



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

AMANDA ARAUJO DOS REIS BOTEGA

ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO COMPARATIVO ENTRE:
ALOPECIA CICATRICIAL E NÃO CICATRICIAL

SCARRING VS. NON-SCARRING ALOPECIA: AN INTEROBSERVER
HISTOPATHOLOGIC REPRODUCIBILITY STUDY

CAMPINAS

2023

AMANDA ARAUJO DOS REIS BOTEGA

**ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO COMPARATIVO ENTRE:
ALOPECIA CICATRICIAL E NÃO CICATRICIAL**

**SCARRING VS. NON-SCARRING ALOPECIA: AN INTEROBSERVER
HISTOPATHOLOGIC REPRODUCIBILITY STUDY**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração de Anatomia Patológica.

Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the requirements for obtaining the title of Master in Sciences, in the area of concentration of Pathological Anatomy.

ORIENTADOR: PROFA. DRA. MARIA LETÍCIA CINTRA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO, DEFENDIDA PELA
ALUNA AMANDA ARAUJO DOS REIS BOTEGA E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. MARIA LETÍCIA CINTRA.

CAMPINAS
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Rosana Evangelista Poderoso - CRB 6652

B657e Botega, Amanda Araujo dos Reis, 1990-
Estudo histomorfológico comparativo entre : alopecia cicatricial e não cicatricial / Amanda Araujo dos Reis Botega. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Maria Leticia Cintra.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Alopecia. 2. Histologia comparada. I. Cintra, Maria Leticia, 1951-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Scarring vs non-scarring alopecia : an interobserver histopathologic reproducibility study

Palavras-chave em inglês:

Baldness

Histology, Comparative

Área de concentração: Anatomia Patológica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Maria Leticia Cintra [Orientador]

Larissa Bastos Eloy da Costa

Leticia Fogagnolo

Data de defesa: 30-01-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0357-4053>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5191962389365902>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

AMANDA ARAUJO DOS REIS BOTEGA

ORIENTADOR: MARIA LETÍCIA CINTRA

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. MARIA LETICIA CINTRA

2. PROFA. DRA. LARISSA BASTOS ELOY DA COSTA

3. PROFA. DRA. LETICIA FOGAGNOLO

Programa de Pós-Graduação em Ciências médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/01/2023

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dra. Maria Letícia Cintra, orientadora do projeto que me auxiliou e conduziu com atenção no caminho desse projeto.

À aluna de iniciação científica Carolina Viza Amorim pela competência e ajuda indispensável na avaliação dos prontuários, além do amparo nos momentos difíceis e amizade.

À Prof.^a Dra. Fernanda Teixeira por toda ajuda na revisão e submissão do artigo para publicação.

À bioestatística Cleide Aparecida Moreira Silva, da Comissão de Pesquisa da Divisão de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, prestou consultoria estatística.

À Marcia Aguiar dos Santos, técnica administrativa do programa de Ciências Médicas, pelas orientações sobre os procedimentos durante todo o processo.

Às técnicas do laboratório de anatomia patológica Ana Claudia Sparapani Plaza e Arethusa de Souza, que realizaram o preparo de todos os espécimes para análise histológica e colorações especiais.

À Maria do Carmo Machado da Silva, secretária da subcomissão da Pós-Graduação e Elisabeth Justi Rodrigues, secretária da área de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia por toda ajuda e atenção em todos os momentos.

Ao Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Campinas, Comissão de Pós Graduação e Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro (processo nº 2020/07199-0).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A distinção entre alopecia cicatricial e não cicatricial pode não ser um procedimento simples tanto na visão clínica quanto na histopatológica.

Objetivos: Procuramos estudar a variabilidade interobservador na avaliação histopatológica da alopecia cicatricial *versus* alopecia não cicatricial, incluindo considerações clínico-patológicas. **Métodos:** Duas dermatopatologistas

interpretaram independentemente o mesmo conjunto de 100 espécimes (89 pacientes). As amostras foram seccionadas seriadamente e coradas pelos métodos de H&E e Verhoeff. A média de idade dos pacientes foi de 46 anos, sendo 13 do sexo masculino e 76 do sexo feminino. **Resultados:** Em 16/100 amostras, não houve consenso entre as duas examinadoras em relação alopecia cicatricial *versus* alopecia não cicatricial. (Kappa ponderado=0,6583 - IC 95%); 3/16 pacientes foram biopsiados novamente e, na segunda amostra, o consenso foi alcançado. Em 76/89 pacientes, o exame anatomopatológico foi útil na definição do subtipo cicatricial *versus* não cicatricial. Das 84 amostras em que houve concordância interobservador, 4 que haviam sido consideradas cicatriciais no laudo patológico de rotina foram reclassificadas como não cicatriciais, enquanto uma biópsia, previamente diagnosticada como não cicatricial, passou a ser considerada cicatricial devido ao novo encontrarem áreas de inflamação liquenoide no epitélio infundibular.

Discussão: O exame ideal do couro cabeludo pode exigir seccionamento de biópsia seriada profunda, coloração de tecido elástico, rebiópsia e estrita correlação clínico-evolutiva.

Palavras-chave: Alopecia; histologia comparativa.

ABSTRACT

Introduction: Distinguishing scarring (SA) versus non-scarring (NSA) alopecia may not be a simple procedure on either clinical and histopathological views. **Aims:** We sought to study the interobserver variability in the histopathological assessment of SA versus NSA, including clinical-pathological considerations. **Methods:** Two dermatopathologists independently interpreted the same set of 100 specimens (89 patients). The samples were serial sectioned and stained by H&E and Verhoeff methods. The patients' mean age was 46 years, with 13 being males and 76 females. **Results:** In 16/100 samples, there was no consensus among the two examiners regarding SA vs NSA. (Weighted kappa=0.6583 - 95% CI); 3/16 patients were re-biopsied, and in the second sample, consensus was reached. In 76/89 patients, the anatomopathological examination was helpful in defining the SA vs NSA subtype. Of the 84 samples in which there was interobserver agreement, 4 which had been considered scarring in the routine pathological report were re-classified as non-scarring, whereas one biopsy, previously diagnosed as non-scarring, was now considered cicatricial due to the newly found areas of lichenoid inflammation in the infundibular epithelium. **Discussion:** The ideal scalp examination may require deep serial biopsy sectioning, elastic tissue stain, re-biopsy, and strict clinical-evolutive correlation.

Keywords: Alopecia; comparative histology.

SUMÁRIO

1.Introdução	9
2.Justificativa do trabalho/Relevância social	25
3.Objetivos	26
4.Materiais e métodos	27
5. Resultados	29
6. Discussão	44
7. Conclusão	47
8.Referências	48
9.Anexos	51

1.Introdução

1.1 Generalidades

Os humanos, diferentes de outros mamíferos, durante a sua evolução perderam grande parte de seus pelos corporais. Os cabelos remanescentes em maior volume se encontram em áreas específicas como sobrancelhas, axilas, áreas genitais e couro cabeludo e exercem funções sensoriais de termorregulação, de proteção física. Os pelos do couro cabeludo, ou cabelos, têm especial destaque e se relacionam intimamente com autoestima (1–3), relacionamentos sociais e autopercepção do envelhecimento. As alopecias constituem as afecções em que há diminuição ou ausência de pelos. Alguns estudos relatam aumento da incidência de doenças autoimunes como alopecia areata (4) e, após a pandemia por COVID-19 (5,6), a queda capilar se tornou ainda mais recorrente. Diante destes e outros fatores, a procura por especialistas em desordens capilares é cada vez maior, aumentando também as biópsias de casos de alopecia.

A avaliação do couro cabeludo, no entanto, não é algo simples e requer investigação minuciosa do clínico ao patologista. A história clínica é de suma importância, com dados familiares e pessoais como o tipo de alopecia que acomete a família, idade comum de acometimento, história menstrual e gestacional, presença de doenças imunologicamente mediadas, períodos de estresse, uso de medicações e até hábitos dietéticos e hábitos com o cabelo (7,8) (como uso de químicos, tranças e outros penteados que gerem tração capilar).

1.2 Avaliação clínica do couro cabeludo e cabelo

Além da história, o exame físico fornece aspectos importantes que ajudam a conduzir as hipóteses perante a causa da alopecia. O exame físico do couro cabeludo e cabelo deve ser feito de forma que se possa examinar toda a superfície capilar (7,9,10). Ele visa identificar a presença de atividade da doença, como áreas de eritema e descamação (8); o padrão de perda capilar (perda difusa ou localizada); a densidade folicular (um couro cabeludo visível sugere perda de cerca de 50% das hastes pilosas); alterações sugestivas de cicatrização (ausência de óstio folicular, atrofia da região interfolicular,

hiperqueratose) e a qualidade da haste pilosa (calibre, fragilidade comprimento e forma). Para avaliar o couro cabeludo e a perda capilar, alguns testes clínicos são empregados. O teste de tração é uma técnica rápida e fácil e permite avaliar a quantidade de perda capilar apresentada pelo paciente. O paciente deve ser orientado a não lavar o cabelo nas últimas 24 horas. O clínico deve escolher uma área afetada, segurar cerca de vinte a trinta hastes desta região e fazer uma tração gentil. Espera-se que em um couro cabeludo sadio não se obtenha mais de 10% de hastes neste processo (cerca de duas a três hastes). A obtenção de um número maior de hastes pode indicar aumento da porcentagem de hastes em fase telógena. A contagem dos pelos em queda também pode ser avaliada. Solicita-se que o paciente colete todos os fios que caem durante o banho e ao pentear o cabelo por uma semana. Uma contagem normal corresponde a perda de 50 a 100 fios telógenos por dia. Atualmente, tem se empregado o uso do dermatoscópio na avaliação do couro cabeludo (tricoscopia), que permite avaliar a estrutura e tamanho da haste pilosa, sem necessidade de removê-la do couro cabeludo (11). O uso da tricoscopia também facilita a escolha da área a ser biopsiada, evitando abordagem invasiva desnecessária.

1.3 Biópsia / Avaliação histológica

A biópsia do couro cabeludo é indicada em todos os casos de alopecia cicatricial e nos casos de alopecia não cicatricial sem diagnóstico (12). Na alopecia cicatricial, o diagnóstico rápido e preciso é determinante para evitar a evolução da doença. A avaliação ideal é feita com duas biópsias profundas por *punch* de 4 a 6mm (13,14) orientado paralelamente à direção do crescimento capilar. A biópsia deve ser profunda e se estender até o subcutâneo, garantindo avaliação dos bulbos terminais. As amostras devem ser fixadas em solução formalina tamponada a 10%. Após a fixação, os espécimes devem ser clivados: um deles em corte longitudinal, outro na transversal. Para avaliação do corte transversal, sugere-se que o corte seja feito 1mm abaixo da superfície epidérmica, onde teoricamente as glândulas sebáceas se abrem no folículo, sendo os dois fragmentos incluídos com a superfície de corte voltada para baixo. Dessa forma, conforme o bloco de parafina é cortado, em um dos

fragmentos se caminha para a superfície e no outro, para a hipoderme, na profundidade.

Na clivagem transversal observa-se claramente a organização folicular em unidades foliculares. Unidades foliculares são a organização anatômica dos folículos e são compostas por dois a quatro folículos terminais, dois folículos velos, glândulas sebáceas e músculo eretor do pelo. O corte transversal facilita a avaliação da densidade folicular. A observação de um maior número de folículos faz com que seja maior a chance de encontrar folículos em fase catágena e telógena, em uma biópsia normal. Em casos patológicos a proporção entre as fases é determinante. Em casos de alopecia inflamatória, o infiltrado peribulbar é evidenciado no corte horizontal.

A clivagem vertical é mais habitual para o patologista. Nela é possível observar melhor os processos da interface dermoepidérmica. Alterações nas hastes foliculares são mais facilmente identificadas, assim como a localização de folículos miniaturizados, que se encontram em região mais alta na derme. Apesar de alguns autores afirmarem a superioridade das amostras transversais, há comprovação de que a amostra vertical, quando bem representada em cortes seriados, aumenta a acurácia diagnóstica significativamente (15). Conclui-se, portanto, que os métodos são complementares. Alguns autores defendem que seja feita também biópsia de uma área sadia para questões comparativas (16) na prática diária, no entanto, é muito difícil a abordagem e consentimento do paciente para tal. A avaliação das biópsias do couro cabeludo requer conhecimento anatômico e histológico do folículo piloso, o que muitas vezes é considerado difícil pelos patologistas.

