



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"FRECUENCIA ALÉLICA Y HAPLOTÍPICA DE LOS LOCI HLA-DRB1 Y DQB1 EN
PACIENTES MESTIZOS CON ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE EN COMPARACIÓN
CON REFERENTES HISTÓRICOS"**

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

ANA CRISTINA FRANCO MARÍN

ASESOR:

**LORENA LAMMOGLIA ORDIALES
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,
INVESTIGADOR TITULAR EN DERMATOLOGÍA,
HOSPITAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

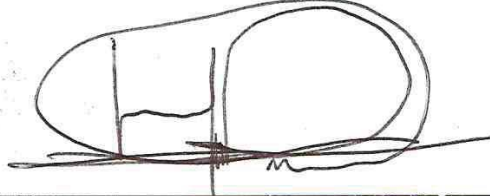
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

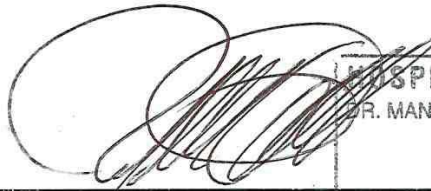
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

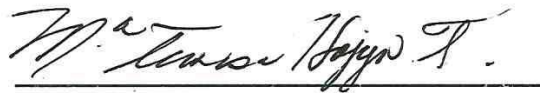
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. María Teresa Hojyo Tomoka
Jefe de la División de Dermatología



Dra. Lorena Lammoglia Ordiales
Asesor Metodológico y Adscrito de la División de Dermatología

“FRECUENCIA ALÉLICA Y HAPLOTÍPICA DE LOS LOCI HLA-DRB1 Y DQB1 EN PACIENTES MESTIZOS CON ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE EN COMPARACIÓN CON REFERENTES HISTÓRICOS”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División Dermatología bajo la dirección de Dra. Lorena Lammoglia Ordiales con el apoyo del Dr. Julio Granados Arriola y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dra. Lorena Lammoglia Ordiales
Investigador Principal

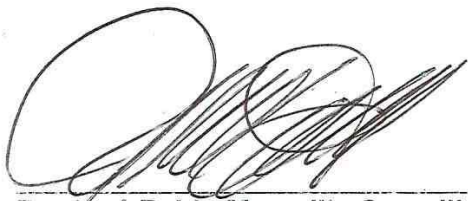


Dra. Ana Cristina Franco Marín
Investigador Asociado Principal



Dr. Julio Granados Arriola
Investigador Asociado

Este trabajo de tesis con número de registro: 06-37-2018 presentado por la alumna Ana Cristina Franco Marín y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. Lorena Lammoglia Ordiales con fecha febrero 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Lorena Lammoglia Ordiales
Investigador Principal

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y felicidad.

Le doy gracias a mis padres Lía y Roger por apoyarme en todo momento, y por haberme dado la oportunidad de tener un excelente educación en el transcurso de mi vida y sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida, e impulsarme a ser mejor persona y profesionalista enseñándome que no existen los imposibles, guiándome siempre a dar lo mejor de mi.

A mi hermana Karla, mi abuelita Yoly y mis tíos por ser parte de mi vida, y ser un pilar en mi formación, y por vivir conmigo cada momento de este largo camino.

A Daniel por ser una parte muy importante en mi vida, por haberme dado todo el apoyo y la paciencia en todos estos años, por hacerme ver lo importante de la vida y sobre todo creer en mi en todo momento.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores, especialmente a Lorena Lammoglia, por haber compartido conmigo sus conocimientos, por haberme guiado en esta investigación, y sobre todo por sus consejos, paciencia y amistad.

A la Dra. Nixma Eljure y al Dr. Proy quienes fueron como unos padres y un ejemplo a seguir para mí, me inspiraron en la decisión de haber estudiado esta especialidad, y sobre todo por haberme adoptado cuando todavía iniciaba este camino, y tenerme la paciencia para enseñarme, guiarme y apoyarme en todo.

Al Dr. Granados, por habernos brindado el apoyo y la orientación para desarrollar el protocolo, y por todo el apoyo y facilidades que nos fueron otorgadas, dándonos la oportunidad de crecer profesionalmente y aprender cosas nuevas.

A todos mis compañeros: Karla, Anahí, Florencia, Luciana y Gerardo por ser unos excelentes amigos, compañeros y hermanos, por apoyarme siempre y sobre todo por ser una familia para mi.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS
9. FIGURAS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La alopecia frontal fibrosante (AFF) es una alopecia primaria cicatricial linfocítica recientemente reconocida, considerada una variante del liquen plano pilar (LPP) caracterizada por un retroceso en línea de inserción frontotemporal. Afecta mayormente a mujeres posmenopáusicas con una edad media de 60 años. Es de etiología desconocida sin embargo se han reportado casos familiares, que apuntan a un posible trasfondo genético.

OBJETIVOS: Describir la frecuencia alélica y haplotípica de los loci HLA-DRB1 y DQB1 en pacientes mestizos con alopecia frontal fibrosante en comparación con referentes históricos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio comparativo, analítico, ambispectivo, transversal, de todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de Alopecia frontal fibrosante de la Clínica de pelo del servicio de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de primera vez o subsecuentes en el 2018, a quienes se realizó un cuestionario con los principales factores de riesgo, y toma de muestra sanguínea para determinación de HLA.

RESULTADOS: Se encontró que HLA-DRB1*0411 en 52 de los 68 alelos, lo cual representa el 78% y se encuentra elevado de manera significativa en pacientes con AFF en comparación con los controles ($P < 0.0001$; OR 189.4; intervalo de confianza del 95% de 78-459).

CONCLUSIÓN: En conclusión este trabajo sugiere la necesidad de estudiar los marcadores inmunogenéticos que regulan la respuesta inmune en particular los loci HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en pacientes con AFF para disecar los subgrupos clínicos del liquen plano que se distinguen de la AFF y añadir los marcadores de ancestría que permitan seleccionar el mejor tratamiento para este padecimiento con base en una terapia individualizada.

Palabras clave: Alopecia, frontal, fibrosante, HLA.

