</li> </ul> |

ation of the ingredients of the products used by the patients, the retrospective nature of the analyzed data, and the fact that the collected data were based on the self-assessment of the subjects. Argumentation regarding the role of UV filters in FFA etiopathogenesis is presented in table 2.

ze względu na brak wyszczególnienia składników preparatów, które stosowali pacjenci, retrospektywny charakter analizowanych danych oraz oparcie zebranych danych na samoocenie badanych. Argumentacja dotycząca roli filtrów UV w etiopatogenezie FFA została przedstawiona w tabeli 2.

## CONCLUSIONS

FFA is most common in postmenopausal women – approximately 83–95% of Caucasian and Asian cases, suggesting a hormonal background of the disease. However, the exact role of hormonal factors in the pathogenesis of this type of alopecia has not yet been determined. A higher incidence of autoimmune diseases in patients with FFA suggests an autoimmune basis of the disease.

Among the most frequently studied factors in recent years that could contribute to the occurrence of FFA, sunscreens, widely used in cosmetic products, should be mentioned.

The results available so far in this regard are controversial. Factors raising significant doubts include: the retrospective nature of the research, basing the collected data on the self-assessment of the respondents and the lack of specification of the ingredients of products. Results of the latest studies do not support the association between the use of sunscreen products and FFA.

In the light of current data, sunscreen components cannot be considered as a factor playing a role in the pathogenesis of FFA. This could lead to avoidance of their use and contribute to an increase in the incidence of skin cancer.

## PODSUMOWANIE

FFA najczęściej występuje u kobiet w okresie postmenopauzalnym – około 83–95% przypadków rasy kaukaskiej i azjatyckiej, co sugeruje hormonalne podłoże choroby. Dotychczas jednak nie określono dokładnej roli czynników hormonalnych w patogenezie tej odmiany łysienia. Częstsze występowanie chorób autoimmunologicznych u pacjentek z FFA sugeruje podłoże autoimmunizacyjne schorzenia.

Spśród najczęściej badanych w ostatnich latach czynników, które mogłyby przyczynić się do występowania FFA, należy wymienić filtry przeciwsłoneczne, szeroko stosowane w produktach kosmetycznych.

Dotychczasowe wyniki badań w tym zakresie będą istotne kontrowersje. Do czynników budzących istotne wątpliwości należą: retrospektywny charakter badań, oparcie zebranych danych na samoocenie badanych oraz brak wyszczególnienia składników preparatów. Wyniki najnowszych badań nie potwierdzają związku między stosowaniem produktów przeciwsłonecznych i FFA.

W świetle aktualnych danych nie można uznać składników filtrów przeciwsłonecznych za czynnik odgrywający rolę w patogenezie FFA. Mogłoby to prowadzić do unikania ich stosowania i przyczynić się do wzrostu występowania nowotworów skóry.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.