1.4 Histologia e anatomia do folículo piloso

Para compreensão dos processos que levam à alopecia, é indispensável o conhecimento básico da anatomia e histologia do folículo piloso normal, assim como o reconhecimento de suas fases. Existem dois tipos distintos de folículos: os folículos velos e os folículos terminais. O folículo vello é menos espesso e o diâmetro de sua haste é igual ou menor que a espessura da bainha interna folicular; tem até cerca de 3mm de comprimento e 30 micrômetros de diâmetro; é hipopigmentado, tem seu bulbo centrado na derme reticular e não possui músculo eretor do pelo nele inserido. O folículo terminal tem seu bulbo na hipoderme, próximo à gálea no couro cabeludo (Figura 1) e a cerca de 4mm da

superfície epidérmica (17); sua espessura tem cerca de 60 micrômetros (14), são mais pigmentados e longos (podem passar de 1 metro nos indivíduos em que a fase anágena é longa).

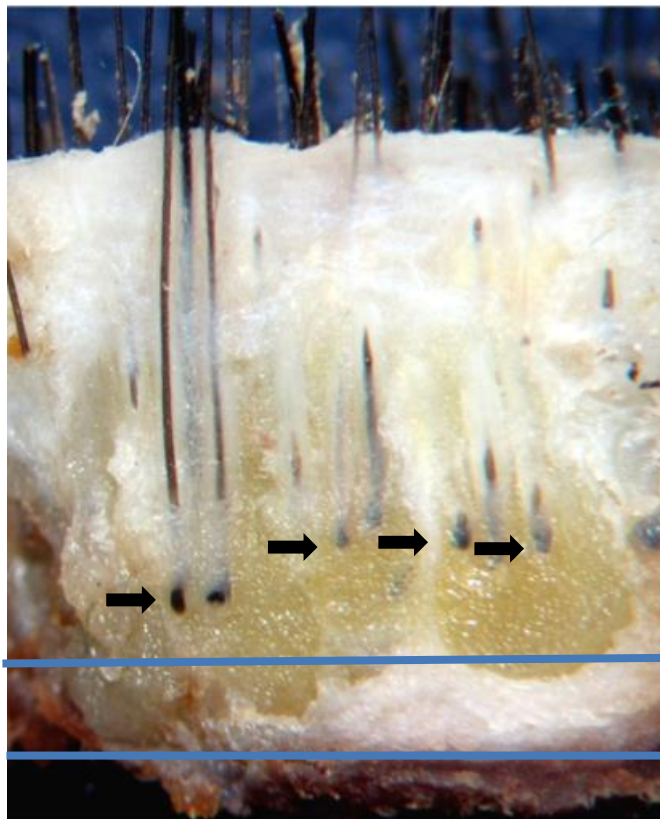


Figura 1: Macroscopia de um corte vertical de couro cabeludo em que se observam bulbos localizados na hipoderme (setas pretas), próximos à gálea (região limitada em azul).

O folículo piloso é uma estrutura complexa, composta tanto por elementos epiteliais como mesenquimatosos. Em cortes transversais pode-se dividir anatomicamente o folículo, seja ele vello ou terminal, em dois extremos (Figura 2), cada um dos quais se divide em duas partes. A extremidade superior, que corresponde ao segmento permanente do folículo, é composta pelo infundíbulo e istmo. O infundíbulo, cujo nome faz referência a “formato de funil”, corresponde ao segmento que se estende desde o óstio folicular na superfície da epiderme, sua porção mais dilatada, até a abertura das glândulas sebáceas, segmento mais estreito. O epitélio infundibular é como uma extensão da epiderme, apresentando morfologia semelhante. Apresenta camada basal, camada espinhosa, granulosa e camada córnea. Ele difere da epiderme devido à sua espessura mais fina. Sua camada granulosa é menos proeminente. O

istmo é um segmento curto que, por definição, significa “região que une duas partes”. Suas características histológicas já não são as mesmas da epiderme. Os queratinócitos do istmo são ricos em glicogênio o que, na coloração por hematoxilina e eosina, pode ser visto como um tom de rosa mais pálido; a presença do glicogênio pode ser confirmada pela coloração de PAS (Ácido periódico-Schiff). Além disso, os grânulos de querato-hialina estão ausentes, portanto não existe camada granulosa. Anatomicamente, o istmo corresponde ao segmento que vai do final da inserção das glândulas sebáceas até a inserção do músculo eretor do pelo, no bulge.

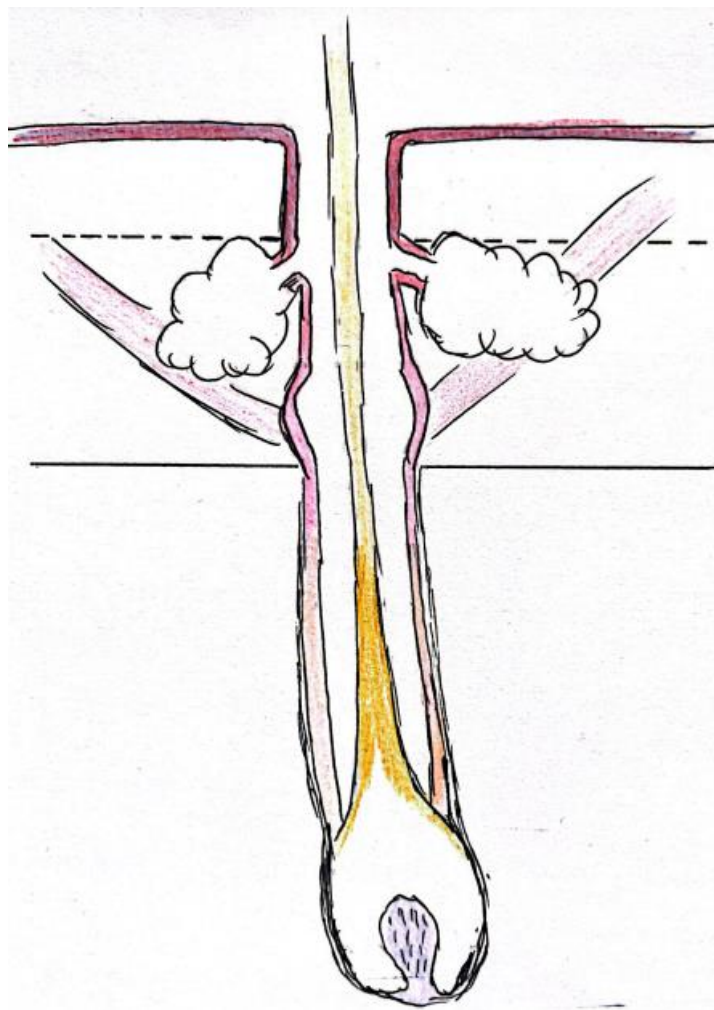


Figura 2: Desenho esquemático identificando região permanente com: o infundíbulo (do óstio até a linha tracejada), o istmo (da linha tracejada até a linha completa) e a porção cíclica (abaixo da linha completa).

A extremidade inferior se estende do ponto de inserção do músculo eretor até o bulbo (Figura 3). O bulbo corresponde ao segmento mais profundo do folículo

piloso. Encontra-se centrado na hipoderme e nele se percebe a maior parte das alterações decorrentes do ciclo folicular. Ele é constituído pela papila, composta por tecido conjuntivo que, em continuidade, envolve todo o folículo, e, em sua região central, por capilares. A papila encontra-se envolta por células matriciais, no chamado recesso bulbar. Acima da projeção bulbar, o folículo é composto por seis camadas distintas. Da região interna para a externa, observam-se: medula, córtex e cutícula que compõem o cabelo propriamente dito, as camadas de Huxley e Henley, que compõem a bainha interna folicular. Seguindo em direção ao exterior do folículo, encontram-se ainda a bainha externa folicular, membrana basal e bainha fibrosa. Histologicamente, a matriz folicular contém, em sua parte mais profunda, um aglomerado de células com citoplasma escasso e núcleos ovais, claros, de cromatina pontilhada e um pequeno nucléolo acidófilo, em contato com a papila, chamada de região matricial, seguida pela região supramatricial, com células de núcleos mais arredondados e citoplasma mais abundante. Acima da zona supramatricial encontra-se a zona queratógena, caracterizada por células orientadas perpendicularmente à superfície da pele e paralelas entre si. As células da zona queratógena se tornam cornificadas, perdem seus núcleos e dão origem à haste pilosa na região conhecida como limite de Adamson's.

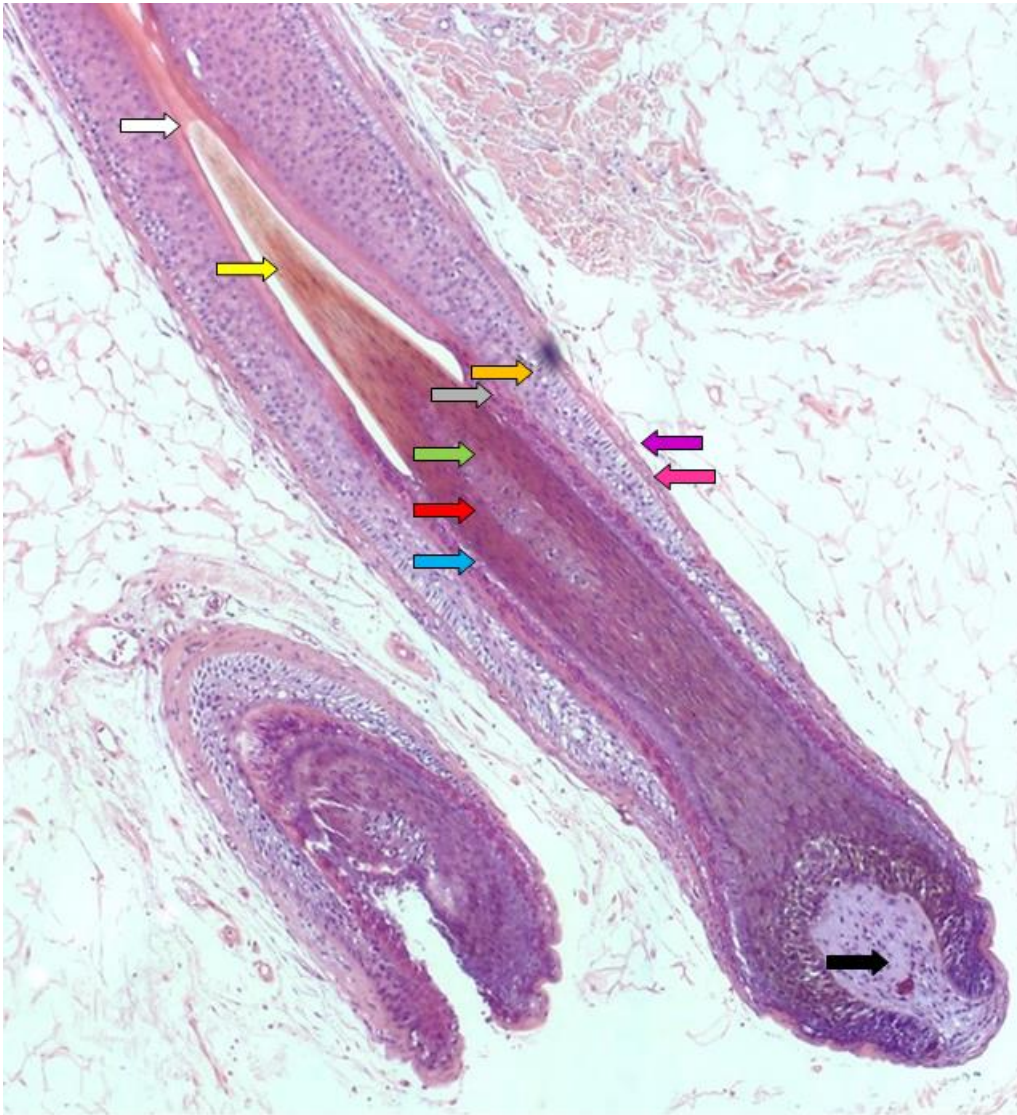


Figura 3: A porção profunda do folículo piloso terminal: a papila folicular (seta preta), envolta pelo bulbo folicular; a haste pilosa (seta amarela), com todos os seus componentes (medula, córtex e cutícula), (setas verde, vermelha e azul, respectivamente), em direção à periferia, a bainha interna (seta cinza), bainha externa (seta laranja), membrana basal (seta vermelha escura), e a delgada bainha fibrosa perifolicular (seta roxa); a região onde há perda nuclear e cornificação da haste pilosa, o chamado limite de Adamsom (seta branca).