INTRODUCCIÓN

La alopecia frontal fibrosante (AFF) es una alopecia primaria cicatricial linfocítica recientemente reconocida en 1994 por Kossard (1,2), esta es considerada una variante del liquen plano pilar (LPP) caracterizada por un retroceso en línea de inserción frontotemporal. (3,4)

La AFF afecta mayormente a mujeres posmenopáusicas con una edad media de 60 años; sin embargo, está descrita en varones,(2) así como en mujeres pre menopáusicas, siendo una mujer de 23 años la paciente más joven en que se ha observado la enfermedad. (5)

Desde la descripción de la AFF han aumentado los números de casos publicados a nivel mundial, con incremento de la incidencia; sin embargo no existe un estudio en la literatura en donde se especifique esta cifra, ya que la serie más grande publicada fue de 355 pacientes.(5,6)

La manifestación clínica más característica es la recesión de la línea de implantación frontotemporal del pelo que se produce de manera simétrica y bilateral, llegando en ocasiones a extenderse a la región retroauricular (1,7), de igual manera se puede observar eritema perifolicular en el margen de la piel cabelluda cuando la enfermedad se encuentra activa, casi siempre asociada con pérdida de las cejas. (8).

La piel de la zona alopecica presenta cambios cicatriciales irreversibles en su superficie, destacando una piel lisa, con pérdida de los orificios foliculares y una palidez uniforme, que contrasta con las regiones adyacentes, en las que se observa la pigmentación propia del daño actínico crónico, (2) así como presencia de papulas foliculares en frente y mejillas en el 6-37% de los casos.(2)

Hay afección de las cejas, lo cual puede ser la primera manifestación de la enfermedad o después de la recesión de la línea frontotemporal del pelo.(9) Esta se caracteriza por adelgazamiento del 0-77% de los casos y/o pérdida parcial o total del pelo de las cejas en 50-83% de las pacientes.(10) De forma característica, se observa afección del tercio lateral de las cejas,(11) incluso puede haber afección del pelo en otros sitios anatómicos en el 22.2% de los casos como tronco, extremidades superiores e inferiores, axilas o pubis. (8,12).

El diagnóstico puede ser clínico confirmado por el estudio histopatológico (8,13). El hallazgo característico en la tricoscopia de la AFF es una marcada disminución de los ostia foliculares en la zona central del área alopecica, acompañado de eritema, y descamación perifolicular en la periferia de la placa.(2)

Durante la exploración física se debe medir la distancia glabellar-frontal, la cual permite establecer un parámetro diagnóstico, ya que en las mujeres sanas mide en promedio 6 cm; y en casos de AFF la distancia aumenta entre 6.5 y 12.5 cm, con una media de de 8.5 cm; aunque alrededor del 75% de los pacientes presentan una recesión menor de 3cm.(8,2) Se ha establecido una correlación estadísticamente significativa entre la distancia de recesión y el tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que es una medición que ayuda a establecer la severidad de esta entidad. (5)

Aunque la etiología es desconocida, el aumento de la incidencia en los últimos años indica que los factores ambientales juegan un papel importante en su aparición. (14)(15)(10)(8). Se infiere que todos los individuos afectados debieron estar expuestos al mismo factor ambiental hace aproximadamente 30 años, fecha de su descripción.(16) Sin embargo existen

varias teorías que difieren acerca de esta relación proponiendo otros factores involucrados, como los genéticos, autoinmunes y hormonales. (14)

Inicialmente se atribuyó un factor hormonal y racial como factor desencadenante que estaba respaldado por la mayor incidencia en mujeres caucásicas posmenopáusicas (96.5%) (17) y pacientes sometidas a histerectomías. Sin embargo el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de AFF se desconoce. Se cree que inducen una disminución del crecimiento del pelo, al estimular el paso de los folículos pilosos en fase anágena a fase de telógeno, (2) que se ha corroborado con la respuesta favorable obtenida con el uso inhibidores de la 5- α reductasa, no obstante este beneficio clínico también se puede atribuir a la existencia concomitante con alopecia androgenética. (8,10,12,18) . Se ha descrito una diferencia significativamente mayor del uso de anticonceptivos orales en pacientes sanos en comparación con pacientes con AFF sugiriendo un factor protector .(16)

De igual manera la AFF se ha descrito en mujeres pre menopaúsicas, hombres y en poblaciones hispanas, afro-americanas, asiáticas e indias (3,13), en donde la disminución de estrógenos no explica la afección. (14,19)

También se ha establecido una relación con enfermedades autoinmunes que apoyan el factor genético tales como vitíligo, enfermedades tiroideas, lupus, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, liquen escleroso y atrófico(21), liquen plano cutáneo y mucocutáneo en el 17%.(8,9,22,23). La asociación con el liquen plano es más frecuente de lo que se creía previamente (8), sin embargo la enfermedad tiroidea es la enfermedad sistémica relacionada más común.(16). También se ha descrito una relación con la atopia (30%), hiperlipidemia (24%), hipertensión (22%) y depresión (16%). (17)

Es importante mencionar que los primeros casos de AFF se reportaron en Australia, donde la campaña 'Slip-Slop-Slap' promovía el uso de protectores solares para prevenir el cáncer de piel, por lo que se establecieron como posibles factores causales de esta enfermedad. Estos desencadenan una reacción liquenoide contra antígenos epidérmicos y pilosos que podrían explicar los aspectos clínicos y epidemiológicos de la AFF, además la disminución de secreción de sebo en mujeres posmenopáusicas, causa retención de los productos faciales en el infundíbulo folicular.(16,17) No obstante no se puede excluir la posibilidad de que el mayor uso de protectores solares en el grupo AFF refleja la tendencia de estas mujeres a "cuidar" su piel, con el posible uso de otros productos que pudiesen contribuir a la aparición de la AFF. (16).

