



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Epidermólisis bullosa en España: Estudio observacional de una cohorte de pacientes atendidos en un centro de referencia nacional



R. Maseda Pedrero^a, L. Quintana Castanedo^{a,*}, I. Pérez Conde^a,
M. Jiménez González^b, M.J. Escámez Toledano^c y R. de Lucas Laguna^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (U714-CIBERER), Unidad de Medicina Regenerativa, CIEMAT, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2021; aceptado el 25 de abril de 2021

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Epidermólisis bullosa;
Epidermólisis bullosa simple;
Epidermólisis bullosa juntural;
Epidermólisis bullosa distrófica;
Síndrome de Kindler

Resumen

Antecedentes y objetivo: La epidermólisis bullosa (EB) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizado por un aumento de la fragilidad mucocutánea. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con EB atendidos en el Hospital Universitario La Paz, centro de referencia nacional para EB hereditaria.

Material y método: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico clínico y molecular de EB atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz desde el 1 de enero de 2000 hasta el 28 de febrero de 2021.

Resultados: Se registraron 214 pacientes, con una edad mediana de 17 años (RIQ: 8-32); el 54,2% fueron mujeres. Las formas clínicas correspondieron a EB distrófica con 135 (63,1%) casos, EB simple con 67 (31,3%) casos, EB juntural con ocho (3,7%), EB Kindler con tres (1,4%) casos y EB adquirida con un (0,5%) caso. El 35,5% de los pacientes procedían de Madrid. Las complicaciones clínicas más frecuentes en nuestra serie fueron el prurito (63,1%), las infecciones locales (56,5%) y el dolor (54,7%). Las complicaciones más graves fueron las cardíacas (5,6%) y la aparición de CCE (10,3%). Fallecieron 22 pacientes (10,3%).

Conclusiones: La forma clínica predominante fue la EBDR. Las complicaciones más prevalentes fueron el prurito, el dolor y las infecciones, y las más graves, la miocardiopatía y el CCE. Es un estudio pionero realizado en nuestro país que permitirá implementar estrategias para mejorar la situación sociosanitaria de los pacientes con EB.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luciaquintana.e@gmail.com (L. Quintana Castanedo).

KEYWORDS

Epidermolysis bullosa;
Epidermolysis bullosa simplex;
Junctional epidermolysis bullosa;
Dystrophic epidermolysis bullosa;
Kindler syndrome

Epidermolysis Bullosa in Spain: Observational Study of a Cohort of Patients Treated in a National Referral Center

Abstract

Background and objective: Epidermolysis bullosa (EB) is a heterogeneous group of inherited disorders characterized by a high degree of mucocutaneous fragility. This study aimed to describe the clinical and epidemiologic characteristics of patients with EB treated in Hospital Universitario La Paz, a national referral center for inherited EB.

Material and methods: Observational, retrospective, single-center study. We included all cases with a clinical and molecular diagnosis of EB managed in the hospital's dermatology department from January 2, 2000, to February 28, 2021.

Results: A total of 214 cases were studied. The median (interquartile range) age was 17 (8–32) years; 54.2% were women. One hundred thirty-five (63.1%) patients had dystrophic EB, 67 (31.3%) had EB simplex, 8 (3.7%) had junctional EB, and 3 (1.4%) had Kindler syndrome. One (0.5%) had EB acquisita. Over a third (35.5%) of the patients resided in Madrid. The most common clinical complications were pruritus (63.1%), local infections (56.5%), and pain (54.7%). The most serious ones were cardiomyopathy (in 5.6%) and squamous cell carcinoma (10.3%). Twenty-two patients (10.3%) died.

Conclusions: Dystrophic EB was the most prevalent clinical form. The most prevalent complications were pruritus, pain, and infections. The most serious ones were cardiomyopathy and squamous cell carcinoma. This study is the first in Spain that explores strategies for improving the health status and quality of life of patients with EB.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epidermolisis bullosa (EB) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizado por un aumento de la fragilidad mucocutánea, con aparición de ampollas de forma espontánea o ante traumatismos mecánicos mínimos¹. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en Europa de seis por cada millón de habitantes².