As características morfológicas do folículo piloso se alteram de acordo com sua fase no ciclo, sendo elas: anágena, catágena e telógena. A fase anágena é a fase de crescimento ativo do pelo (Figura 4). Aproximadamente 75 a 95% dos folículos de uma pele saudável encontram-se em anágeno e dura cerca de dois a sete anos. Na fase anágena a papila é constituída por tecido conjuntivo fibrilar e delicado, de aspecto mixoide com mucina abundante e um único

capilar espiralado verticalmente, em direção ao bulbo. A papila é abraçada por células que se arranjam em paliçada na base matriz folicular. A região matricial encontra-se em alta atividade metabólica, o que pode ser evidenciado pela presença de mitoses, numerosas por toda sua extensão, necrose ocasional de células individuais e pelas características nucleares. Os núcleos são volumosos com cromatina fina e frouxa, por vezes com mais de um nucléolo evidente e citoplasma escasso. Na matriz folicular, na fase anágena, encontram-se melanócitos de aspecto dendrítico que podem ser muito ricos em melanina, a depender da pigmentação capilar. A bainha interna apresenta grânulos avermelhados de trico-hialina desde a linha “crítica” de Auber até a região onde se forma a haste pilosa, no fim da zona de Adamson.

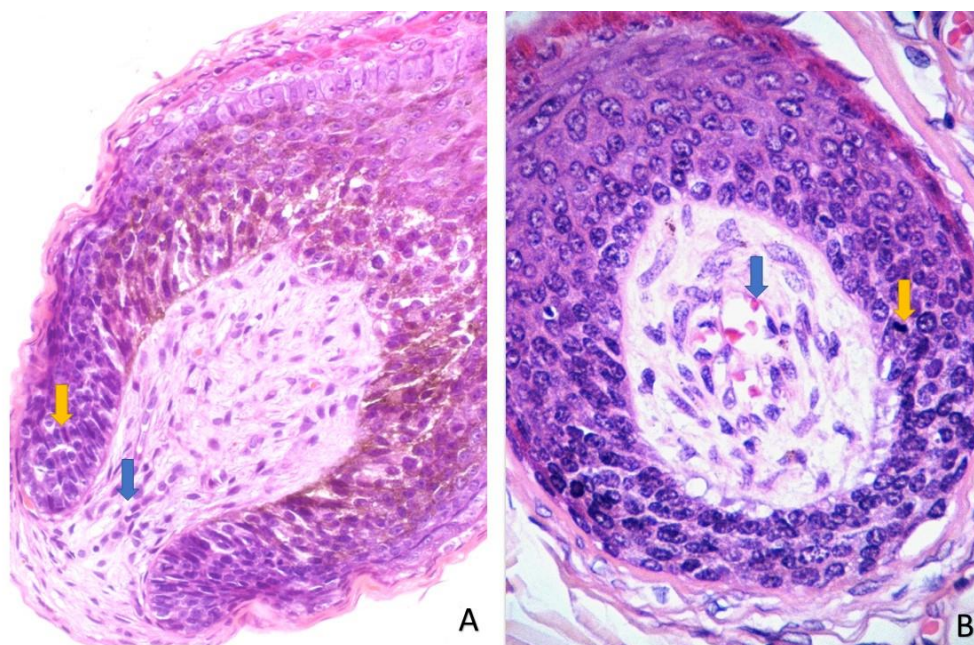


Figura 4: Folículos em fase anágena. A - Corte vertical; B - Corte horizontal. Identifica-se o vaso supridor da papila folicular (setas azuis), intensa pigmentação melânica das células (A) e mitoses (seta amarelas).

A fase catágena corresponde à involução folicular (Figura 5). É a fase mais curta do ciclo, durando de duas a três semanas. A transição entre a fase anágena e a catágena se dá por alterações morfológicas no bulbo. A papila deixa de ser envolta pelo bulbo, que assume o formato de clava. A bainha externa folicular também involui e são vistos numerosos queratinócitos apoptóticos, com núcleos picnóticos e cariorrexe. Não há mais atividade

matricial, o que corresponde à ausência de mitoses, e não há mais produção de melanina. A melanina que foi produzida agora se encontra na papila e na derme que cerca o folículo, onde é fagocitada por melanóforas. Conforme a involução progride, a membrana basal se espessa e se torna corrugada e a bainha fibrosa perifolicular se espessa por colapso, dando origem à *stela*.

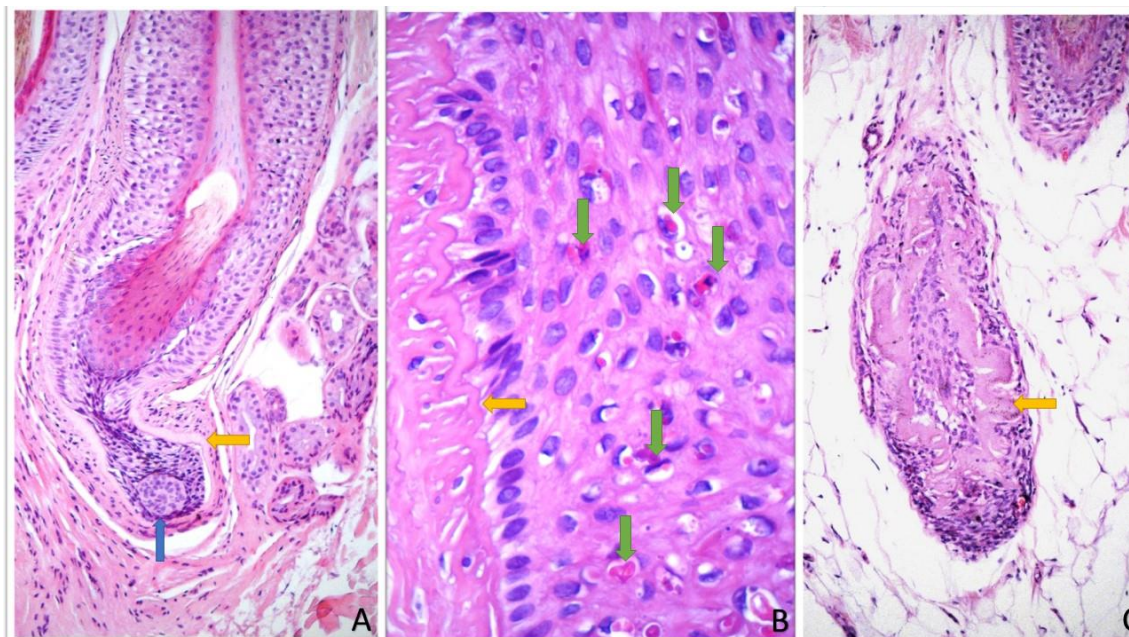


Figura 5: Folículos em fase catágena. A membrana basal se mostra espessada e em fases distintas da involução folicular (setas amarelas em A, B e C). Aos poucos, o bulbo deixa de envolver a papila folicular (seta azul, A). Há apoptose celular marcada (setas verdes, B).

Após a involução completa da porção cíclica do folículo, tem início a fase telógena (Figura 6). A fase telógena dura de semanas até três meses, fase em que o folículo repousa na porção inferior do istmo. A bainha interna encontra-se corrugada e espessada, com coloração avermelhada, de aspecto vítreo que, em cortes transversais, lembra uma “flor com miolo em chamas” (18). Na fase telógena tardia, após a perda da haste folicular (teloptose), são vistas as unidades telógenas germinativas (Figura 7), que correspondem a um agregado de células germinativas basaloides que darão origem a uma nova geração folicular.

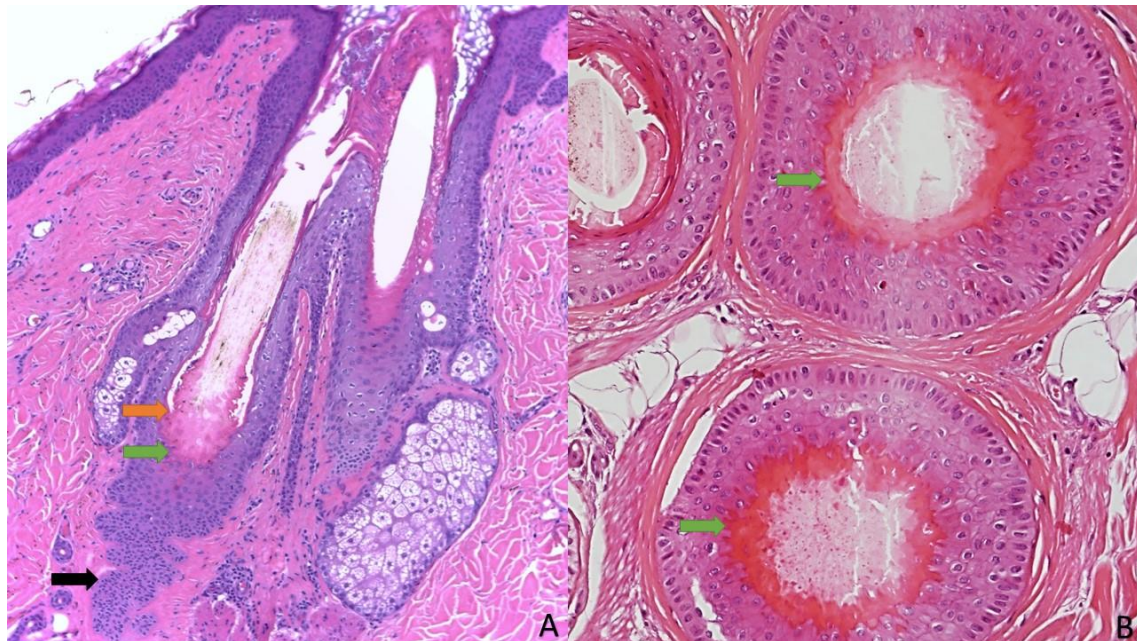


Figura 6: Folículos em fase telógena mostrando (setas verdes) bainha interna folicular corrugada e espessada, e em B, aspecto de miolo em chama. Em A, a seta amarela mostra haste prestes a se desprender (sofrer teloptose). A seta preta mostra agregado de células germinativas, que darão origem à unidade telógena germinativa.



Figura 7: Alopecia areata. As setas pretas evidenciam unidades telógenas germinativas.

1.5 Classificação das alopecias e dificuldades diagnósticas

Várias formas de classificação para as alopecias já foram propostas. Tradicionalmente, convencionou-se a classificação entre cicatriciais e não cicatriciais. Tal terminologia é muitas vezes considerada controversa, uma vez que se espera que as alopecias cicatriciais sejam irreversíveis(19) e as alopecias não cicatriciais assim o sejam. Ocorre, no entanto, que a evolução de um caso não cicatricial pode culminar em um processo irreversível. A dificuldade na classificação das alopecias ocorre devido à sobreposição de alterações tanto clínicas quanto morfológicas (20,21). Não é incomum na nossa prática diária uma biópsia de couro cabeludo que tem como hipótese diagnóstica uma causa cicatricial *versus* uma causa não cicatricial. Isso mostra que as dúvidas e dificuldades começam antes mesmo da análise histológica.

As alopecias cicatriciais podem ser divididas entre primárias e secundárias. As primárias consistem em processos inflamatórios cujo alvo principal é o folículo piloso. As alopecias secundárias destroem os folículos como efeito colateral de algo maior, como em neoplasias, queimaduras profundas, dermatoses esclerosantes, efeito de radiação, dentre outros (21). Os achados mais característicos das alopecias cicatriciais são descritos principalmente nos estágios mais iniciais das doenças, o que dificulta o diagnóstico tardio. As alopecias primárias podem ainda ser divididas em quatro grupos, conforme sugestão da North American Hair Research Society (22), vide Quadro 1 (23-29) sendo eles caracterizados de acordo com a qualidade do infiltrado inflamatório. As entidades que não se enquadram ou não podem ser classificadas podem ser descritas como mistas ou inespecíficas(30).

Quadro 1. Classificação das alopecias cicatriciais primárias, proposta pela North American Hair Research Society.

Infiltrado inflamatório	Diagnóstico
Linfocítico	Líquen plano pilar Alopecia frontal fibrosante Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur Lúpus eritematoso discoide Pseudopelada Alopecia cicatricial central centrífuga Mucinose folicular Queratose folicular espinulosa descavante
Neutrofílico	Foliculite descavante Foliculite dissecante
Misto	Foliculite queloidiana nugal Foliculite necrosante Dermatose pustulosa erosiva do couro cabeludo
Infiltrado mononuclear	Alopecia cicatricial idiopática com achados clínicos e histopatológicos inespecíficos Estágio final de várias alopecias inflamatórias

A fisiopatologia das alopecias cicatriciais varia de acordo com sua causa. No entanto, algumas generalizações parecem comuns à maioria delas como: a agressão à região do bulge, onde se encontram as células tronco-foliculares (31). A diminuição da densidade de glândulas sebáceas também é um ponto comum entre algumas alopecias cicatriciais.