Por lo anterior se ha intentado demostrar el papel de los emolientes de cara y maquillaje en la AFF, y a pesar que de no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa estos eran más usados en pacientes con AFF, a diferencia de los protectores solares en donde sí existió un aumento del doble de su uso.(16). Sin embargo los estudios que plantean estas hipótesis tiene muchas limitantes metodológicas que ponen en duda esta relación (2). Se desconoce que contienen exactamente los componentes de los fotoprotectores y cremas faciales que pudiesen verse relacionados en la AFF; en las pruebas de parche realizadas en pacientes con AFF fueron positivos hidroxiperóxido de linalol y Bálsamo de Perú, componentes de las cremas y fotoprotectores. Estos hallazgos pueden indicar diferencias en las respuestas inmunológicas de los pacientes a estos alérgenos o simplemente pueden ser un marcador de mayor exposición. (16,24)

No se ha establecido una relación entre limpiadores, toners, acondicionadores, mousse, gel, spray, permanentes y tratamientos para alaciado permanente. Se ha reportado que los pacientes con AFF usan menos tintes de pelo en comparación con los controles. Igualmente los pacientes con AFF refieren menor frecuencia de uso de shampoos para lavado del pelo, lo que se puede atribuir al miedo de perder más pelo con el lavado, o incluso que el lavado frecuente sea

un factor protector.(16)

En el Congreso mundial de Investigación de pelo en 2015 se estableció que el 60% de los pacientes con AFF tenían antecedentes de uso de productos de cuidado del pelo, incluyendo acondicionadores, tintes y spray además del uso de protectores solares (82%), crema para arrugas (55%) y maquillaje líquido (74%).(17)

Se desconoce el papel del tabaquismo en la AFF, en algunos estudios se ha establecido como un factor protector incluso en pacientes que han suspendido el consumo, con una prevalencia mayor de AFF severa en pacientes no fumadores. (25) La exposición crónica a tabaco se encuentra asociada a varias alteraciones hormonales, como una disminución en los niveles de prolactina que podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la AFF.(25)

Existen discrepancias en cuanto a exposición a sustancias químicas, en donde el 19.4% de pacientes con AFF refieren contacto con sustancias tóxicas en áreas laborales, y el 80.6% niega este tipo exposición. (25) No obstante se ha visto un aumento en la exposición a pesticidas.(17)

Existe otro tipo de alopecia denominada “alopecia asociada a toxina botulínica”, en donde se presenta recesión de la línea fronto-temporal, sin datos tricoscópicos de alopecia cicatrizal como pérdida de aperturas foliculares y atrofia; que se ha asociado a aplicación de toxina botulínica con pérdida lateral de las cejas al igual que la AFF. Sin embargo a pesar de que se consideran entidades separadas, solo existe una serie de casos en donde se establece las similitudes con AFF y alopecia androgénica, y no se descarta que se trate de una AFF desencadenada por la aplicación de toxina botulínica. (26)

Por otro lado existe la teoría del factor genético como causa desencadenante de la AFF, que se apoya principalmente en la segregación de la enfermedad en familiares de primer grado. (10) Se han reportado casos familiares de AFF, pero hasta la fecha no se ha realizado un análisis genético detallado. (10)

Los casos familiares aparecen en algunas de las series de AFF más significativas publicadas en los últimos 2 años. En estos trabajos, se proporciona información sobre la incidencia de casos familiares, pero hay poca información disponible sobre las principales características epidemiológicas, clínicas y la evolución en casos específicos con participación familiar.(9)

A pesar de que no se ha conseguido demostrar un componente genético en la etiopatogenia de la AFF, existen antecedentes familiares de la enfermedad en cerca del 8% de los pacientes publicados (5,27,28). Un estudio reciente realizado en 4 familias afectadas, determino 8 casos de madre e hija con AFF, en donde todas las madres tenían AFF posterior al inicio de la menopausia y las hijas habían desarrollado la enfermedad antes de la misma, sugiriendo que los antecedentes familiares podrían asociarse a un inicio más temprano (9), e inclusive se han reportado casos familiares en donde existe un familiar del sexo masculino afectado.(28)

En el 2012 Dlova et. al hicieron una correlación con los únicos tres casos familiares de AFF reportados en la literatura y cuatro casos reportados por ellos, en donde los individuos afectados diferían del patrón epidemiológico más común; dos mujeres de 20 años de edad, una familia afroamericana y un hombre. Concluyendo que las presentaciones familiares son debido a la exposición de los mismos factores ambientales, y a la predisposición genética de cada individuo de reaccionar a estos. (28).

De igual manera en el 2015 Navarro et al publicaron cuatro familias afectadas, con 8 individuos afectados en total, estos se dividían en presentación pre menopáusica y posmenopáusica, en donde en el 50% de madres e hijas el primer signo fue alopecia en cejas. Estas relaciones familiares soportan la hipótesis de que es una enfermedad con patrón genético reforzado por la presencia de enfermedades autoinmunes en tres pacientes posmenopáusicas y una pre menopáusica. Esta relación de AFF familiar y este tipo de enfermedades no había sido previamente descrita.(9)

Pavlosky et al. Realizaron un estudio en el 2015 para determinar que HLA estaba relacionado con LPP, en una población de 40 judíos no-Ashkenazi y 252 voluntarios, en donde se tipificaron los locus DRB1 y DQB1 por métodos moleculares. Comparado con los controles, el grupo de estudio tuvo una frecuencia significativamente mayor del alelo DRB1*11 (62% vs. 21%, valor de p corregido (pc) = 0.001) debido al aumento de las frecuencias de DRB1*11: 01 y DRB1*11: 04. El alelo DQB1*03 también se expresó a una frecuencia significativamente más alta en el grupo de estudio (70% frente a 33%, pc = 0,0005); específicamente, la frecuencia de DQB1*03: 01 se incrementó. La mayoría (82.5%) de los pacientes eran de origen no Ashkenazi. Por lo que concluyeron que el LPP parece estar sobre expresado en pacientes judíos no Ashkenazi y se asocia con una frecuencia aumentada de alelos HLA DRB1*11 y DQB1*03. Estos hallazgos sugieren que los factores inmunogenéticos desempeñan un papel en LPP, por lo que la AFF al ser una variante de LPP pudieran compartir el mismo HLA.(29)