La EB está causada por mutaciones en genes que codifican proteínas responsables de la integridad y la estabilidad mecánica del tegumento^{3,4}. Hasta la fecha, se han documentado más de 1.000 mutaciones en 21 genes estructurales que resultan en una adhesión defectuosa de la piel y la consecuente fragilidad cutánea, dando lugar a diversas formas de EB con afectación cutánea y extracutánea^{1,5,6}. Debido al gran número de proteínas involucradas en esta enfermedad, el diagnóstico de la EB es complejo y su clasificación ha estado sujeta a revisiones internacionales periódicas. En la última clasificación, se han descrito más de 30 subtipos de EB, que se agrupan en dos categorías distintas^{5,6}. La primera categoría corresponde a las formas clásicas de EB, definidas según el nivel de formación de la ampolla dentro de la piel, e incluye a la EB simple (EBS), EB juntural (EJ), EB distrófica (EBD) y EB Kindler (EBK) (tabla 1; fig. 1); la segunda categoría corresponde a otros trastornos con tendencia a la formación de ampollas, pero donde la patología primaria y las manifestaciones clínicas son extracutáneas (tabla 2). Las características específicas de los subtipos clásicos de EB se resumen en la tabla 3 (material suplementario).

La EB abarca un amplio espectro de fenotipos, que va desde la aparición de ampollas en palmas y plantas, hasta complicaciones extracutáneas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes (fig. 2). Los epitelios con mayor

riesgo de complicaciones son el ocular, las vías respiratorias superiores, el esófago y el tracto genitourinario⁷. En determinados subtipos de EB pueden surgir complicaciones graves en el sistema músculo-esquelético, el corazón, la médula ósea y la cavidad oral, que contribuyen a un aumento de la morbimortalidad. Además, pueden desarrollarse carcinomas de células escamosas (CCE) potencialmente mortales a partir de la segunda década de vida, principalmente en pacientes con EBD recesiva (EBDR)⁸.

A pesar de los enormes progresos realizados en la comprensión de las bases moleculares de las distintas formas de EB, no existe aún una cura para esta enfermedad, y solo es posible hacer un tratamiento preventivo y sintomático de las lesiones cutáneas y de las posibles complicaciones sistémicas.

En el año 2017 fueron designados centros de referencia (CSUR) para EB hereditaria en España, el Hospital Universitario La Paz en Madrid y los hospitales Sant Joan de Déu y Clínic en Cataluña. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con EB atendidos en el Hospital Universitario La Paz en los últimos 20 años.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico clínico y molecular de EB que recibieron atención médica ambulatoria en la Unidad de EB del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz desde el 1 de enero de 2000 hasta el 28 de febrero de 2021.

Tabla 1 Características moleculares de los cuatro tipos de EB clásicos

Tipo de EB	Plano de fractura (ampollas)	Patrón de herencia	Gen causal	Proteína alterada
Simple	Intraepidérmica	AD	<i>KRT5</i> , <i>KRT14</i> <i>PLEC</i> <i>KLHL24</i>	Keratina 5, keratina 14 Plectina Proteína tipo-Kelch 24
		AR	<i>KRT5</i> , <i>KRT14</i> <i>DST</i>	Keratina 5, keratina 14 Antígeno pénfigo bulloso 230 (BP230) (sin. BPAG1e, distonina)
			<i>EXPH5</i> (sin. <i>SLAC2B</i>) <i>PLEC</i> <i>CD151</i> (sin. <i>TSPAN24</i>)	Exofilina 5 (sin. proteína homóloga a la sinaptotagmina que carece de dominios C2 b, Slac2-b) Plectina Antígeno CD151 (sin. tetraspanina 24)
Juntural	Intralámina lúcida (membrana basal)	AR	<i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> <i>COL17A1</i> <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> <i>ITGA3</i>	Laminina 332 Colágeno XVII Integrina $\alpha\beta 4$ Integrina subunidad $\alpha 3$
Distrófica	Sublámina densa (dermis papilar)	AD	<i>COL7A1</i>	Colágeno VII
		AR	<i>COL7A1</i>	Colágeno VII
Kindler	Múltiples niveles (intraepidérmica, intralámina lúcida y sublámina densa)	AR	<i>FERMT1</i> (sin. <i>KIND1</i>)	Homólogo 1 de la familia de fermitina (sin. kindlina-1)

EB: Epidermolísis bullosa; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

Se recogieron los datos demográficos de los pacientes, el estudio molecular, el subtipo de EB y las principales complicaciones mucocutáneas y extracutáneas observadas a lo largo del seguimiento de los pacientes. En el análisis estadístico, se utilizaron proporciones y frecuencias absolutas para la descripción de las principales variables cualitativas. Para la estimación de la función de supervivencia, se utilizó el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas, se aplicó la prueba log-rank. El objetivo de este análisis era estudiar la supervivencia global respecto de la mortalidad de los pacientes en cada subtipo de EB.