O líquen plano pilar é a causa mais comum das alopecias cicatriciais, chegando a 10% entre as causas de alopecia cicatricial em centros

especializados (24). Clinicamente são descritas pápulas foliculares queratóticas e eritema perifolicular (32). As alterações cicatriciais inicialmente resultam em dilatação do óstio folicular com descamação e politriquia. O exame clínico tardio pode gerar sobreposição com achados de outras alopecias cicatriciais, principalmente com a pseudopelada. Os achados histológicos típicos consistem em infiltrado liquenoide mononuclear na região infundíbulo-ístmica (o bulge) com formação de corpos apoptóticos (corpos colóides ou corpúsculos de Civatte). A agressão ao epitélio folicular gera uma quebra de relação entre o folículo e a derme adjacente, o que pode se manifestar artefactualmente, pela histologia, como fendas. Os queratinócitos da camada basal aumentam de volume, seu citoplasma se torna angulado e intensamente eosinófilo (aparência regenerativa). Pode se observar uma fibroplasia de aspecto mucinoso, na região perifolicular, no entanto não há acúmulo de mucina. Não se observa acometimento do bulbo; não há infiltrado em faixa como no líquen plano habitual. Em estágios tardios, o folículo é completamente destruído, sendo substituído por uma cicatriz fibrosa. As glândulas sebáceas são perdidas e resta apenas o músculo eretor do pelo. Outras alopecias cicatriciais compartilham das mesmas características em sua fase terminal, como a pseudopelada e o lúpus eritematoso discoide. A alopecia frontal fibrosante e a síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur compartilham, morfológicamente, das mesmas características do líquen plano pilar e são consideradas, por muitos autores, como espectros de uma mesma doença. Clinicamente, a alopecia frontal fibrosante tende a acometer mulheres na pós-menopausa e se restringe à região frontal do couro cabeludo. É descrito acometimento concomitante da porção medial da sobrancelha, região axilar, membros e região púbica (33). Na histologia encontra-se quadro semelhante ao líquen plano pilar, no entanto, descreve-se uma preferência de acometimento dos folículos velos, pseudovelos e intermediários (34). A síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur consiste na tríade: alopecia cicatricial do couro cabeludo, alopecia não cicatricial da região púbica e axilar e queratose pilar em múltiplas áreas. Apesar de ser considerada uma variante do líquen plano pilar, muitas vezes não apresenta infiltrado liquenoide (35).

A alopecia associada ao lúpus eritematoso pode se apresentar de forma não cicatricial, semelhante ao eflúvio telógeno (manifestação cutânea inespecífica

do lúpus sistêmico) e cicatricial. A forma cicatricial se relaciona a pacientes com a forma discoide(36). Clinicamente são vistos eritema, atrofia, rolhas foliculares e hipo e/ou hiperpigmentação da região afetada. Pode ser localizada ou multifocal. Histologicamente se observa acometimento liquenoide da interface dermoepidermíica (o que indica preferência pelo corte vertical), além do acometimento folicular. Corpos colóides podem estar presentes.

A presença de plasmócitos no infiltrado inflamatório perianexial e perivascular pode ajudar no diagnóstico, assim como a presença de degeneração mucinosa de derme(24,37). Outros achados típicos como atrofia da epiderme e espessamento da membrana basal podem ser observados.

A pseudopelada é uma entidade de difícil diagnóstico e deve ser admitida após exclusão de outras causas de alopecia cicatricial. É uma doença de progressão clínica lenta que, geralmente, acomete áreas mais centrais do couro cabeludo, com placas pequenas e discretas de alopecia(38,39). Após estabilização da doença, encontram-se áreas confluentes com perda do óstio folicular. A lesão geralmente é pouco inflamatória, pode ser hipopigmentada e deprimida em áreas (descritas como “pegadas na neve”). Na análise microscópica o infiltrado inflamatório é mínimo e se localiza próximo ao bulge. A avaliação do infiltrado inflamatório evidencia predominância de histiócitos, mastócitos. Não há atividade de interface, nem há relatos dessa entidade em negros. Já a alopecia central centrífuga, a foliculite quelóideana nugal e a celulite dissecante do couro cabeludo são vistas predominantemente em afrodescendentes (26). A alopecia central centrífuga foi descrita inicialmente como “alopecia do pente quente”, sugerindo associação com hábitos de alisamento capilar. No entanto, com o tempo, observou-se que muitas mulheres acometidas nunca fizeram uso de tais práticas. Seu principal achado histológico é a descamação prematura da bainha interna folicular, antes de atingir o istmo, o que também confere à doença o nome de Síndrome da Degeneração Folicular. Em estágios mais avançados, a descamação da bainha interna folicular se associa a uma lesão da bainha externa, gerando uma atrofia excêntrica da mesma. O infiltrado inflamatório está presente na porção superior do folículo, e tende a aumentar com a evolução da doença, podendo conter neutrófilos, plasmócitos e histiócitos.

A alopecia mucinosa, ou mucinose folicular, é comum em crianças e adultos jovens. Em pacientes idosos com múltiplas lesões, está relacionada à doença linfoproliferativa, como a micose fungoide, em 30% dos casos(24,40,41). Histologicamente, encontra-se mucina no epitélio folicular e as glândulas sebáceas não são identificadas, porque deixam de produzir sebo e passam a produzir mucina. Esta é mínima na derme; não há atividade de interface. A queratose folicular espinulosa decalvate também tem início precoce. Trata-se de uma genodermatose, de herança recessiva, ligada ao X(42,43) ou, em alguns casos, autossômica dominante (44). As manifestações começam na infância, com queratose pilar e fotofobia. A doença acomete o couro cabeludo, sobrancelhas e cílios, e pode acompanhar eritema facial. A alopecia cicatricial tem início próximo à puberdade e, clinicamente, apresenta-se pustulosa.

As Alopecias cicatriciais mediadas por neutrófilos consistem em duas entidades: a foliculite decalvante e a foliculite dissecante do couro cabeludo. A foliculite decalvante é entidade que acomete preferencialmente homens de meia idade(45). Em sua fase inicial é muito sintomática. Prurido, ardor, eritema e pústulas perifoliculares são vistos clinicamente, na região do vertex e occipital. Microscopicamente, a lesão é composta por infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico, na região superior do folículo piloso, com acúmulo na região do infundíbulo, que se encontra dilatado. As glândulas sebáceas são destruídas(46). Na fase tardia, são vistas células gigantes do tipo corpo estranho, fagocitando hastes pilosas remanescentes, fibrose da derme interfolicular e perda das fibras elásticas. A foliculite dissecante do couro cabeludo é uma entidade incomum. Acomete preferencialmente homens negros, na região do vertex e coroa. No exame físico são palpados nódulos flutuantes que coalescem e evoluem com drenagem de conteúdo purulento. As lesões são, no entanto, pouco sintomáticas. O mecanismo que desencadeia a doença é desconhecido. Histologicamente, encontra-se dilatação flocular progressiva, com acúmulo de fragmentos de queratina. Na lesão inicial são vistos neutrófilos na região do óstio e infiltrado linfocítico, envolvendo o folículo como um todo. A eventual ruptura do folículo desencadeia um processo inflamatório intenso, com granulomas de corpo estranho.

Entre as alopecias não cicatriciais, temos como entidades mais comuns a alopecia androgenética, a alopecia areata, o eflúvio telógeno e anágeno, a alopecia de tração, a alopecia de pressão e a tricotilomania. A característica clínica e histológica é a preservação do número de folículos, tanto na avaliação histológica, como na clínica (por vezes dificultada, devido à miniaturização folicular). No entanto, nos cortes transversais, quando se examina a região das unidades foliculares, com a miniaturização dos folículos, eles deixam de ser vistos e se observam, apenas, as bainhas perifoliculares colapsadas ("stelae"). Além disso, no caso da alopecia androgenética, as unidades foliculares vazias assumem aparência fibrosa, com o tempo.. Com relação à alopecia areata, mesmo nos cortes verticais seriados, pode-se não identificar mais folículo piloso, na fase crônica estável. As alopecias não cicatriciais mais comuns, como a alopecia androgenética, a alopecia areata e a tricotilomania, podem, no entanto, evoluir como alopecias permanentes, ou seja, que não repilam, mesmo que não cicatriciais, sendo muitas vezes classificadas como alopecias bifásicas. A melhor técnica para o estudo das alopecias não cicatriciais é o corte horizontal (transversal), com a contagem do número de folículos e classificação entre terminais e (pseudo)velos (ou miniaturizados) e seus estágios no ciclo folicular. Na alopecia androgenérica, a proporção entre folículos terminais/velos encontra-se diminuída(47). Observa-se a miniaturização precoce dos folículos(20,48,49) e, com isso, seus bulbos são vistos em diferentes alturas, da hipoderme à derme, o que deixa o aspecto "em escada" no corte vertical. A alopecia areata é uma doença auto-imune órgão específica(21,50). É mais comum em indivíduos jovens, com idade entre 15 e 40 anos. O grau de acometimento é muito variável, podendo ser mínimo e, em alguns casos, acometer todo o couro cabeludo (totalis) ou até todo o corpo (universalis). Na microscopia observa-se aumento do número de catágenos e telógenos. Uma das características típicas descritas, mas nem sempre muito evidente, dependendo da fase da doença, é o infiltrado inflamatório linfocitário peribulbar (em "enxame de abelha")(51). Com a evolução da doença, o infiltrado inflamatório tende a diminuir.

2. Justificativa do trabalho/Relevância social

A alopecia não é apenas um problema estético. A análise psicológica dos pacientes com alopecia evidencia associação com desajustamentos causados ou intensificados pela queda de seus cabelos. Homens e mulheres consideram que a perda de cabelos é uma experiência estressante que implica ansiedade e perda da autoestima e confiança. (1-3). O cabelo é considerado um componente muito importante na aparência geral de um indivíduo. A perda difusa de cabelos é uma queixa muito comum no consultório do dermatologista e causa de significativo impacto psicológico. O aumento da procura com tal queixa já era relatado no pré advento da Pandemia de COVID-19 e, após a mesma, se intensificou (5,6). Consequentemente, numa sociedade que prima pelo culto ao corpo, biopsias de couro cabeludo são coletadas cada vez mais.

O patologista tem papel essencial na abordagem das alopecias, porque o diagnóstico precoce é crítico, já que o tratamento pode interromper a perda folicular permanente. No dia a dia, é comum receber biopsias de couro cabeludo com hipóteses clínicas de alopecia cicatricial *versus* não cicatricial. Este fato demonstra que, do ponto de vista clínico e dermatoscópico, não é tarefa fácil distinguir entre estes dois grandes grupos de formas de alopecia. Para piorar o quadro, o mesmo ocorre com o exame histológico. Este fato não é inesperado, uma vez que a histomorfologia é o substrato do que foi observado à clínica. Interpretar os achados histológicos de biopsias de couro cabeludo com alopecia requer o conhecimento da complexa histologia normal, nas diferentes fases evolutivas dos folículos pilosos, bem como dos processos gerais que afetam esta região da pele. Mas, apenas obedecer a estes quesitos, não torna esta tarefa mais simples. A busca por artigos na literatura mostra que há pouca informação sobre os principais pontos que devem ser considerados para a distinção entre alopecia cicatricial e não cicatricial, independentemente da forma em questão. Como a abordagem terapêutica e o prognóstico são distintos, é importante a acurácia diagnóstica.

3.Objetivos

3.1 Objetivo principal

Analisar a reprodutibilidade interobservador dos achados histológicos que permitem diferenciar alopecias cicatriciais das não-cicatriciais

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar as informações clínicas de pacientes com alopecia, sendo esta investigada por meio da biopsia;
- Correlacionar os achados morfológicos com os clínicos, evolutivos e diagnóstico nosológico definido, e entre si
- Identificar as principais variáveis para a definição de forma cicatricial versus não cicatricial

4. Materiais e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo e analítico. A coleta de dados só se deu após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE: 15129119.8.0000.5404). Dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp, foram extraídos os números de registro de todas as biópsias relacionadas ao termo “alopecia”, dos anos compreendidos entre 2008-2018, e os blocos respectivos (total de 129 amostras, referentes a 125 pacientes). Da amostra inicial de 129 biópsias selecionadas, 13 correspondiam a uma segunda biópsia coletada do mesmo paciente/prontuário. Foram excluídas as seguintes amostras: 1- aquelas cujo blocos não foram localizados no arquivo do laboratório (espécimes de consulta diagnóstica); 2- aquelas sem material suficiente para confecção de novos cortes; 3- amostras de pacientes cujos prontuários encontravam-se incompletos ou não eram encontrados; e 4- amostras em que a alopecia não era a queixa principal do paciente. Aplicados estes critérios, foram obtidos 100 espécimes, referentes a 89 pacientes. Dos blocos foram retirados cortes seriados em 3 níveis, após desbaste inicial, que foram corados pela Hematoxilina e Eosina (HE) e método de Verhoeff van Gieson, para avaliação de fibras elásticas.