Existe poca evidencia acerca de la determinación del HLA en AFF, Chan D, et al. Reportaron dos casos de AFF familiar con HLA-DR1 negativo, pero en la tipificación del HLA-DRB1 se demostró DRB1*04:XX,11:XX, DRB3: positivo, DRB4: positivo, y DRB5: negativo; por lo que a pesar de que el HLA-DR1 parece no tener una relación con AFF no se descarta la posibilidad de la participación de otros alelos involucrados. (30)

Al igual que Otero et al, describieron un caso de una paciente femenina de 67 años de edad con diagnóstico de alopecia frontal fibrosante cuya hija padecía liquen plano pilar, considerado parte del espectro de la enfermedad, estableciendo la hipótesis del factor genético asociado, basándose en la identificación del mismo tipo de HLA en ambas, HLA DRB1*04,*13 y DQB1*03:02,*06, representando variedades clínicas de alopecia cicatrizal linfocítica, probablemente influenciadas por factores ambientales y hormonales. (31)

Junqueira et al reportaron en 2010 el primer caso de AFF familiar en dos hermanas posmenopáusicas. Ellos establecieron que la AFF es una variante de liquen plano, dermatosis con un factor familiar ya establecido; al igual que el síndrome de Graham-Little Piccardi, otra variante de liquen plano, del cual se ha establecido su relación en dos familias con el HLA-DR1. Por lo que no se debe descartar el factor genético asociado a la AFF, ya que también es una variante y ha aumentado el número de casos familiares reportados. (32)

Debido a todo lo anterior el planteamiento de problema establecido en esta investigación fue: ¿Cuál es la frecuencia alélica y haplotípica de los loci HLA-DRB1 y DQB1 en pacientes mestizos con alopecia frontal fibrosante en comparación con referentes históricos?, con el objetivo de describir la frecuencia alélica y haplotípica de los loci HLA-DRB1 y DQB1 en pacientes mestizos con alopecia frontal fibrosante en comparación con referentes históricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, analítico, ambispectivo, transversal, en donde se incluyeron todos los pacientes mestizos mexicanos (nacidos en México al igual que sus últimas dos generaciones) con diagnóstico clínico e histopatológico de AFF

de la base de datos de la Clínica de pelo del servicio de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el 2018.

El grupo control se tomó de referentes históricos que corresponden al HLA de pacientes mestizos mexicanos no relacionados pareados étnicamente con el grupo de estudio (56% genes nativos amerindios, 40% de genes raza blanca y 4% de raza negra) disponibles en el Departamento de Trasplantes de la División de Inmunogenética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en México, D.F. Se excluyeron del estudio lo pacientes con algún ancestro nacido fuera del país, pacientes que no desearon participar en el estudio y se eliminaron del estudio los pacientes con muestra era insuficiente para la extracción del DNA.

Se realizó exploración física y aplicación de un cuestionario de los factores de riesgo relacionado, así mismo se tomó una muestra de 4 ml de sangre para determinación del HLA por punción de vena periférica.

El DNA genómico se extrajo a partir de las células mononucleares utilizando la técnica de expulsión salina y Proteinasa K. La identificación de los polimorfismos de los genes del MHC se realizó mediante la técnica de oligonucleótidos específicos de alelo (ASO) posterior a la amplificación del DNA con la técnica de PCR. Para los locus se llevó a cabo mediante el estuche comercial Tepnel-Luminex SSO (del inglés, single stranded oligonucleotide). Se realizó tipificación de HLA de alta resolución por hibridación dot-blot del DNA amplificado con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia marcadas con digoxigenina dideoxiuridina trifosfato.

Para caracterizar la población se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas ordinales serán analizadas con U de Mann Whitney y las cualitativas nominales con prueba de Chi cuadrada. Específicamente las frecuencias génicas serán comparadas entre pacientes y referentes históricos cuya significancia se analizará con la prueba de Chi cuadrada de Yates (X²Y) y la prueba exacta de Fisher, el valor de p se modificará utilizando la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones.

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de AFF de los cuales el 100% eran mujeres. El rango de edad más afectado fue entre 50-60 años. El paciente de menor edad tenía 36 años y el de mayor edad 84 años, con una media de 65 años. La edad promedio al momento del diagnóstico de la enfermedad fue de 61 años (DS=12.265), siendo diagnosticada en 82.4% (n=28) después de los 50 años, y en 17.6%(n=6) antes de los 50 años. La edad mínima de diagnóstico fue a los 30 años y la máxima 82 años.

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad la media fue de 6.35 años; 27 pacientes (79.4%) tenían menos de 10 años de evolución y 7 pacientes (20.6%) más de 10 años. El mínimo de años de duración fue un año, y el máximo 34 años, con una desviación estándar de 5.82.

El 47.1% (n=16) tenía antecedente familiar positivo de alopecia, y el 52.9% (n=18) negó cualquier antecedente de pérdida de pelo. El 51.5% refirió afección de la hermana, el 27.3% de la madre, el 18.2% de tías y el 3% del padre.