## References Piśmiennictwo

1. **Kossard S.**: Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 1994, 130, 770-774.
2. **Valesky E.M., Maier M.D.**, 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, 992-999.
3. **Brenner F.M., Oldoni C.**: Frontal fibrosing alopecia: epidemic? *An Bras Dermatol* 2019, 94, 482.
4. **Mirmirani P., Tosti A., Goldberg L., Whiting D., Sotoodian B.**: Frontal fibrosing alopecia: an emerging epidemic. *Skin Appendage Disord* 2019, 5, 90-93.
5. **Rudnicka L., Rakowska A.**: The increasing incidence of frontal fibrosing alopecia. In search of triggering factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1579-1580.
6. **Trager M.H., Lavian J., Lee E.Y., Gary D., Jenkins F., Christiano A.M., et al.**: Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84, 1166-1169.
7. **Vañó-Galván S., Molina-Ruiz A.M., Serrano-Falcón C., Arias-Santiago S., Rodrigues-Barata A.R., Garnacho-Saucedo G., et al.**: Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 670-678.
8. **MacDonald A., Clark C., Holmes S.**: Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 955-961.
9. **Porriño-Bustamante M.L., García-Lora E., Buendía-Eisman A., Arias-Santiago S.**: Familial frontal fibrosing alopecia in two male families. *Int J Dermatol* 2019, 58, e178-e180.
10. **Alegre-Sánchez A., Saceda-Corralo D., Bernárdez C., Molina-Ruiz A.M., Arias-Santiago S., Vañó-Galván S.**: Frontal fibrosing alopecia in male patients: a report of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, e112-e114.
11. **Tan K.T., Messenger A.G.**: Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol* 2009, 160, 75-79.
12. **Melo D.F., de Mattos Barreto T., de Souza Albernaz E., de Carvalho Haddad N., Duarte Tortelly V.**: Ten clinical clues for the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019, 85, 559-564.
13. **Imhof R.L., Villalpando B., Proffer S., Cantwell H., Tolkachjov S., Torgerson R.**: Eyebrow hair loss as a prognostic factor for frontal fibrosing alopecia. *JAAD Int* 2022, 9, 44-45.
14. **Katoulis A.C., Damaskou V., Diamanti K., Pouliaki A., Mortaki D., Zacharitou A., et al.**: Eyebrow involvement in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathologic cohort study for the reversibility of hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 755-757.
15. **Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., Slowinska M.**: Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep* 2011, 5, 82-88.
16. **Rajan A., Rudnicka L., Szepietowski J.C., Lallas A., Rokni G.R., Grabbe S., et al.**: Differentiation of frontal fibrosing alopecia and Lichen planopilaris on trichoscopy: a comprehensive review. *J Cosmet Dermatol* 2022, 21, 2324-2330.
17. **Waśkiel-Burnat A., Rakowska A., Kurzeja M., Czuwara J., Sikora M., Olszewska M., et al.**: The value of dermoscopy in diagnosing eyebrow loss in patients with alopecia areata and frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 213-219.
18. **Mervis J.S., Borda L.J., 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, 112-119.
19. **Stefanato C.M.**: Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology* 2010, 56, 24-38.
20. **Hurt M.A., Weedon D.**: Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. *Dermatol Pract Concept* 2012, 2, 79-82.
21. **Kossard S.**: An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: what does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol* 2019, 60, 335-336.
22. **Photiou L., Nixon R.L., Tam M., Green J., Yip L.**: An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: what does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol* 2019, 60, 99-104.
23. **Miao Y.J., Jing J., Du X.F., Mao M.Q., Yang X.S., Lv Z.F.**: Frontal fibrosing alopecia: a review of disease pathogenesis. *Front Med* 2022, 9, 911944.
24. **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, 1976-1983.
25. **Moreno-Arrones O.M., Saceda-Corralo D., Rodrigues-Barata A.R., Castellanos-González M., Fernández-Pugnaire M.A., Grimalt R., et al.**: Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2019, 44, 404-410.
26. **Hu H.M., Zhang S.B., Lei X.H., Deng Z.L., Guo W.X., Qiu Z.F., et al.**: Estrogen leads to reversible hair cycle retardation through inducing premature catagen and maintaining telogen. *PLoS One* 2012, 7, e40124.
27. **Rác E., Gho C., Moorman P.W., Noordhoek Hegt V., Neumann H.A.M.**: Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 1461-1470.
28. **Vano-Galvan S., Molina-Ruiz A.M., Serrano-Falcón C., Arias-Santiago S., Rodrigues-Barata A.R., Garnacho-Saucedo G., et al.**: Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 670-678.
29. **Nasiri S., Dadkhahfar S., Mansouri P., Rahmani-Khah E., Mozafari N.**: Evaluation of serum level of sex hormones in women with frontal fibrosing alopecia in comparison to healthy controls. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13842.
30. **Bernárdez C., Molina-Ruiz A.M., Vañó-Galvan S., Urech M., Saceda-Corralo D., Moreno-Arrones O.M., et al.**: Sex hormone status in premenopausal women with frontal fibrosing alopecia: a multicentre review of 43 patients. *Clin Exp Dermatol* 2017, 42, 921-923.
31. **Doche I., Nico M.M.S., Gerlero P., Rebeis M., Melo D.F., Tortelly V., et al.**: Clinical features and sex hormone profile in male patients with frontal fibrosing alopecia: a multicenter retrospective study with 33 patients. *J Am Acad Dermatol* 2022, 86, 1176-1178.
32. **Gaffney D.C., Sinclair R.D., Yong-Gee S.**: Discoid lupus alopecia complicated by frontal fibrosing alopecia on a background of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2013, 169, 217-218.