Dos espécimes, foram registradas as informações histológicas, segundo ficha protocolar (dados contidos no Quadro 2), que foi preenchida por duas dermatopatologistas, de forma cega e independente. Deste modo, as examinadoras não dispunham de acesso a dados clínicos e tricoscópicos no momento da análise. Todos os espécimes foram examinados e os dados extraídos tabulados. Quanto à avaliação do prontuário, as informações coletadas segundo ficha protocolar incluíam sexo, idade no momento da coleta da amostra, história familiar, tempo de desenvolvimento da alopecia, acometimento extra-cefálico, exame dermatológico e tricoscópico do couro cabeludo, teste da tração, tratamento instituído, evolução, exames laboratoriais e de imunofluorescência direta, diagnóstico nosológico obtido e observações outras— dados descritos no Anexo I. Algumas das variáveis descritas no prontuário não foram incluídas para a análise estatística, porque o número de eventos era pequeno. Os resultados, quanto ao exame tricoscópico, foram: fios terminais (4), *red dots* (0), *pig tail hair* (1), *curley hair* (2), *circle hair* (1), tricorrexe nodosa (1), cabelo de boneca (0), fios em bailarina (0), sinal da

vassourinha (0), tricoptilose (2) e fios em tufo (1). Quanto às formas terapêuticas adotadas: laser *hairmax* (2), metilprednisolona (1), hidrocortisona (1), griseofulvina (2), dapsona (2), peróxido de benzoila (2), celamina (3), desonida (2), talidomida (3), Elidel (pimecrolimo) (2), neve carbônica (1), venlafaxina (1), amitriptilina (1), bactrim (0), cefalexina (3), terbinafina (1) e ciclosporina (2).

O resultado da análise histológica das amostras obtido pelos membros da equipe, foi tabulado para análise, por métodos estatísticos, sob a orientação da Divisão de Bioestatística da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP.

Para descrever o perfil da amostra, segundo as variáveis em estudo, foram elaboradas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana. Para comparação das variáveis entre os grupos foram utilizados o teste Qui-quadrado (gênero) e o teste de Mann-Whitney (idade). Para comparar os marcadores entre os grupos, foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas. Os dados foram transformados em postos (ranks). Para avaliação da relação entre os marcadores e as variáveis categóricas, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis; para as variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman. O nível de significância, adotado para o estudo, foi de 5%.

5. Resultados

Artigo original publicado no periódico Skin Appendage Disorders - Karger Medical and Scientific Publishers, S. Karger AG

DOI: 10.1159/000526966.

Research article

Scarring vs. Non-scarring alopecia: an interobserver histopathologic reproducibility study

Key Words: alopecia, scarring alopecia, non-scarring alopecia, scalp histopathology.

Abstract

Introduction: Distinguishing scarring (SA) versus non-scarring (NSA) alopecia may not be a simple procedure on either clinical and histopathological views.

Aims: We sought to study the interobserver variability in the histopathological assessment of SA versus NSA, including clinical-pathological considerations.

Methods: Two dermatopathologists independently interpreted the same set of 100 specimens (89 patients). The samples were serial sectioned and stained by H&E and Verhoeff methods. The patients' mean age was 46 years, with 13 being males and 76 females.

Results: In 16/100 samples, there was no consensus among the two examiners regarding SA vs NSA. (Weighted kappa=0.6583 - 95% CI); 3/16 patients were re-biopsied, and in the second sample, consensus was reached. In 76/89 patients, the anatomopathological examination was helpful in defining the SA vs NSA subtype. Of the 84 samples in which there was interobserver agreement, 4 which had been considered scarring in the routine pathological report were re-

classified as non-scarring, whereas one biopsy, previously diagnosed as non-scarring, was now considered cicatricial due to the newly found areas of lichenoid inflammation in the infundibular epithelium.

Discussion: The ideal scalp examination may require deep serial biopsy sectioning, elastic tissue stain, re-biopsy, and strict clinical-evolutive correlation.

Defining the problem

Pathologists frequently receive scalp biopsies with presumptive clinical differential diagnoses, including scarring and non-scarring alopecias (SA vs NSA), as fibrosing alopecia in a pattern distribution versus androgenetic alopecia [1]. This occurs because, from a clinical and trichoscopic point of view, it is not always easy to distinguish these two major groups of hair disorders [2]. The problem becomes even more complicated because it is not always simple to histopathologically differentiate scarring from non-scarring conditions [3]. A literature review shows that the morphological criteria used to differentiate the two groups of entities are not clearly determined, which is concerning due to the differences in their therapeutic approach and prognosis [2,3].

The objective of this work was to explore the interobserver variability in the interpretation of scalp biopsies by two dermatopathologists, including clinical-pathological considerations.

Materials and Methods

This is a retrospective-analytical study. Data collection only took place after approval by the institutional Research Ethics Committee (CAAE:15129119800005404). The registration numbers of all biopsies related to the term “alopecia” were extracted from the University of Campinas, Pathology Laboratory files from 2008 to 2018. Their respective clinical files

were also obtained. Only patients with complete clinical histories and physical examinations, including trichoscopy, were included. A total of 100 specimens belonging to 89 patients were finally selected. All scalp samples were cut at serial levels and stained with Hematoxylin and Eosin (HE), and Verhoeff-van Gieson for elastic fibers. Two dermatopathologists blindly and independently examined the same set of specimens, and the evaluated variables are shown in Table 1 [4–13] and Figures 1 and 2. The “arrector pili muscle pseudo-hyperplasia” variable was not described as an alopecia feature in the literature, but it was also recorded because it had been previously found in some specimens. The results were analyzed by the Biostatistics Division of the Medical Sciences School –UNICAMP (SAS System for Windows (Statistical Analysis System), version 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA).

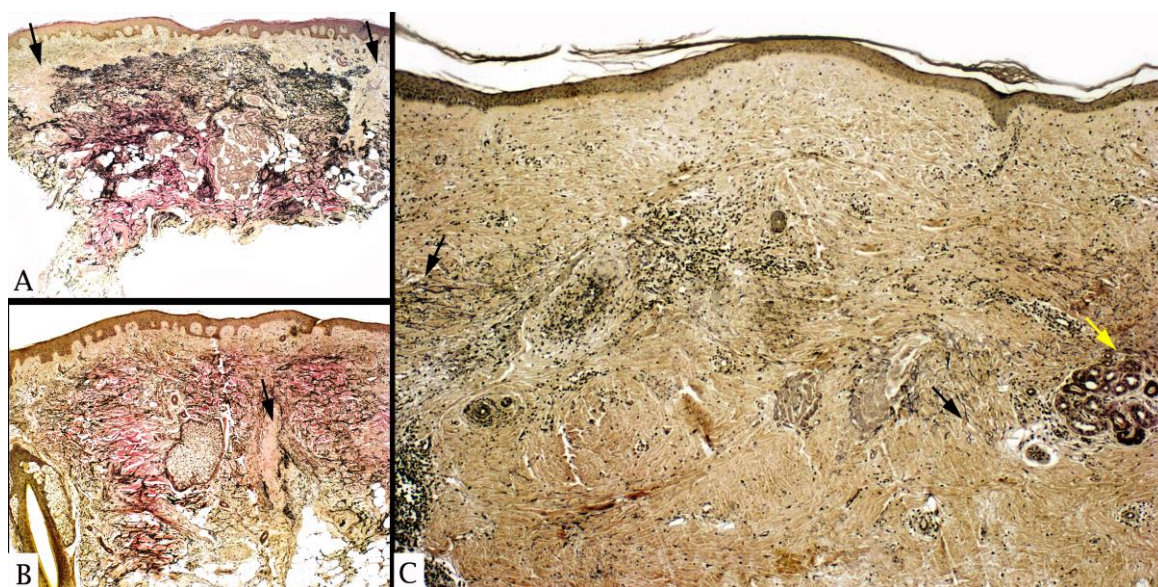


Fig. 1- Vertically sectioned scalp sample stained with Weigert van Gieson. A- Lichen planus pilaris with wedge-shaped area of absent elastin (black arrows) and follicular replacement by fibrosis. B- Discoid lupus erythematosus (late stage cicatricial alopecia) with scant residual dermal elastin (black arrows) and horizontal interfollicular fibrosis. On the right, residual sweat gland (yellow arrow). C- SA, late stage, with localized

follicular fibrosis (black arrow), clumped elastic fibers on the right and, focally, on the left. Original magnification, $\times 100$.

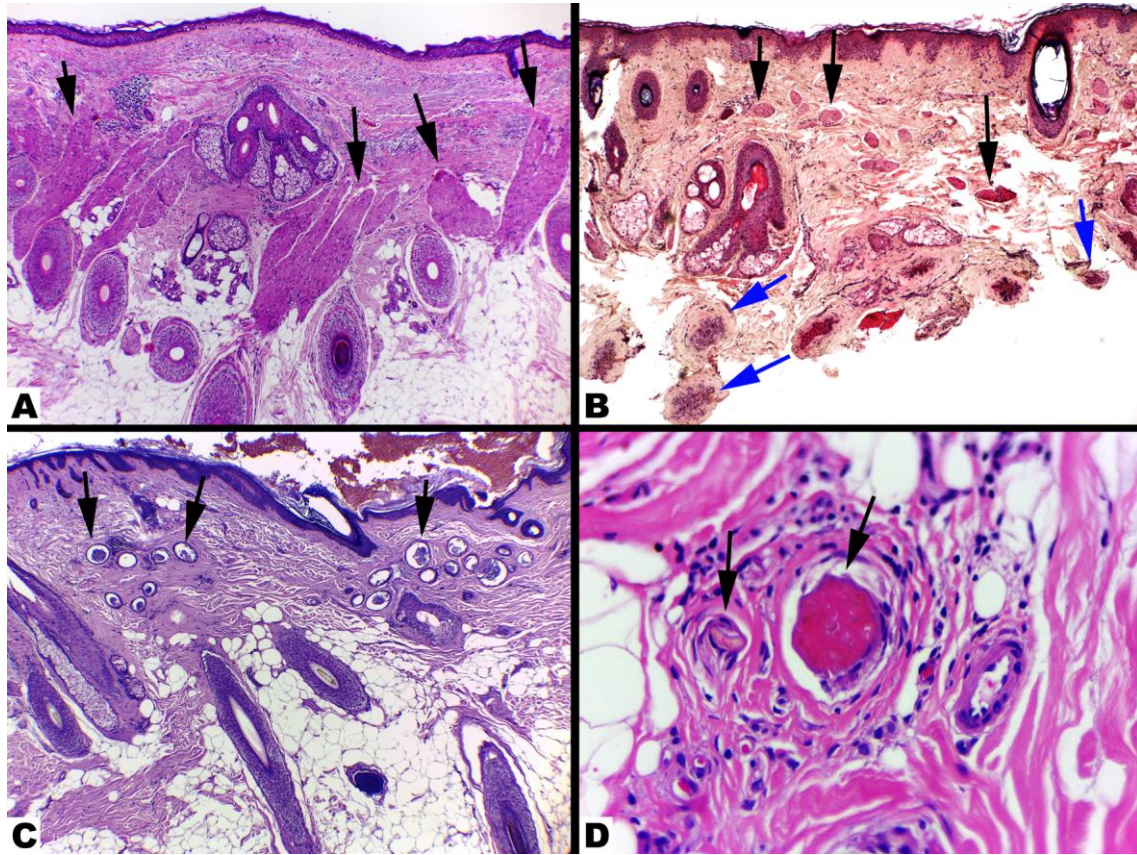


Fig. 2- A- Arrector pili muscle pseudo-hyperplasia (arrows); B- Alopecia areata with arrector pili muscle pseudo-hyperplasia (black arrows) and several germinal telogen units (blue arrows); C- Syringoma-like ductal proliferation/dilation; D- Scarring alopecia with naked hair shaft within giant cells.

The patients' medical records were reviewed, and the following information was recorded: gender, age at the time of biopsy, family history, time of development of alopecia, extracephalic involvement, dermatological and trichoscopic examination of the scalp, traction test, evolution, blood test results, direct immunofluorescence of the scalp biopsy, if available, and clinical diagnosis.

Results

The age of patients ranged from 4 to 77 years (mean 46 years), and the majority (N=76) were female. In 16/100 biopsies, there was no consensus among the examiners regarding the subtype of alopecia (SA vs NSA). The weighted kappa score was 0.6583 (95% confidence interval), and this result indicates good agreement among the two dermatopathologists. A new biopsy was obtained from 3 of these 16 patients, which resulted in consensus. The analysis of the remaining 13 samples (in which there was no consensus) revealed that there were findings shared by both forms of alopecia in the same specimen.

In 84 samples, there was perfect interobserver agreement; 4 considered as SA in the routine laboratory report (before the serial cuts and stains for elastic fibers) were reclassified as NSA, whereas one biopsy, previously diagnosed as NSA, was now considered cicatricial, due to the newly found areas of lichenoid inflammation in the infundibular epithelium.

Table 2 depicts clinical hypotheses and histopathological diagnoses in those 84 samples; 37 were classified as SA and 47 as NSA.