Entre los factores de riesgos reportados el 91.2% (n=31) se encontraba en la posmenopausia, y el 8,8%(n=3) eran premenopáusicas. 14 pacientes (41.2%) refirieron uso de anticonceptivos orales y 20 pacientes (58.8%) negó su uso. El tiempo promedio de su uso fue de 24.32 meses (DS=65.349), con un tiempo máximo de uso de 360 meses y un mínimo de 2 meses. En cuanto a las enfermedades autoinmunes el 47.05% (n=16) no tuvo ninguna asociación, 1 paciente (2.9%) presentó vitiligo, 1 paciente (2.9%) lupus eritematoso sistémico, 5 pacientes (14.7%) tuvieron hipotiroidismo y 9 pacientes (26.5%) liquen plano pigmentado.(Figura 4) Una paciente tenía coexistencia de Síndrome de Sjögren (2.9%) con liquen plano pigmentado, y otra hipotiroidismo, liquen plano pigmentado y vitiligo. El 61.2% (n=21) negaba antecedentes de atopía; el 58.8% (n=20) refirió hiperlipidemia, 52.9% (n=18) fueron hipertensos. En cuanto a los productos de cuidado de cara el 35.3% (n=12) negó su uso, 3 pacientes (8.8%) utilizaba maquillaje líquido, 3 pacientes (8.8%) cremas antiarrugas, el 17.6% (n=6) utilizó emolientes, y el 29.9% (10 pacientes) usaban más de un producto. EL 55.9% negó uso de protectores solares previo a la presentación de la alopecia. El 44.1% (n=15) negó uso de productos de cuidado de pelo, 5.9% (n=2) refirió uso de mousse, el 20.6% (n=7) uso de spray, el 8,8% crema para peinar (n=4), 2.9% (n=1) aceites para peinar, 2.9% (n=1) gel y el 14.5% refirió uso de más de un producto. El 32.4% (n=11) refirió uso de los productos 7 veces por semana, el 11.8%(n=4) refirió uso de 5 veces por semana, el 5.9% (n=2) una vez por semana y 2.9 (n=1) tres veces por semana, con un promedio de uso de tres veces por semana (DS=3.229). El 64.7% refirió uso de tintes de pelo (n=22). El 73.6% (n=25) negó uso de permanentes y el 26.4% de los pacientes (n=9) refirió rizado permanente. 4 pacientes(11.8%) refirieron exposición a sustancias tóxicas; dos pacientes (5.9%) a pesticidas, uno a insecticidas(2.9%) y otro (2.9%) a solventes. El 73.5%(n=25) de los pacientes negaron consumo de cigarrillos, y el 26.5% (n=9) que refirió consumo la media de consumo fue de 16.65 cigarrillos/semana (DS=36.998). Solo dos pacientes refirieron (5.9%) aplicación de toxina botulínica.

El rango de recesión de línea frontotemporal de 8 a 12 centímetros fue el más frecuente en el 55.9%(19 pacientes), seguido del rango de 3-8cm en 32.4% (n=11); la afección mínima fue de 6 centímetros y la máxima de 14.2 centímetros, con una media de 9.062 (DS= 2.1985), con mayor afección frontotemporal en el 85% (29 pacientes).(Figura 1) El 91.17% (n=31) refirió pérdida de pelo en otros sitios anatómicos, el 100% refirió de esos refirió pérdida de las cejas, el 32.35%(n=11) pérdida de pelo en axilas, el 14.7% (n=5) en pubis, 17.64% (n=6) en pestañas. 41.2% (n=14) tuvieron solo pérdida de cejas, y el 50%(n=17) tuvieron pérdida de pelo en más de una topografía. (Figura 1,2).

Una familia de cuatro hermanas y una hija estuvieron afectadas con AFF, tres de ellas tenían liquen plano pigmentado, una con vitiligo, hipotiroidismo y liquen plano pigmentado (Figura 3,4); así como otra madre e hija con AFF ambas con hipotiroidismo. (Tabla 1)

Se encontró que HLA-DRB1*0411 en 52 de los 68 alelos, lo cual representa el 78% y se encuentra elevado de manera significativa en pacientes con AFF en comparación con los controles ($P < 0.0001$; OR 189.4; intervalo de confianza del 95% de 78-459).

DISCUSIÓN.

La AFF es un alopecia cicatrizal de etiología desconocida la edad promedio de presentación de esta alopecia es a a los 60 años, siendo mas frecuente en pacientes en mujeres posmenopausicas mayores de 50 años (2,5), lo que corresponde a las mismas cifras encontradas en este estudio, sin embargo el promedio fue mayor siendo de 65 años. A pesar de que esta alopecia se ha reportado en hombres, en nuestra estudio el 100% fue mujeres, y la menor fue de 36 años, en donde la

madre tenía AFF; se ha establecido la hipótesis que cuando existe un patrón de afección familiar la edad de presentación puede ser menor, lo que podría explicar la afección de esta paciente.

El tiempo promedio de duración de la enfermedad fue de 6.35 años, siendo el menor 1 año, en una paciente con afección familiar. Se ha establecido una correlación estadísticamente significativa entre la distancia de recesión y el tiempo de evolución de la enfermedad(5), por lo que es una medición que ayuda a establecer la severidad de esta entidad. Lo que es corroborado en este estudio en donde la paciente que presentó una recesión de 14.2cm, tenía una duración de 11 años de la enfermedad y la menor de 6 cm tenía un año de evolución; no obstante dos pacientes con afección de 14cm tenía un tiempo de evolución de tres años.

La manifestación clínica más característica es la recesión de la línea de implantación frontotemporal del pelo que se produce de manera simétrica y bilateral, llegando en ocasiones a extenderse a la región retroauricular(1), la distancia aumenta entre 6.5 y 12.5 cm, con una media de 8.5 cm; (8,2). En nuestro estudio el rango más frecuente fue de 8-12cm con un porcentaje de 55.9, con un promedio de 9.02cm, mayor al reportado en la literatura. Hay afección de las cejas, lo cual puede ser la primera manifestación de la enfermedad o después de la recesión de la línea frontotemporal del pelo.(9) Esta se caracteriza por adelgazamiento del 0-77% de los casos y/o pérdida parcial o total del pelo de las cejas en 50-83% de las pacientes.(10) En nuestros pacientes el 91.17% (n=31) refirió pérdida de pelo en otros sitios anatómicos, el 100% refirió de esos refirió pérdida de las cejas, ninguno adelgazamiento. El 22.2% de los casos se ha reportado pérdida en otros sitios anatómicos como tronco, extremidades superiores e inferiores, axilas o pubis. (8,12), 41.2% (n=14) tuvieron solo pérdida de cejas, y el 50%(n=17) tuvieron pérdida de pelo en más de una topografía; por lo que excede a lo antes reportado.

A pesar de que no se ha conseguido demostrar un componente genético en la etiopatogenia de la AFF, existen antecedentes familiares de la enfermedad en cerca del 8% de los pacientes publicados (5,28,29), sin embargo en nuestra serie esta cifra fue más elevada siendo del 47.1%, esta elevación de los antecedentes podría ser explicada debido a que los pacientes desconocen los tipos de alopecia, y podrían hacer referencia a otros tipos que no sean AFF.