Este estudio fue autorizado por el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz, considerando que el proyecto se limitaba al uso secundario de información previamente obtenida en el curso de la asistencia médica, bajo la responsabilidad del mismo equipo investigador.

Resultados

Durante el período mencionado, fueron atendidos 214 pacientes con EB en el Hospital Universitario La Paz, con una edad mediana de 17 años (rango intercuartílico [RIQ]: 8-32); el 54,2% fueron mujeres. Las formas clínicas correspondieron a EBD con 135 (63,1%) casos, EBS con 67 (31,3%) casos, EBJ con ocho (3,7%) casos, EBK con tres (1,4%) casos y EBA con un (0,5%) caso. El 35,5% de los pacientes procedían de Madrid. Los datos demográficos completos están recogidos en la [tabla 4](#).

En el 76,63% de nuestros pacientes se realizó confirmación diagnóstica mediante estudio genético, siendo la mutación patogénica c.6527insC en el gen *COL7A1*, la más frecuentemente encontrada en nuestra serie, apareciendo en el 21,5% de todos los casos, y en el 34,1% de los pacientes con EBDR.

Las principales complicaciones mucocutáneas y extracutáneas observadas en estos pacientes aparecen detalladas en la [tabla 5](#). Las complicaciones más frecuentes en todos los tipos de EB fueron el prurito, que apareció en el 63,1% de los pacientes, y el dolor, encontrado en el 54,7% de los casos. El 56,5% de los individuos presentaron infecciones locales de las heridas, siendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, los microorganismos más frecuentemente implicados (45,22 y 41,44%, respectivamente). Además, 26 pacientes (12,1%) presentaron una sepsis grave, siendo la causa del fallecimiento en dos pacientes con EBJ grave. El 41% de los casos requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La afectación de la mucosa oral en forma de anquiloglosia y microstomía apareció en el 36 y 35,5% de los pacientes, respectivamente.

Dentro de las complicaciones gastrointestinales, 83 pacientes (38,8%) presentaron disfagia, todos ellos con formas graves de EBD y EBJ. En un 27,6% de los pacientes se demostró estenosis esofágica, todos con EBDR. El 23,8% de los casos eran portadores de gastrostomía, la mayoría de ellos con formas de EBDR grave. El 43,9% de los pacientes presentó estreñimiento, siendo así el síntoma digestivo más



Figura 1 Manifestaciones clínicas representativas de los principales subtipos de EB: EBS (Fig. 1A), EBJ (Fig. 1B), EBD (Fig. 1C) y EBK (Fig. 1D).

frecuente en todas las formas de EB. Solo seis pacientes (2,8%) presentaron atresia de píloro, todos ellos con EBJ, y 75 (35%) presentaron retraso del crecimiento, la mayoría de ellos con EBDR. Además, 78 pacientes (36,4%) presentaron anemia multifactorial.

Dentro de las complicaciones músculo-esqueléticas, 76 pacientes (35,5%) presentaron contracturas musculares, y 78 (36,4%) pseudosindactilia en manos y/o pies. Las complicaciones oftalmológicas y genitourinarias aparecieron en

el 22 y 4,7%, respectivamente. En el caso del compromiso nefrourológico, cinco pacientes tuvieron glomerulonefritis y uno estenosis meatal, todos ellos con EBDR. Las alteraciones cardíacas aparecieron en 12 pacientes (5,6%), todos ellos con formas de EBDR, salvo un caso con EBS y otro con EBJ.

Veintidós pacientes (10,3%) tuvieron CCE, de los cuales, 13 de ellos (6,1%) presentaron solo un tumor y nueve (4,2%) dos o más tumores. Todos los casos correspondieron a formas de EBDR, salvo uno con EBS.