Of the 29 patients in whom the only clinical hypothesis was scarring alopecia, 28 were classified as such by histopathology, and one patient, with a hypothesis of fibrosing frontal alopecia, was diagnosed with female pattern alopecia by using the same method. All 32 patients diagnosed clinically as having non-scarring alopecia were confirmed histologically.

Thirty-nine patients reported hair loss elsewhere in the integument. Of these, 20 were in the lichen planus pilaris group, out of a total of 26 diagnosed histologically; 2 patients had a histological diagnosis of alopecia areata, 6 of androgenetic alopecia, and 11 remaining patients had other forms of SA or NSA involving other body locations.

The descriptive statistical analysis of the histological findings obtained from the evaluation of the two observers regarding the arrangement of elastic fibers showed good interobserver agreement (Kappa = 0.4660; IC95%).

The sample volume and orientation (vertical/ horizontal) did not influence the result of the analysis of the reproducibility of elastic fibers or the alopecia subtype ($p > 0.005$).

Table 3 shows the histopathological variables that were predictive for one or another subtype of alopecia in those 84 cases where there was perfect interobserver agreement. The predictive factors to discriminate alopecia subtype (SA vs NSA) proved to be aligned with those in the literature for the corresponding forms, confirming that they are reliable from a biological point of view (Table 3).

On multiple analysis – stepwise process, the variables that, together, discriminated SA were: density of non-terminal follicles - each unit diminished the chance of SA by 2 times ($p = 0.0005$; OR=0.4999); absent/reduced sebaceous glands density: the chance of SA increased by approximately 59 times ($p = 0.0015$; OR=58.939).

Regarding the trichoscopic examination, the following findings correlated with (Mann-Whitney, Chi-square, and Fisher's exact tests, $p < 0.05$): 1- the scarring form of alopecia: perifollicular erythema; perifollicular desquamation; hyperkeratosis; hair casts; pili torti, and follicular plugs. 2- the non-scarring form of alopecia: variability in the diameter of the shaft and vellus hairs. A direct correlation was found between hair regrowth and the non-scarring form of alopecia (chi-square test, $p = 0.01$).

Discussion

In general practice, clinical history, physical examination, and trichoscopic findings are helpful to identify the two main forms of alopecia (NSA and SA). In our cohort, 60/84 (71%) samples were sent for examination with only one diagnostic hypothesis (Tab. 2). As a result, the histopathological findings merely confirmed the proposed diagnosis (SA or NSA). However, the alopecia subtype may not be defined even after careful dermatological evaluation, necessitating a scalp biopsy. Indeed, among the 84 samples in which there was a consensus regarding the subtype of alopecia, in 18 cases (21%), the clinical proposed hypotheses were of both SA and NSA forms. Fortunately, in these samples, it was possible to define the alopecia subtype because, among many factors, they were evaluated by dermatopathologists under serial sections and special stains. However, we have to consider that the histological findings represent the substrate of the clinical picture. If it is not characteristic, the histological findings may not be conclusive. This may be one of the reasons for the interobserver disagreement in the 16 samples in this study. Some findings considered typical of a particular form of alopecia may not be constant in all diseases in the group. As an example, in NSA, the average volume of the sebaceous glands remains constant, but it may be reduced in alopecia areata [14] and psoriatic alopecia [15]. It is also important to remember that nosological processes are dynamic; the conditions that result in SA may resemble NSA in the early stages. Furthermore, the site from which the sample is obtained can also influence the histological result. Therefore, when the process follow-up is not consistent with the pathological report, the dermatologist should provide this information to the pathologist, and the following procedures could be followed: 1-collect a new biopsy: effectively, in this cohort, in 3 of the 16 patients in whose biopsies there was no consensus among the observers, a new sample was obtained, and a

consensus was achieved. Establishing a precise diagnosis for any group of alopecia can be challenging by itself [16,17]. Twenty-nine out of 1245 dermatopathology consultations sent to a Web-based second opinion corresponded to difficult alopecia biopsies [18]. To make the diagnosis even more complicated, many patients have more than one form of alopecia [19,20]. As an example, post-menopausal female patients who develop any form of alopecia commonly already have androgenetic alopecia. In addition, confounding factors add interpretation difficulties, such as young acne-prone patients developing any form of NSA, who may have foci of scalp folliculitis, cysts, and fibrosis. Therefore, the dermatopathologist must state the difficulties encountered in specimen interpretation in the pathological report (Figures 3 and 4).

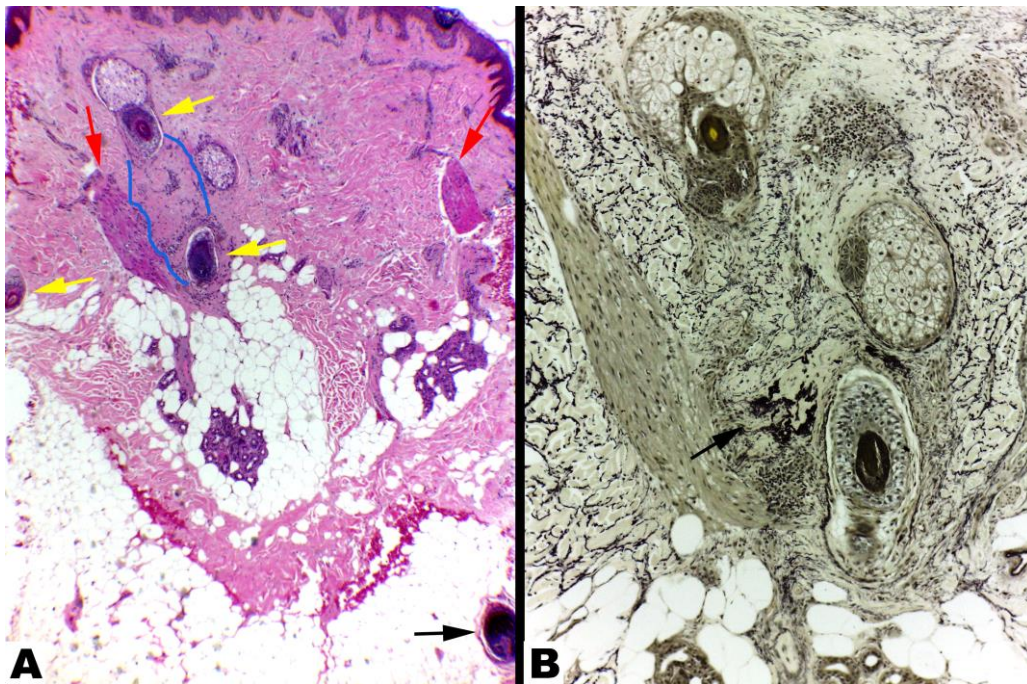


Fig. 3 – Example of a vertically sectioned scalp sample in which there was interobserver disagreement. A- There is decreased density of hair follicles and sebaceous glands and two pseudo-hypertrophic arrector pili muscles (red arrows). Note three small intermediate follicles in the dermis (yellow arrows), a small terminal follicle in the hypodermis (black arrow), and an area outlined in blue of fibrosis or a

collapsed perifollicular fibrous sheath (H&E). B- On Weigert van Gieson stain, the elastic tissue around the region delimited in blue is dense but symmetrical. Original magnification, $\times 40$ (A) and $\times 100$ (B). Hematoxylin and eosin (A) and Weigert van Gieson (B) stain.

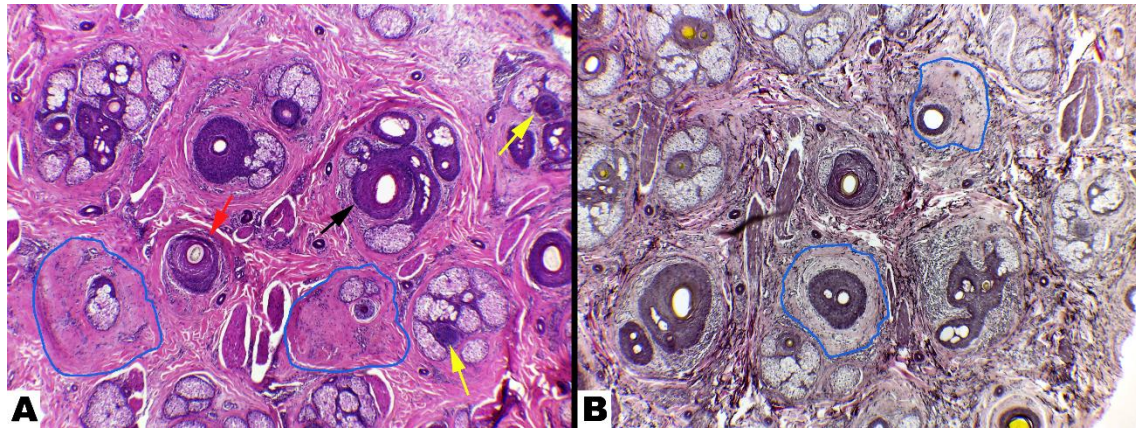


Fig. 4 – Another example of a scalp sample in which there was interobserver disagreement, this time in a transversal section specimen A- There is follicular rarefaction in several of the follicular units, but sebaceous glands are seen. There is variation in follicular diameter, some miniaturized (yellow arrows), others intermediate (red arrow) and others terminal (black arrow). Presence of follicular units (outlined in blue) with marked reduction in follicular density and apparent fibrosis (H&E). B- On Weigert van Gieson method, in the regions outlined in blue, there is apparent fibrosis and absence of elastic fibers. Original magnification $\times 40$ (A) and $\times 100$ (B).

2- alternatively, proceed with additional sections of previously collected samples and use stains for elastic fibers [4-8]. In our series, this procedure allowed for the diagnosis alteration in 5 specimens. One of the specimens which had been reported as NSA demonstrated infundibular lichenoid inflammation in the new sections. This is an important issue, considering that SA should be treated as soon as possible because the hair follicles are permanently destroyed, leading

to disfigurement and psychosocial embarrassment. Fast and safe diagnosis and aggressive treatment are crucial for therapeutic success, aiming to stop or delay the progression of hair loss and reduce the clinical signs of inflammation.

The predictive factors that discriminate alopecia subtype (SA vs NSA) proved to be aligned with those in the literature for the corresponding forms, confirming that they are reliable from a biological point of view (Table 3). In the NSA, the density of follicles, miniaturized follicles, non-anagen phase follicles, and stela in the dermis (horizontal inclusion) in the sample was higher. This occurs because the follicles decrease in volume or accelerate their cycle but are not destroyed. In the SA, in addition to the described characteristic findings, the early occurrence of atrophy of sebaceous glands proved to be a crucial criterion to SA [21] .

In conclusion, the ideal scalp examination may require deep serial biopsy sectioning, elastic tissue stain, re-biopsy, and strict clinical-evolutive correlation.

Conclusion

When it is clinically difficult to differentiate an early scarring alopecia from a non-scarring one, it is very important to know the histopathological details that support either of these hypotheses. In case of discordance between pathologists, a new biopsy is a valuable option to reach the diagnosis.

References

1. Griggs J, Trüeb RM, Gavazzoni Dias MFR, Hordinsky M, Tosti A. Fibrosing alopecia in a pattern distribution. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:1557–64.
2. Wu WY, Otberg N, McElwee KJ, Shapiro J. Diagnosis and management of primary cicatricial alopecia: Part II. *Skinmed*. 2008;7:78–83.

3. Sperling LC. Scarring alopecia and the dermatopathologist. *J Cutan Pathol*. 2001;28:333–42.
4. Tan T, Guitart J, Gerami P, Yazdan P. Elastic staining in differentiating between follicular streamers and follicular scars in horizontal scalp biopsy sections. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:254–8.
5. Pinkus H. Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. *J Cutan Pathol*. 1978;5:93–104.
6. Fung MA, Sharon VR, Ratnarathorn M, Konia TH, Barr KL, Mirmirani P. Elastin staining patterns in primary cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:776–82.
7. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1–37.
8. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:1081–99.
9. Miteva M, Romanelli P, Tosti A. Pigmented casts. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:58–63.
10. Du X, Li Z, Xu W, Zhou X, Tang S, Song C, et al. Diagnostic value of horizontal versus vertical sections for scarring and non-scarring alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatology*. 2016;26:361–9.
11. Mehregan AH, Mehregan DA. Syringoma-like sweat duct proliferation in scalp alopecias. *J Cutan Pathol*. 1990;17:355–7.
12. Chung HJ, Goldberg LJ. Histologic features of chronic cutaneous lupus erythematosus of the scalp using horizontal sectioning: Emphasis on

- follicular findings. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:349–55.
13. Doytcheva K, Tan T, Guitart J, Gerami P, Yazdan P. Naked hair shafts as a marker of cicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:498–501.
 14. Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Corroborative evidence that alopecia areata involves the epidermis and the sebaceous glands. Vol. 9, *Am J Dermatopathol*. 1987.9:111-3.
 15. Rittié L, Tejasvi T, Harms PW, Xing X, Nair RP, Gudjonsson JE, et al. Sebaceous gland atrophy in psoriasis: An explanation for psoriatic alopecia? *J Invest Dermatol*. 2016;136:1792–800.
 16. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, Messenger AG, Chaudhry I, Whiting DA, et al. How not to get scar(r)ed: Pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol*. 2009;160:482–501.
 17. Kolivras A, Thompson C. Primary scalp alopecia: new histopathological tools, new concepts and a practical guide to diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2017;44:53–69.
 18. Zembowicz A, Ahmad A, Lyle SR. A comprehensive analysis of a web-based dermatopathology second opinion consultation practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:379–83.
 19. Wohltmann WE, Sperling L. Histopathologic diagnosis of multifactorial alopecia. *J Cutan Pathol*. 2016;43:483-91.
 20. Fukuyama M, Ohyama M. Use of trichoscopy for the diagnosis of alopecia areata coexisting with primary scarring alopecia in a female hair loss patient. *J Dermatol*. 2019;46:418–21.
 21. McElwee K. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther*. 2008;21:212–20.