Aunque la etiología es desconocida, el aumento de la incidencia en los últimos años indica que los factores ambientales juegan un papel importante en su aparición. (14)(15)(10)(8). Sin embargo existen varias teorías que difieren acerca de esta relación proponiendo otros factores involucrados, como los genéticos, autoinmunes y hormonales. (14) Inicialmente se atribuyó un factor hormonal y racial como factor desencadenante que estaba respaldado por la mayor incidencia en mujeres caucásicas posmenopáusicas (96.5%), lo que concuerda con nuestra investigación en donde el 91.2% eran posmenopáusicas. Sin embargo el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de AFF se desconoce. Se cree que inducen una disminución del crecimiento del pelo, al estimular el paso de los folículos pilosos en fase anágena a fase de telógeno, (2) que se ha corroborado con la respuesta favorable obtenida con el uso de inhibidores de la 5- α reductasa, no obstante este beneficio clínico también se puede atribuir a la existencia concomitante con alopecia androgénica. (8,10,12,18) . Sin embargo a pesar de que el uso de anticonceptivos orales se ha establecido como un factor protector, con una diferencia significativamente mayor del uso de anticonceptivos orales en pacientes sanos en comparación con pacientes con AFF , en nuestro estudio 14 pacientes (41.2%) refirieron uso de anticonceptivos orales y 20 pacientes (58.8%) negó su uso; por lo que este factor no puede ser corroborado.

También se ha establecido una relación con enfermedades autoinmunes que apoyan el factor genético tales como vitíligo, enfermedades tiroideas, lupus, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, liquen escleroso y atrófico(21) y liquen plano cutáneo y mucocutáneo en el 17%.(8,9,22,23). La asociación con el liquen plano es más frecuente de lo que se creía previamente (8), sin embargo la enfermedad tiroidea es la enfermedad relacionada más común.(16) En este estudio el 55.9% refirió una enfermedad autoinmune asociada; la más frecuente fue el LPP con un 26.5%, y en segundo lugar de frecuencia las enfermedades tiroideas con un 14.7%..La coexistencia de AFF y LPP es rara y fue reciente descrita. Hasta la fecha, se han notificado 64 pacientes con dos series de 24 y 37 pacientes y casos aislados; 62 pacientes eran mujeres, la mayoría posmenopáusicas con piel oscura y solo tres casos con fototipo III. Todos los pacientes tiene LPP facial y casi un tercio puede presentar otra afectación de otra area fotoexpuesta, principalmente el cuello. algunos autores lo consideran parte del mismo espectro de la enfermedad y establecen una relacion entre ellas, e incluso lo establecen como un factor predictivo de AFF. (33,34,35) En una serie de casos reportada la caída de pelo precedió al LPP por 14 meses, en nuestras pacientes no se estableció la duracion de la presentacion del LPP pero en el 100% la AFF precedió al LPP (33). En cuanto a la topografía las pacientes tenían LPP de predominio facial, con extension a cuello y solo una con afección de dorso de las manos. Es importante mencionar que en los pacientes con factor familiar asociado, hubo asociacion en una paciente de vitiligo, LPP e hipotiroidismo, y en la familia 2 la madre e hija tuvieron hipotiroidismo. Un paciente aislado presento Síndrome de Sjogren y LPP.

También se ha descrito una relación con la atopia (30%), hiperlipidemia (24%), hipertensión (22%) y depresión (16%). (17) En nuestro estudio el 38.8% refería antecedentes de atopia; el 58.8% refirió hiperlipidemia, 52.9% fueron hipertensos, lo que a diferencia de la bibliografía presenta una frecuencia más elevada. No se puede establecer una relación, ya que el promedio de edad de nuestra población es de 69 años, edad en donde hay mayor incidencia de enfermedad cronicodegenerativas.

En cuanto al fotoprotector es importante mencionar que los primeros casos de AFF se reportaron en Australia, donde la campaña 'Slip-Slop-Slap' promovía el uso de protectores solares para prevenir el cáncer de piel, por lo que se establecieron como posibles factores causales de esta enfermedad. Por lo que Aldoori et al realizo un estudio comparativo en donde el uso de protectores solares específicos en el grupo AFF fue el doble que el de los controles, con el 48% del grupo AFF usando filtros solares al menos dos veces a la semana en comparación con el 24% en el grupo control. (16) Sin embargo en nuestros pacientes el 55.9% nego el uso de protectores solares. Esta asociacion ha sido fuertemente debatida e incluso Seegobin et al, descartan la asociacion de los protectores solares y de cuidado de la cara como previamente se habia descrito por deficiencias metodológicas en los estudios.(36) Debido a que nuestra población es de un estrato socioeconomico bajo, el 35.3% nego uso de productos de cuidado de cara, sin embargo la población restante (64.7%) refirió uso de múltiples productos, siendo difícil poder atribuir o establecer una relación con un solo producto. El 26.7% refirió uso de crema antiarrugas porcentaje mucho menor que el reportado de 55% (17), y el 32.5% uso de maquillaje liquido, cifra inferior a lo reportado de 74%.(17); sin embargo todos estos pacientes usaban multiples productos al mismo tiempo.

No se ha establecido una relación entre limpiadores, toners, acondicionadores, mousse, gel, spray, permanentes y tratamientos para alaciado permanente. Sin embargo en el Congreso mundial de Investigación de pelo en 2015 se estableció que el 60% de los pacientes con AFF tenían antecedentes de uso de productos de cuidado del pelo, siendo un porcentaje mayor al observado en nuestra población con un 55.9%, siendo el spray el más comun en el 20.6% de los pacientes. Se ha reportado que los pacientes con AFF usan menos tintes de pelo en comparación con los controles (64% vs 82%, $p < 0.01$). Sin embargo en nuestro estudio el 64.7% refirió el uso de los mismos.(16) El 70.6% nego permanentes.

En cuanto al tabaquismo se desconoce su papel en la AFF, en algunos estudios se ha establecido como un factor protector incluso en pacientes que han suspendido el consumo, con una prevalencia mayor de AFF severa en pacientes no fumadores. (25) Sin embargo la mayoría de los individuos estudiados negaron el tabaquismo (73.5%), poniendo en duda el factor protector previamente mencionado.