Tabla 2 Características moleculares de trastornos genéticos con fragilidad cutánea menor

Plano de fractura	Patrón de herencia	Gen causal	Proteína alterada
Trastornos de descamación cutánea			
<i>Intraepidérmico</i>	AR	<i>TGM5</i>	Transglutaminasa 5
		<i>CSTA</i>	Cistatina A
		<i>CTSB</i>	Catepsina B
		<i>SERPINB8</i>	Inhibidor de la proteasa serpina 8
		<i>FLG2</i>	Filagrina 2
Trastornos erosivos de la fragilidad cutánea	AR	<i>CDSN</i>	Corneodesmosina
		<i>CAST</i>	Calpastatina
		<i>DSG1</i>	Desmogleína 1
		<i>SPINK5</i>	LEKTI
		<i>DSP</i>	Desmoplaquina
<i>Intraepidérmico</i>	AR	<i>JUP</i>	Placoglobina
		<i>PKP1</i>	Placofilina 1
		<i>DSC3</i>	Desmocolina 3
		<i>DSG3</i>	Desmogleína 3
		Trastornos hiperqueratósicos con fragilidad cutánea	
<i>Ictiosis queratinopáticas</i>			
<i>Intraepidérmico</i>	AD	<i>KRT1, KRT10, KRT2</i>	Keratina 1, 10, 2
<i>Intraepidérmico</i>	AR	<i>KRT10</i>	Keratina 10
<i>Paquioniquia congénita</i>			
<i>Intraepidérmico</i>	AD	<i>KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17</i>	Keratina 6A, 6B, 6C, 16, 17
Trastornos del tejido conectivo con fragilidad cutánea			
<i>Dérmico</i>	AR	<i>PLOD3</i>	Lisil hidroxilasa-3

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

En relación con la mortalidad, 22 pacientes de nuestra cohorte (10,3%) han fallecido, 10 pacientes a causa de una sepsis grave, dos pacientes por insuficiencia renal terminal y 10 pacientes por metástasis de CCE agresivos. Respecto al análisis de supervivencia global respecto de la etiología de EB, se observan diferencias significativas ($p = 0,011$) en cuanto al *exitus*, siendo las formas distróficas y junturales las que tienen un mayor número de fallecidos (fig. 3).

Discusión

La aparición de ampollas mucocutáneas recurrentes y cicatrices es el principal sello de identidad de los pacientes con EB y lo que va a condicionar la mayoría de las complicaciones.

Los hallazgos obtenidos en nuestra cohorte de pacientes son comparables a otras series de EB realizadas en otros países^{7,8}. El conocimiento detallado de la frecuencia y la repercusión clínica de estas complicaciones, así como de los subtipos de EB con mayor riesgo de desarrollarlas, es fundamental para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

En el estudio de prevalencia por subtipos de EB, el grupo mayoritario en nuestra muestra fue el de pacientes con EBDR, con 135 (63,1%) casos. Esto podría deberse a que esta

forma clínica es la que presenta mayores complicaciones clínicas y, por tanto, es remitida a centros de referencia desde los primeros años de vida. La EBS, que es la forma clínica más frecuente en reportes de otros países², aparece infrarrepresentada en nuestra muestra. Cabe la posibilidad de un subregistro, debido a que la ausencia de complicaciones graves asociadas con la enfermedad hace que no sean derivados a nuestro centro.

En cuanto al diagnóstico molecular, la mutación patogénica c.6527insC en el gen *COL7A1* fue la más frecuentemente encontrada en nuestra cohorte, apareciendo en el 34,1% de los pacientes con EBDR. Este dato es algo inferior al reportado previamente en un estudio poblacional en el que se observó que la mutación patogénica c.6527insC estaba presente en el 46,3% de los alelos de los pacientes españoles con EBDR⁹. Es, por tanto, una mutación muy frecuente en España, que proviene de un único ancestro común, y que actualmente se analiza como primer cribado para el estudio de pacientes con EBD.