TABLES

TABLE 1: Variables examined

Variable		Method
1	Elastic fibers	0: intact; 1: clumped; 2: wedge shaped absent elastin with perifollicular fibrosis (LPP); 3: absent dermal elastin with horizontal, interfollicular fibrosis (DLE)
2	Type of specimen embedding	0: horizontal; 1: vertical; 2: both (2 samples)
3	Thickness of hypodermis (vertically-embedded samples)	0: absent or thin; 1: near the galea
4	Specimen size	In mm ²
5	Number of follicles in the sample	Total in the sample
6	Number of non-terminal follicles	Total in the sample
7	Number of miniaturized follicles	Total in the sample
8	Staggered follicular atrophy	0: absent; 1: presente
9	Number of non-anagen follicles	Total in the sample
10	Inflammatory infiltrate	0: absent; 1: present, lymphocytic; 2: mixed
11	Topography of inflammatory infiltrate	0: absent; 1: permanent portion; 2: cyclic portion
12	Lichenoid follicular damage	0: absent; 1: presente
13	Number of <i>stela</i> e in the hypodermis (vertically-embedded samples)	Total in the sample
14	Number of <i>stela</i> e in the dermis (horizontally-embedded samples)	Total in the sample
15	Trichomalacia	0: absent; 1: present
16	Pigmented cast	0: absent; 1: presente
17	Fibrosis	0: absent; 1: present; topography
18	Syringomas-like ductal proliferation/dilation	0: absent; 1: presente
19	Arrector pili muscle pseudo-hyperplasia	0: absent; 1: presente
20	Sebaceous glands	0: normal; 1: fewer or absent
21	Naked hair shaft/giant cells	0: absent; 1: presente
22	Signs of lúpus	0: absent; 1: presente
23	Epidermis: spongiosis/hyperplasia	0: absent; 1: presente
24	Alopecia subtype	0: non-scarring; 1: scarring; 2: scarring and non-scarring
25	Histopathologic diagnosis	0: LPP group**; 1: LED; 2: AGA; 3: all other non-scarring alopecias; 4: all other scarring alopecias; 5: NS***; 6: AGA + associated subtype.

26 Observations

** *LPP* Lichen planopilaris; *DLE* discoid lupus eritematosus; *AGA* androgenetic alopecia;

***NS non-scarring;

Table 2- Clinical hypotheses in the 84 histopathological perfect interobserver agreement diagnoses

Clinical hypotheses	Histopathological consensus diagnosis	
	Scarring alopecia *	Non-scarring alopecia**
Scarring alopecia (n=29)	28	1
Non-scarring alopecia (n=32)	0	32
Non-scarring vs Scarring (n=18)	8	10
Mixed alopecia* (n=4)	2	2
Mixed alopecia** (n=1)	1	1
Total n=84		

*Two sample cases, both samples with same diagnoses **Two sample cases, each sample different diagnoses

Table 3 – Results of univariate and multiple logistic regressions to discriminate alopecia subtype (1 scarring vs 0 non-scarring).

Histopathological variable	Subtype	P value	Odds ratio	CI95%
<i>Higher follicle density</i>	NSA	0.0005	0.804	0.711; 0.910
<i>Higher non-terminal follicles density</i>	NSA	<.0001	0.472	0.344; 0.648
<i>Higher miniaturized follicles density</i>	NSA	<.0001	0.259	0.102; 0.491
<i>Non-anagen follicles density</i>	NSA	0.0002	0.224	1.278; 2.475
<i>Stelae density in hypodermis</i>	SA	0.0006	1.779	1.278; 2.475
<i>Inflammation in follicular permanent portion</i>	SA	0.0003	6.028	2.300; 15.795
<i>Lichenoid infiltrate</i>	SA	0.0002	56.250	6.973; 453.785
<i>Syringomas-like ductal</i>	SA	0.0170	4.548	1.311; 15.774

<i>proliferation/dilation</i>				
<i>Pseudohyperplasia of</i>	SA	0.0026	6.543	1.930; 22.188
<i>arrector pilli muscle</i>				
<i>Lower sebaceous glands</i>	SA	<.0001	35.997	9.228; 140.41
<i>density</i>				

Mann-Whitney and Fisher's exact test

6. Discussão

Diferenciar as várias formas de alopecia não-cicatricial pode ser difícil. Pormenores sutis no exame físico e dermatoscópico do couro cabeludo podem ajudar a identificar essas doenças. Deve-se considerar a história clínica, o exame físico e os achados dermatoscópicos. Se o diagnóstico permanecer incerto após uma análise cuidadosa dos sinais clínicos, uma biópsia do couro cabeludo pode ajudar a definir o diagnóstico nosológico. A avaliação histológica de duas patologistas especialistas demonstrou boa concordância interobservador, sendo o consenso obtido em 84 de 100 espécimes ($\kappa = 0,6583$; IC 95%) quanto ao subtipo histológico. Houve também boa concordância quanto ao arranjo de fibras elásticas ($\kappa = 0,4660$; IC 95%). Devemos, no entanto, levar em consideração que a autora deste projeto teve como sua principal professora de dermatopatologia a coobservadora em questão. Por outro lado a boa taxa de reprodutibilidade encontrada reforça a necessidade de um tempo de treinamento para uma adequada avaliação de espécimes de couro cabeludo. Apesar deste fato, a interpretação independente e de forma cega permite avaliação mais isenta.

Levando em conta, unicamente, os 84 casos em que houve concordância perfeita interobservadora, quanto ao tipo de alopecia (cicatricial ou não cicatricial), os fatores preditivos do tipo de alopecia (cicatricial vs não cicatricial) (testes de Mann-Whitney e exato de Fisher, $p < 0,05$ e regressões logísticas univariadas e múltipla -análise múltipla – processo stepwise - para discriminar subtipo de alopecia) observou-se que os resultados estão alinhados aos da literatura para as formas correspondentes, ratificando serem fidedignos do ponto de vista biológico.

-Nº total de folículos presentes na amostra

-Nº total de folículos não terminais na amostra

-Nº total de folículos miniaturizados na amostra;

-Nº total de folículos em fase não anágena na amostra e

--Nº total de stelaes na derme (inclusão horizontal)

Maior no subtipo não cicatricial, em que os folículos diminuem de volume ou têm seu ciclo acelerado, mas não são destruídos.

-Nº total de *stela*e na hipoderme (inclusão vertical) na amostra: maior no subtipo cicatricial, em que os folículos são destruídos na sua porção permanente e não na cíclica.

-Infiltrado linfocitário na porção permanente folicular, fibrose aparente, substituindo folículos, falso siringoma, pseudo-hipertrofia de músculo eretor do pelo: maior no subtipo cicatricial.

-Fibras elásticas- quaisquer das análises das observadoras têm correlação com um ou outro subtipo, conforme discriminado.

-Glândulas sebáceas muito mais reduzidas nas formas cicatriciais. A atrofia sebácea é vista precocemente nas formas cicatriciais da alopecia. Mudanças na composição do sebo poderiam desencadear modificações na estrutura da bainha interna folicular, como mecanismo de atrofia folicular. Distúrbios num receptor nuclear das células foliculares epiteliais poderiam causar uma produção anormal de sebo, que é necessário para a manutenção do bulge (31).

Observaram-se, ainda, considerando os casos com perfeita concordância interobservadoras com hipóteses de alopecia cicatricial ou alopecia não cicatricial (n=61), que o diagnóstico clínico foi preciso em 60 casos (98,36%). Destes, todos os casos cuja hipótese era de alopecia não cicatricial (n=32) foram histopatologicamente classificados como tal. A precisão na hipótese diagnóstica pode, de certa forma, ser reacionada à alta especialização dos dermatologistas responsáveis pela coleta, considerando que a maioria dos espécimes provém do ambulatório de especialidades da Universidade.

Dos casos em que não houve consenso inicial, em três foram coletadas novas biópsias, em que o consenso foi alcançado. Observa-se que a dificuldade diagnóstica pode estar relacionada, entre outros motivos, à escolha de um sítio de biópsia menos representativo do processo geral (23). Para a avaliação do couro cabeludo alopécico, o ideal é que se colem duas biópsias por *punch*, de pelo menos 4mm (52). Sabe-se, no entanto, que o paciente alopécico, já emocionalmente fragilizado, com frequência é resistente a essa ideia. Sugere-

se, nestes casos, a associação da dermatoscopia na escolha do sítio ideal, prática que demonstrou aumentar a acurácia diagnóstica para até 95% (53). Concluiu-se finalmente que algumas alterações tricoscópicas são de suma importância. No estudo em questão, o eritema perifolicular, a descamação perifolicular, a hiperkeratose, os *hair casts*, *pili torti* e *plugs* foliculares relacionaram-se positivamente às formas cicatriciais de alopecia. A variabilidade no diâmetro da haste e a presença de fios velos relacionaram-se, como esperado, com as formas não cicatriciais (testes de Mann-Whitney, qui-quadrado e teste exato de Fisher, $p < 0,05$). Estes são dados importantes a serem considerados à avaliação histológica.

7. Conclusão

A avaliação histopatológica de amostras de couro cabeludo em casos dúbios de alopecia, sob o ponto de vista clínico, tende a apresentar correspondente dificuldade.

A especialização tanto do profissional clínico quanto do patologista pode aumentar a acurácia do diagnóstico e mais: a estreita relação entre os profissionais é indispensável.

Quanto ao espécime, nos casos dúbios, sempre se deve analisar o maior número de cortes seriados e, se possível, com o auxílio de técnicas de coloração especial, no caso, para fibras elásticas. Adicionalmente, pode-se sugerir, ao dermatologista, a coleta de nova biópsia.

A abordagem do espécime histopatológico pelo patologista deve ser o mais sistemática possível, pesando os achados histopatológicos que aumentam a suspeição de cada subtipo (Anexo, página 54).

8.Referências

1. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss in quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(2):137–9.
2. Fechner AJ, Cho MM. Hair Loss in Women. *Postgrad Obstet Gynecol*. 2013;32(2):1–5.
3. CashF.cash T. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol* 1999;141(3):398–405.
4. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by rochester epidemiology project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141–2.
5. Nguyen B, Tosti A. REVIEWS / META - ANALYSIS Alopecia in patients with COVID-19 : A systematic review and meta-analysis. *JAAD* 2022;7:67–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.02.006>
6. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. Vol. 33, *Dermatologic Therapy*. 2020.
7. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. C ONTINUING Evaluation and diagnosis of the hair loss patient Part I . History and clinical examination. *J Am Dermatology* 2017;71(3):415.e1-415.e15.
8. Kanti V, Vogt A, Blume-peytavi U. Cicatricial alopecia. *J Ger Soc Dermatology*. 2018;(Table 1):435–61.
9. Otberg N, Wu WY, Mcelwee KJ, Shapiro J. Diagnosis and management of primary cicatricial alopecia: Part I. *Skinmed*. 2008;7(1):19–26.
10. Mirmirani P, Huang KP, Price VH, Frpc C. Review A practical , algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. 2011;(C):1–12.
11. Rudnicka L, Rakowska A, Kurzeja M, Olszewska M. Hair Shafts in Trichoscopy. *Dermatol Clin*. 2013;31(4):695–708.
12. Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. 2004;9622(03):189–99.
13. Frishberg DP, Sperling LC, Guthrie VM. Transverse scalp sections: a proposed method for laboratory processing. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):220–2.
14. Headington JT. Transverse Microscopic Anatomy of the Human Scalp. *Arch Dermatol*. 2011;120(4):449.
15. Bathish N, Izhak O Ben. A study of serial vertical sectioning of scalp biopsies to increase the histological diagnostic yield in alopecias. 2010;709–15.
16. Calojoni E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. Diseases of the hair. In: Mckee P, editor. *Pathology of the skin*. Fourth. Elsevier Saunders; 2012. p. 967–1050.
17. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* [Internet]. 1992 Jun [cited 2019 May 24];133(3):467–75.
18. Miteva M. A comprehensive approach to hair pathology of horizontal sections. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(5):529–40.
19. Harries MJ, Sinclair RD, MacDonald-Hull S, Whiting DA, Griffiths CEM, Paus R. Management of primary cicatricial alopecias: Options for treatment. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):1–22.
20. Olsen EA. Female pattern hair loss and its relationship to permanent/cicatricial alopecia: a new perspective. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005;10(3):217–21.
21. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol* 2010;177(5):2152–62.
22. Shapiro J, Sinclair R, Solomon A, Sperling L. Society (NAHRS)– sponsored Workshop on. :103–10.

23. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, Messenger AG, Chaudhry I, Whiting DA, et al. How not to get scar(r)ed: Pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):482–501.
24. Whiting DA. Cicatricial alopecia: Clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001;19(2):211–25.
25. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):1–37.
26. Sperling LC. The Follicular Degeneration Syndrome in Black Patients. *Arch Dermatol*. 2011;128(1):68.
27. Olsen EA, Callender V, McMichael A, Sperling L, Anstrom KJ, Shapiro J, et al. Central hair loss in African American women: Incidence and potential risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):245–52.
28. Chieregato C, Zini A, Barba A, Magnanini M, Rosina P. Lichen planopilaris: report of 30 cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):342–5.
29. D.A. M, H.M. VH, S.A. M. Lichen planopilaris: Clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(6 I):935–42.
30. Somani N, Bergfeld WF. Cicatricial alopecia: Classification and histopathology. *Dermatol Ther*. 2008;21(4):221–37.
31. McElwee K. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther*. 2008;21:212–20.
32. Assouly P, Reygagne P. Lichen Planopilaris: Update on Diagnosis and Treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):3–10.
33. Zhang M, Zhang L, Rosman IS, Mann CM. Frontal fibrosing alopecia demographics: A survey of 29 patients. *Cutis*. 2019;103(2):E16–22.
34. Holmes S. Frontal Fibrosing Alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2016 Jul;21(4):5–7.
35. Ghislain PD, Van Eeckhout P, Ghislain E. Lassueur-Graham Little-Piccardi syndrome: A 20-year follow-up. *Dermatology*. 2003;206(4):391–2.
36. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982 Apr;8(1):207–18.
37. Sperling LC. An Atlas of Hair Pathology with clinical correlations. First. Sperling LC, editor. New York: The Pathernon Puclishing Group; 2003.
38. Kluger N, Assouly P. Pseudopelade de Brocq. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(5):430–3.
39. Alzolibani AA, Kang H, Otberg N, Shapiro J. Pseudopelade of Brocq. *Dermatol Ther*. 2008;21(4):257–63.
40. Parker SRS, Murad E. Follicular mucinosis: Clinical, histologic, and molecular remission with minocycline. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):139–41.
41. Hooper KK, Smoller BR, Brown JA. Idiopathic follicular mucinosis or mycosis fungoides? Classification and diagnostic challenges. *Cutis*. 2015;95(6):E9–14.
42. Kosann MK. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: confirmation of linkage to Xp22.13-p22.2. *Dermatol Online J*. 2003;9(4):131–3.
43. Oosterwijk JC, Van Der Wielen MJR, Van De Vosse E, Voorhoeve E, Bakker E. Refinement of the localisation of the X linked keratosis follicularis spinulosa decalvans (KFSD) gene in Xp22.13-p22.2. *J Med Genet*. 1995;32(9):736–9.
44. Castori M, Covaciu C, Paradisi M, Zambruno G. Clinical and genetic heterogeneity in keratosis follicularis spinulosa decalvans. *Eur J Med Genet*. 2009;52(1):53–8.
45. Xingqi Z, Sillani C, Bin Z, Ying Z, Zeming C, Jian Y. Effective treatment of folliculitis decalvans using selected antimicrobial agents. *Int J Trichology*. 2010;2(1):20.
46. Chandrawansa PH, Giam YC. Folliculitis decalvans - A retrospective study in a tertiary referred centre, over five years. *Singapore Med J*. 2003;44(2):84–7.
47. Sinclair R. Chronic telogen effluvium or early androgenetic alopecia? *Int J Dermatol [Internet]*. 2004 Nov;43(11):842–3.

48. Randall VA, Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG. Mechanism of androgen action in cultured dermal papilla cells derived from human hair follicles with varying responses to androgens in vivo. Vol. 98, *Journal of Investigative Dermatology*. 1992.
49. Messenger AG, Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: Clinicopathological correlations. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):926–30.
50. Juárez-rendón KJ, D M, Sánchez GR, D M. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):404–11.
51. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):112–6.
52. Elston LTCDM, Mccollough LTCML, Angeloni MAJVL, Houston S. Vertical and transverse sections of alopecia biopsy specimens: Combining the two to maximize diagnostic yield. 1994;454–7.
53. Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. 2012;

9. Anexos

9. 1- Informações coletadas do prontuário.

Coluna AB - Pull test – 0 negativo/1 positivo

Coluna AC -Variabilidade diâmetro haste - 0 ausente / 1 presente

Coluna AD -Eritema perifolicular - 0 ausente / 1 presente

Coluna AE –Descamação perifolicular - 0 ausente / 1 presente

Coluna AF -Hiperceratose - 0 ausente / 1 presente

Coluna AG – Fios velos - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AH - Fios quebrados/tonsurados - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AI - Ponto de exclamação - 0 ausente / 1 presente

Coluna AJ – Miniaturização - 0 ausente / 1 presente

Coluna AK - Black dots - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AL - White dots - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AM - Yellow dots - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AN -Cast/hair casts - 0 ausentes/ 1 presentes

Coluna AO – Pinpoints - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AP - Lonely hair - 0 ausente / 1 presente

Coluna AQ- Pili torti - 0 ausente / 1 presente

Coluna AR -Pigmentação favo de mel - 0 ausente / 1 presente

Coluna AS- Plugs foliculares - 0 ausentes / 1 presentes

Coluna AT – Telangiectasia - 0 ausente / 1 presente

Coluna AU -Repilação - 0 ausente / 1 presente

Coluna AV- Alopecia numular - 0 ausente / 1 presente

Coluna AW – Sinais de lúpus - 0 ausente / 1 presente

Coluna AX – Diabetes - 0 não relatado / 1 presente

Coluna AY – HAS - 0 não relatada / 1 presente

Coluna AZ- Dislipidemia - 0 não relatada / 1 presente

Coluna BA – Hipotireoidismo - 0 não relatada / 1 presente

Coluna BB – Depressão - 0 não relatada / 1 presente

Coluna BC – Psoríase - 0 ausente / 1 presente

Coluna BD – Vitiligo - 0 ausente / 1 presente

Coluna BE – Osteoporose - 0 ausente / 1 presente

Coluna BF - Antecedente familiar (alopecia) - 0 não relatada / 1 presente

Coluna BG - Perda de pelo em outras áreas - 0 ausente / 1 presente

Coluna BH – Tratamento com minoxidil - 0 não / 1 sim

Coluna BI – Tratamento com espironolactona- 0 não / 1 sim

Coluna BJ – Tratamento com clobetasol/therapsor - 0 não / 1 sim

Coluna BK – Uso de cetoconazol shampoo - 0 não / 1 sim

Coluna BL – infiltração de corticosteroide- 0 não / 1 sim

Coluna BM – Tratamento com finasterida - 0 não / 1 sim

Coluna BN – Uso de doxiciclina - 0 não / 1 sim

Coluna BO – Uso de difosfato de cloroquina- 0 não / 1 sim

Coluna BP – Uso de hidroxicloroquina - 0 não / 1 sim

Coluna BQ - Transplante capilar - 0 não / 1 sim

Coluna BR – Uso de ac.retinoico/tretinoína - 0 não / 1 sim

Coluna BS – Uso de alfa-estradiol/avicis - 0 não / 1 sim

Coluna BT – Uso de prednisona - 0 não / 1 sim

Coluna BU – Uso de betametasona - 0 sim / 1 não

Coluna BV -Uso de dexametasona - 0 não / 1 sim

Coluna BW – Uso de sulfato de zinco - 0 não / 1 sim

Coluna BX -Uso de Zn+Cu- 0 não / 1 sim

Coluna BY – Uso de biotina - 0 não / 1 sim

Coluna BZ -Uso de tarfic/tacrolimo - 0 não / 1 sim

Coluna CA – Uso de protopic - 0 não / 1 sim

Coluna CB – Uso de bimatoprost- 0 não / 1 sim

Coluna CC – Tratamento com criopeeling - 0 não / 1 sim

Coluna CD – Suplementação sulfato ferroso - 0 não / 1 sim

Coluna CE – Uso de pantogar/polivitamínico - 0 não / 1 sim

Coluna CF – Uso de auxina tricógena - 0 não / 1 sim

Coluna CG – Uso de difenciprona - 0 não / 1 sim

Coluna CH – Uso de Clear/shampoo anti caspa - 0 não / 1 sim

Coluna CI – Uso de dermavit - 0 não / 1 sim

Coluna CJ -Uso de antralina - 0 não / 1 sim

Coluna CK – Uso de complexo B - 0 não / 1 sim

Coluna CL – Uso de fluoxetina- 0 não / 1 sim

Coluna CM -Uso de metotrexato - 0 não / 1 sim

Coluna CN – Uso de tilbendazol/albendazol - 0 não / 1 sim

Coluna CO – Uso de anti-histaminico - 0 não / 1 sim

Coluna CP – Suplementação vitamina D - 0 não / 1 sim

Coluna CQ – Suplementação CaCo3 - 0 não / 1sim

9. 2 – Fatores histopatológicos sugestivos

Fatores sugestivos	ALOPECIA CICATRICIAL	ALOPECIA NÃO CICATRICIAL
	Glândulas sebáceas diminuídas ou ausentes	Glândulas sebáceas normais
	Infiltrado inflamatório liquenoide folicular	Infiltrado inflamatório peribulbar não liquenoide
	Pseudo-hiperplasia do músculo eretor do pelo	Densidade folicular aparentemente preservada
	Fibrose perifolicular/ interfolicular	Aumento no número de folículos miniaturizados

9.3 – Permissão para anexar artigo à tese

12/01/2023 15:44 Gmail - Manuscript: SAD-2022-4-14/R1 RESUBMISSION - Scarring vs. Non-scarring alopecia: an interobserver histopathologic...



Amanda Botega <araujobotega@gmail.com>

Manuscript: SAD-2022-4-14/R1 RESUBMISSION - Scarring vs. Non-scarring alopecia: an interobserver histopathologic reproducibility study

Rights and Permissions <permission@karger.com>
Para: Amanda Botega <araujobotega@gmail.com>

12 de janeiro de 2023 às 11:52

Dear Amanda,

Thank you for your email. As to your request, I am pleased to inform you that permission is granted hereby to reprint your article

DOI: 10.1159/000526966 - Scarring vs. Non-scarring alopecia: an interobserver histopathologic reproducibility study

Authors: Amanda Araujo dos Reis Botega (Co-author), Carolina Viza Amorim (Co-author), Fernanda Teixeira (Co-author), Cristina Diniz Borges Figueira de Mello (Co-author), Rafael Fantelli Stelini (Co-author), Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho (Co-author), Maria Leticia Cintra (Corresponding author)

as a chapter in the printed and electronic version of your **thesis/doctoral dissertation**, provided that proper credit will be given to the original source and that S. Karger AG, Basel will be mentioned.

Please note that this is a non-exclusive permission, hence any further use, edition, translation or distribution, either in print or electronically, requires written permission again as this permission is valid for the above mentioned purpose only.

This permission applies only to copyrighted content that S. Karger AG owns, and not to copyrighted content from other sources. If any material in our work appears with credit to another source, you must also obtain permission from the original source cited in our work. All content reproduced from copyrighted material owned by S. Karger AG remains the sole and exclusive property of S. Karger AG. The right to grant permission to a third party is reserved solely by S. Karger AG.

Thank you for your understanding and cooperation.

Hopefully, I have been of assistance to you with the above.

Kind regards

Samuel Lei

Rights & Permission Manager
ePartner Manager
+41 61 306 12 76
s.lei@karger.com



S. Karger AG · Aeschwilerstrasse 10 · 4009 Basel · Switzerland
+41 61 306 11 11 · karger.com

Follow us on: Facebook · Twitter · LinkedIn · YouTube

Von: Amanda Botega <araujobotega@gmail.com>
Gesendet: Donnerstag, 12. Januar 2023 14:07
An: Rights and Permissions <permission@karger.com>

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