Existen discrepancias en cuanto a exposición a sustancias químicas, en donde el 19.4% de pacientes con AFF refieren contacto con sustancias tóxicas en áreas laborales, y el 80.6% niega este tipo de exposición. (25) No obstante se ha visto un aumento en la exposición a pesticidas.(17) Lo que corresponde a nuestra población en donde el 88.2% negó exposición y únicamente 4 individuos refirieron exposición laboral, dos a pesticidas, uno a solventes y otro a insecticidas.

Existe otro tipo de alopecia denominada "alopecia asociada a toxina botulínica", en donde se presenta recesión de la línea fronto-temporal, sin datos tricoscópicos de alopecia cicatrizal como pérdida de aperturas foliculares y atrofia; que se ha asociado a aplicación de toxina botulínica con pérdida lateral de las cejas al igual que la AFF. Sin embargo a pesar de que se consideran entidades separadas, solo existe una serie de casos en donde se establece las similitudes con AFF y alopecia androgénica, y no se descarta que se trate de una AFF desencadenada por la aplicación de toxina botulínica. (27) No obstante en nuestros pacientes solo dos refirieron aplicación previa de toxina, con datos de alopecia cicatrizal, por lo que específicamente en estos casos no se considera una alopecia asociada a toxina.

Por otro lado existe la teoría del factor genético como causa desencadenante de la AFF, ésta se apoya principalmente en el hecho de que la segregación de la enfermedad es mayor en familiares de primer grado, que en individuos no relacionados. (10) Se han reportado familias donde existen varios casos dentro una misma familia nuclear, aunque hasta la fecha no se ha realizado un análisis genético detallado (10). Existe poca información disponible sobre las principales características epidemiológicas, clínicas y la evolución en casos específicos con participación familiar.(9) Navarro et al. Realizó un estudio en 4 familias afectadas y determinó 8 casos de madre e hija con AFF, en donde todas las madres tenían AFF posterior al inicio de la menopausia y las hijas habían desarrollado la enfermedad antes de la misma, sugiriendo que los antecedentes familiares podrían asociarse a un inicio más temprano (9). En la Tabla 1 podemos ver las dos familias afectadas en donde en la familia 2 la hija si tuvo una edad menor de presentación en comparación con el promedio establecido en la literatura siendo premenopáusica de 36 años, con una duración de la enfermedad de tres años. Sin embargo en la familia 1, se difiere la hipótesis previamente mencionada debido a que la edad de presentación fue en la posmenopausia de 52 años, con una duración de un año de la enfermedad con una recesión frontoparietal de 6 cm, probablemente debido a que fue diagnóstica al inicio de la enfermedad.

Pavlosky et al. en 2015 determinaron el HLA relacionado con LPP, en una población de 40 judíos no-Ashkenazi y lo compararon con 252 voluntarios, se tipificaron los loci HLA-DRB1 y HLA-DQB1 por métodos moleculares. Comparado con los controles, el grupo de estudio mostró una frecuencia significativamente mayor del alelo HLA-DRB1*11 (62% vs. 21%, p corregido (p)= 0.001) mediante alta resolución encontraron los subtipos DRB1*11:01 y DRB1*11:04, en el locus HLA-DQB1 mostraron también una alta frecuencia del alelo HLA-DQB1*03:01; debido al desequilibrio del ligamiento con los alelos HLA-DRB1 descritos. Estos hallazgos sugieren la participación directa de factores inmunogenéticos en la susceptibilidad a LPP (38). Estos datos también son congruentes con la hipótesis de que esta variante del liquen plano es un subgrupo clínico del liquen plano y es una demostración de la gran heterogeneidad clínica y genética de este padecimiento. También sugiere que el mecanismo inmunogenético de este padecimiento y de sus variantes clínicas está fuertemente influido por las

susceptibilidad genética a la inmunidad; falta saber el factor desencadenante que suponemos es de origen infeccioso (viral, bacteriano o parasitario).

En el caso particular de AFF se ha reportado la presencia de HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*11, ambos en desequilibrio de ligamiento con el HLA-DQB1*03:01 (39,40), sin embargo estos estudios iniciales son en reportes aislados de familias pequeñas y obliga a la expansión en otras poblaciones donde la prevalencia de la enfermedad es más prevalente como es el caso de poblaciones africanas o de mestizos mexicanos con influencia africana.

Este trabajo mostró que la AFF en mexicanos parece ser un subgrupo clínico de LPP basado en los alelos de los genes que regulan la respuesta inmune, en particular de los genes HLA-DRB1 y HLA-DQB1. Estos datos en mestizos mexicanos mostraron también que la influencia africana en el mestizaje de México parece contribuir a la exposición genética, basado en fototipos I-III de los pacientes que participaron en este estudio. Conviene confirmar este dato mediante marcadores genéticos de ancestría étnica como los polimorfismos llamados STR (short tandem repeats).

Estos marcadores de ancestría también llamados AIM (Ancestry informative markers) permitirán también dilucidar e México otro tipo de mestizaje como el asiático en la susceptibilidad a la AFF.

Es interesante que en la literatura se describen alelos asociados que también sugieren un fondo de autoinmunidad como el alelo HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 que han sido descritos en artritis reumatoide y en enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica inespecífica), y también el HLA-DRB1*11 que está asociado con esclerodermia. Este trabajo es también congruente con la hipótesis de un fondo autoinmune, aunque falta detallar el mecanismo por el cual dicha autoinmunidad tiene como órgano blanco la piel, y también la localización en la zona frontotemporal; en este sentido probablemente participen en el mecanismo fisiopatogénico quimiocinas sintetizadas en la piel que atraen células poseedoras de receptores de estas quimiocinas, que eventualmente serían las inductoras del daño característico de la AFF.