Las manifestaciones que aparecieron con mayor frecuencia en todos los tipos de EB fueron el prurito (63,1%) y el dolor (54,7%). Se ha postulado que las lesiones cutáneas crónicas, junto con la inflamación sistémica que presentan estos pacientes, pueden llegar a producir una disfunción de las fibras sensitivas, ocasionando una neuropatía periférica,

Tabla 3 Características clínicas de los tipos clásicos de EB (material suplementario)

Subtipo de EB(denominaciones previas)	Fenotipo	Patrón de herencia	Gen causal
<i>EB simple</i>			
EB simple, localizada (EBS Weber-Cockayne)	Ampollas palmo-plantares desde el nacimiento o la primera infancia, generalmente estacionales, con desarrollo posterior de queratodermia en las zonas afectadas	AD	<i>KRT5</i> o <i>KRT14</i>
EB simple grave (EBS generalizada grave, EBS Dowling-Meara)	Ampollas generalizadas tempranas y zonas de aplasia, en ocasiones desde el nacimiento o días después; puede ser mortal en el primer año de vida; clásicamente, surgen ampollas «herpetiformes» tensas agrupadas tras un traumatismo mínimo o de forma espontánea; desarrollo de queratodermia palmo-plantar confluyente; distrofia ungueal común	AD	<i>KRT5</i> o <i>KRT14</i>
EB simple intermedia (EBS generalizada intermedia, EBS Köbner)	Ampollas generalizadas, aunque menos graves que las de EB simple grave	AD	<i>KRT5</i> o <i>KRT14</i>
EB simple con pigmentación moteada	Ampollas generalizadas desde el nacimiento de gravedad intermedia; pigmentación moteada o reticulada típicamente en el cuello, tronco superior y piel acral; queratodermia palmo-plantar y distrofia ungueal años después	AD	<i>KRT5</i> > <i>KRT14</i>
EB simple circinada migratoria	Vesículas desde el nacimiento, que adquieren con el tiempo un patrón migratorio circinado sobre un fondo eritematoso, dando lugar después a hiperpigmentación postinflamatoria; posible distrofia ungueal	AD	<i>KRT5</i>
EB simple intermedia con cardiomiopatía	Erosiones marcadas en las extremidades al nacer, que curan con despigmentación y cicatrices atróficas; puede aparecer queratodermia, engrosamiento de las uñas y onicogrifosis; ocasionalmente se ha notificado alopecia difusa; la cardiomiopatía dilatada se desarrolla más tarde en la edad adulta joven	AD	<i>KLHL24</i>
EB simple intermedia con mutaciones en <i>PLEC</i>	La enfermedad autosómica dominante es leve y presenta principalmente ampollas acrales; la autosómica recesiva tiene una presentación intermedia	AD o AR	<i>PLEC</i>
EB simple intermedia con distrofia muscular	Ampollas generalizadas con miopatía de inicio variable que incluye distrofia muscular y una posible cardiomiopatía; queratodermia plantar focal y distrofia ungueal; la afectación de las mucosas es frecuente; puede aparecer estenosis del tracto respiratorio superior	AR	<i>PLEC</i>
EB simple con atresia de píloro	Ausencia congénita generalizada de piel en todo su espesor o ampollas generalizadas con atresia pilórica; mortalidad temprana a los pocos meses de vida	AR	<i>PLEC</i>
EB simple autosómica recesiva <i>KRT5</i> o <i>KRT14</i>	Ampollas al nacimiento generalizadas y graves en la mayoría de los casos. No existe una mejoría de la fragilidad cutánea con la edad. La cicatrización de las lesiones da lugar a una hiperpigmentación postinflamatoria; la ausencia de queratina 5 da lugar a ampollas y erosiones generalizadas y a una letalidad temprana	AR	<i>KRT5</i> o <i>KRT14</i>
EB simple localizada o intermedia con deficiencia de BP230	Ampollas de inicio temprano, generalmente con predominio acral; queratodermia plantar	AR	<i>DST</i>
EB simple localizada o intermedia con deficiencia de exofilina 5	Ampollas intermitentes generalizadas y fragilidad de la piel; puede ser evidente una leve pigmentación moteada	AR	<i>EXPH5</i>
EB simple localizada con nefropatía (deficiencia de CD151)	Ampollas al nacimiento de predominio pretibial; puede observarse poiquilodermia; alopecia precoz; la afectación extracutánea se manifiesta en forma de membranas esofágicas y nefropatía	AR	<i>CD151</i>

Tabla 3 (continuación)