33. Khan S., Fenton D.A., Stefanato C.M.: Frontal fibrosing alopecia and lupus overlap in a man: guilt by association? *Int J Trichology* 2013, 5, 217-219.
34. Banka N., Mubki T., Bunagan M.J.K., McElwee K., Shapiro J.: Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2014, 53, 1324-1330.
35. del Rei M., Pirmez R., Sodr  C.T., Tosti A.: Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 151-153.
36. Sato M., Saga K., Takahashi H.: Postmenopausal frontal fibrosing alopecia in a Japanese woman with Sjögren's syndrome. *J Dermatol* 2008, 35, 729-731.
37. Furlan K.C., Kakizaki P., Chartuni J.C.N., Valente N.Y.S.: Frontal fibrosing alopecia in association with Sjögren's syndrome: more than a simple coincidence. *An Bras Dermatol* 2016, 91 (5 Suppl 1): 14-16.
38. Aragon C.C., Ruiz-Ord ez I., Nieto-Aristiz bal I., Sánchez A., Muñoz L.E., V squez S., et al.: Frontal fibrosing alopecia: an autoimmune manifestation? *Autoimmun Rev* 2021, 20, 102728.
39. Miteva M., Aber C., Torres F., Tosti A.: Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol* 2011, 165, 445-447.
40. Porrino-Bustamante M.L., Fernandez-Pugnaire M.A., Arias-Santiago S.: A cross-sectional study of rosacea and risk factors in women with frontal fibrosing alopecia. *Acta Derm Venereol* 2019, 99, 1099-1104.
41. Pindado-Ortega C., Saceda-Corralo D., Buend a-Casta o D., Fernández-González P., Moreno-Arrones  .M., Fonda-Pascual P., et al.: Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: a potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 596-597e1.
42. Liu L., Chen Y., Chen J., Xue Y., Chen T., Li Y., et al.: Association between frontal fibrosing alopecia and rosacea: results from clinical observational studies and gene expression profiles. *Front Immunol* 2022, 13, 985081.
43. Peters E.M., Liotiri S., Bod  E., Hagen E., B r  T., Arck P.C., et al.: Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol* 2007, 171, 1872-1886.
44. Cuenca-Barrales C., Ruiz-Villaverde R., Molina-Leyva A.: Familial frontal fibrosing alopecia: report of a case and systematic review of the literature. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2021, 21, e320-e323.
45. Dlova N., Goh C.L., Tosti A.: Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol* 2013, 168, 220-222.
46. Ramos P.M., Garbers L.E.F.M., Silva N.S.B., Castro C.F.B., Andrade H.S., Souza A.S., et al.: A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34, 2409-2413.
47. Aldoori N., Dobson K., Holden C.R., McDonagh A.J., Harries M., Messenger A.G.: Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol* 2016, 175, 762-767.
48. Brunet-Possenti F., Deschamps L., Colboc H., Somogyi A., Medjoubi K., Bazin D., et al.: Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, e442-e443.
49. Thompson C.T., Chen Z.Q., Kolivras A., Tosti A.: Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: a pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol* 2019, 181, 216-217.
50. Maghfour J., Ceresnie M., Olson J., Lim H.W.: The association between frontal fibrosing alopecia, sunscreen, and moisturizers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, 395-396.
51. Donati A.: Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol* 2016, 175, 675-676.

Received: 20.11.2022

Accepted: 18.12.2022

Otrzymano: 20.11.2022 r.

Zaakceptowano: 18.12.2022 r.

---

#### How to cite this article

Maciejewska M., Czuwara J., D browska N., Olszewska M., Rudnicka L.: Potential etiological factors in frontal fibrosing alopecia. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 427-436. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126602>.