CONCLUSIÓN

En conclusión este trabajo sugiere la necesidad de estudiar los marcadores inmunogenéticos que regulan la respuesta inmune en particular los *loci* HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en pacientes con AFF para disecar los subgrupos clínicos del liquen plano que se distinguen de la AFF y añadir los marcadores de ancestría que permitan seleccionar el mejor tratamiento para este padecimiento con base en una terapia individualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. Arch Dermatol. 1994;130:770–4
2. Esteban L, Molina A, Requena L. Actualización en alopecia frontal fibrosante. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(4):293–304.
3. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. Int J Lab Hematol. 2016;38(1):42–9.
4. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):955–61.
5. Vañó 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(4):670–8.
6. Martínez M, Churruca M. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Epidemiology and Treatment. Actas

- Dermosifiliogr 2015;106(9):757–8.
7. Ladizinski B, Bazakas A, Selim M, Olsen E. Frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):749–55.
 8. Tan K, Messenger A. Frontal fibrosing alopecia: Clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):75–9.
 9. Navarro M, Navarro V, Ramírez A, Martínez M, Molina C, González M, et al. Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(1):64–9.
 10. Tziotzios C, Stefanato C, Fenton D, Simpson M, McGrath J. Frontal fibrosing alopecia: reflections and hypotheses on etiology and pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2016;847–52.
 11. Moreno D, Ferrándiz L, Camacho F. Alopecia frontal fibrosante. Valoración diagnóstica y terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:594-602
 12. Georgala S, Katoulis A, Befon A, Danopoulou I, Georgala C. Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):157–8.
 13. Nusbaum B, Nusbaum A. Frontal fibrosing alopecia in a man: Results of follicular unit test grafting. *Dermatologic Surg.* 2010;36(6):959–62.
 14. Ormaechea N, López A, Zubizarreta J, Jaka A, Panés A, Tuneu A. Alopecia frontal fibrosante en el varón: presentación de 12 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(10):836–44.
 15. De Quintana A, Piris X, Valle N, Hierro M. Alopecia frontal fibrosante: una enfermedad en auge. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2016; 39 (3): 443-446
 16. Aldoori N, Dobson K, Holden C, McDonagh A, Harries M, Messenger A. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):762–7.
 17. Bergfeld W, Christiano A, Hordinsky M, Barbosa V, Bergfeld W, Betz R, et al. Proceedings of the Ninth World Congress for Hair Research (2015). *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2017;18(1):S1–28.
 18. Katoulis A, Georgala S, Bozi E, Papadavid E, Kalogeromitros D, Stavrianeas N. Frontal fibrosing alopecia: treatment with oral dutasteride and topical pimecrolimus. *JEADV.* 2009;23:570–620.
 19. Katsarou A, Papagiannaki K. Frontal fibrosing alopecia. *Ski Mucosa Menopause. Manag Clin Issues.* 2015;71(3):105–9.
 20. Antonia M, Piñeros L, Juliana C, Gómez D, Hernando L, Macías M. El inmunoprivilegio del folículo piloso. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2014; 42 (4-6): 109-116.
 21. Feldmann R, Harms M, Saurat J. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia| Postmenopausale frontale fibrosierende Alopezie. *Hautarzt.* 1996;47(7):25–7.
 22. Faulkner C, Wilson N, Jones S. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol.* 2002;43(1):65–7.
 23. Stefanato C, Khan S, Fenton D. Frontal fibrosing alopecia and lupus overlap in a man: Guilt by association?. *Int J Trichology.* 2013;5(4):217.
 24. Donati A. Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol.* 2016;175(4):675–6.
 25. Fonda P, Saceda D, Moreno O, Alegre A, Vaño S. Frontal fibrosing alopecia and environment: may tobacco be protective?. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(2):e98–9.
 26. Chiang Y, Tosti A, Chaudhry I, Lyne L, Farjo B, Farjo N, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):666–70.
 27. Di Pietro A, Piraccini B. Frontal Alopecia after Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Forehead Wrinkles: An Underestimated Entity?. *Skin Appendage Disord.* 2016;2:67–69.
 28. Dlova N, Goh C, Tosti A. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):220–2.
 29. Pavlovsky L, Israeli M, Sagy E, Berg A, David M, Shemer A, et al. Lichen Planopilaris is Associated with HLA DRB1 * 11 and DQB1 * 03 Alleles. 2015;177–80.
 30. Chan D, Kartono F, Ziegler R, Abdulwahab N, Di Paola N, Flynn J, et al. Absence of HLA-DR1 positivity in 2 familial cases of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):e208–10.
 31. Otero M, Calleja S, Sánchez P, Samaniego E, García J, Rodríguez M. Frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris in HLA-identical mother and daughter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(2):162–5.
 32. Junqueira A, Vincenzi C, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in two sisters. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):1154–5
 33. Dlovan N. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? . *British Association of Dermatologists* 2013 168, pp426–460
 34. Uwakwe L, Cardwell L, Dothard E, Baroudi B, McMichael AJ. Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol.* 2018 .1;17(4):397-400.
 35. Franco M, García M, Lozano B, Ramos C. Frontal fibrosing alopecia and extrafacial lichen planus pigmentosum in a caucasian woman. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):76-8.
 36. Seegobin S, Tziotzios C, Stefanato C, Bhargava K, Fenton DA1, McGrath J. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1407-1408

FIGURAS Y TABLAS.

Figura 1. Femeninos con AFF y pérdida de cejas.



Figura 2. Pérdida de cejas y pesatañas en la AFF



Figura 3. Hermanas con AFF y LPP.



Figura 4. Pacientes con liquen plano pigmentado



Tabla 1. Descripción de factores clínicos de familias con AFF

| Integrante de familia | Edad al diagnóstico (años) | Duración de enfermedad (años) | Recesión frontoparietal (cm) | Enfermedades autoinmunes |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Familia 1 | | | | |
| 1 | 57 | 12 | 13 | LPP |
| 2 | 72 | 4 | 14.2 | Ninguna |
| 3 | 82 | 11 | 11.4 | LPP |
| 4 | 64 | 15 | 13.5 | Hipotiroidismo, vitiligo y LPP |
| 5 | 52 | 0.8 | 6 | Ninguna |
| Familia 2 | | | | |
| 1 | 56 | 55 | 8.2 | Hipotiroidismo |
| 2 | 36 | 3 | 7.5 | Hipotiroidismo |

LPP. Liquen plano pigmentado.