Subtipo de EB(denominaciones previas)	Fenotipo	Patrón de herencia	Gen causal
<i>EB juntural</i>			
EB juntural grave (EBJ generalizada grave, EBJ de Herlitz)	Las ampollas pueden ser leves al nacer y estar localizadas en la zona periungueal, nalgas y codos; con los días, las heridas pueden volverse crónicas con un lecho de tejido de granulación friable, que suele afectar a la cara, orejas y parte distal de los dedos; la alopecia es común; los defectos del esmalte dental son habituales; el llanto ronco es a menudo una característica; suele ser mortal en los primeros dos años de vida	AR	LAMA3, LAMB3 y LAMC2
EB juntural intermedia (EBJ generalizada intermedia, EBJ no de Herlitz)	Las ampollas son generalizadas, pero menos severas, en la EBJ intermedia, normalmente sin tendencia a desarrollar tejido de granulación crónico; riesgo elevado de carcinoma epidermoide en la edad adulta	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2 y COL17A
EB juntural con atresia de píloro	Se observan extensas áreas de pérdida de piel al nacer con una gran fragilidad cutánea; atresia pilórica de aparición temprana, que supone una causa frecuente de mortalidad temprana, a los pocos días o semanas de nacer; también puede presentarse atresia duodenal duodenal y anal; las variantes más leves variantes no letales suelen presentar afectación genitourinaria	AR	ITGA6 y ITGB4
EB juntural localizada	Fragilidad cutánea limitada, a menudo acral; defectos ungueales y dentales variables; pelo normal	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGB4 y ITGA3
EB juntural inversa	Ampollas desde el nacimiento en zonas de flexión; anomalías dentales y pérdida de uñas	AR	LAMA3, LAMB3 y LAMC2
EB juntural de inicio tardío	Inicio en la infancia, a menudo con fragilidad acral; la fragilidad de la piel es progresiva y puede observarse la pérdida de dermatoglifos debido a la cicatrización; defectos variables del esmalte dental y de las uñas	AR	COL17A1
EB juntural síndrome laringo-ónico-cutáneo (LOC)	Fragilidad cutánea desde el nacimiento con tejido de granulación exuberante, sobre todo en cara y cuello; distrofia y pérdida ungueal con tejido de granulación en los lechos ungueales; la granulación laríngea puede llevar a un compromiso respiratorio y a la muerte; granulación conjuntival y de los párpados con el consiguiente simbléfaron, cicatrización y pérdida visual	AR	LAMA3
EB juntural con enfermedad pulmonar intersticial y síndrome nefrótico	Grado variable de afectación cutánea; es frecuente la mortalidad en la primera infancia; es posible la distrofia de las uñas; puede haber pérdida de cabello	AR	IGTA3
<i>EB distrófica</i>			
EBDD intermedia (EBDD generalizada)	Fragilidad cutánea generalizada, cicatrices y milia que se presentan desde el nacimiento o en la primera infancia, con prominencia sobre las zonas acrales, los codos y las rodillas; la afectación de las mucosas puede provocar microstomía, anquiloglosia y estenosis esofágica, aunque con menor frecuencia que en la EBDR grave	AD	COL7A1

Tabla 3 (continuación)

Subtipo de EB(denominaciones previas)	Fenotipo	Patrón de herencia	Gen causal
EBDD localizada (EBDD solo uñas, EBDD pretibial y acral)	Predominan las ampollas acrales, las cicatrices y milia desde el nacimiento o en la primera infancia; ocasionalmente se presenta solo en las uñas, con distrofia progresiva y eventual pérdida de las mismas; raramente, las características cutáneas pueden predominar solo en la piel pretibial (y puede presentarse como enfermedad de inicio tardío)	AD	COL7A1
EBDD pruriginosa	Aparición de pápulas violáceas muy pruriginosas, excoriadas o placas lineales y cicatrices con milia, especialmente en la parte inferior de las piernas, los muslos y los brazos; pueden presentarse en la infancia o en la edad adulta; la distrofia ungueal es habitual	AD	COL7A1
EBDD autorresolutiva	Ampollas evidentes al nacimiento o poco después, generalmente en las extremidades donde puede haber aplasia cutis y aparecer cicatrices y milia; resolución espontánea de la fragilidad cutánea en los primeros dos años de vida	AD	COL7A1
EBDR intermedia (EBDR intermedia generalizada, EBDR no Hallopeau-Siemens)	Fenotipo similar al de la EBDD intermedia, aunque de mayor gravedad con contracturas de flexión, fusión digital proximal limitada y queratodermia estriada ocasional en los dedos	AR	COL7A1
EBDR grave (EBDR grave generalizada, EBDR Hallopeau-Siemens)	Ampollas generalizadas desde el nacimiento, con extensas cicatrices y desarrollo de microstomía, anquiloglosia, estenosis esofágica, contracturas en flexión de las extremidades y pseudosindactilia; pérdida frecuente de las uñas al principio del curso de la enfermedad; alto riesgo de aparición de carcinoma epidermoide cutáneo sobre las heridas crónicas	AR	COL7A1
EBDR inversa	Ampollas generalizadas desde el nacimiento, de gravedad intermedia; posteriormente, la fragilidad tiende a manifestarse en las zonas de flexión	AR	COL7A1
EBDR localizada	Fragilidad de la piel y formación de ampollas típicamente en el nacimiento o en el periodo neonatal, limitadas a sitios acrales como las manos y los pies, u ocasionalmente solo a la zona pretibial, donde puede manifestarse como enfermedad de aparición tardía durante la edad adulta; distrofia de las uñas con anoniquia habitual	AR	COL7A1
EBDR pruriginosa	Similar a la EBDD pruriginosa	AR	COL7A1
EBDR autorresolutiva	Similar a la EBDD autorresolutiva	AR	COL7A1
EBD grave	Clínicamente indistinguible de la EBDR severa, con fragilidad mucocutánea grave desde el nacimiento	Heterocigosidad compuesta dominante y recesiva	COL7A1
EB Kindler (Síndrome de Kindler)	Ampollas generalizadas y fotosensibilidad variable desde el nacimiento o la primera infancia, con fragilidad de las mucosas; las ampollas dan paso a una poiquilodermia progresiva, inicialmente más marcada en el dorso de las manos y el cuello; pueden aparecer queratodermia palmo-plantar y pérdida de dermatoglifos; también son frecuentes la gingivitis y enfermedades dentales; hay aumento de riesgo de carcinoma epidermoide mucocutáneo, con mal pronóstico	AR	FERMT1

EB: epidermólisis bullosa; EBS: epidermólisis bullosa simple; EBJ: epidermólisis bullosa juntural; EBDD: epidermólisis bullosa distrófica dominante; EBDR: epidermólisis bullosa distrófica recesiva; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.



Figura 2 Complicaciones extracutáneas en pacientes con EBDR. Paciente con EBDR sobreinfección local cutánea (Fig. 2A); pseudosindactilia en manos y pies (Fig. 2B); carcinoma epidermoide en rodilla de paciente con EBDR (Fig. 2C); úlcera corneal epitelial fluoresceína positiva (Fig. 2D).

que podría ser la base del prurito y del dolor crónico¹⁰. La mayor prevalencia de prurito se observó en individuos con EBD, apareciendo en el 74,8% de los casos. Según la literatura, hasta un 93% de los pacientes con EBD presentan este síntoma y, además, es característica su escasa respuesta a antihistamínicos y a otros grupos farmacológicos como anti-epilépticos o antidepressivos^{11,12}.

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en todas las formas de EB. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes presentaron al menos un episodio de sobreinfección local, siendo más frecuente en las formas de EBD, seguido de EBJ y EBS. *P. aeruginosa* y *S. aureus* fueron, al igual que en otros reportes anteriores, los microorganismos más frecuentemente implicados (45,22 y 41,44%, respectivamente)¹³. La sepsis apareció en el 12,1% de los pacientes, ocasionando la muerte en dos de ellos. Durante la lactancia y la primera infancia esta complicación aparece casi de forma exclusiva en los pacientes con EBJ, con riesgos acumulados en otras series de entre el 11 y el 20% al año de vida¹⁴. Mientras que el riesgo es muy bajo en todos los

demás subtipos de EB, el riesgo en la EBDR grave aumenta hasta aproximadamente el 8% a los 35 años de edad⁸.

La afectación de la mucosa oral en forma de anquiloglosia y microstomía apareció en el 36 y 35,5% de los pacientes, respectivamente, y se observaron principalmente en formas de EBDR grave y, en menor medida, en EBJ, al igual que lo ya descrito en la literatura^{8,15}. Estas manifestaciones dan lugar a una disminución de la apertura bucal y dificultad para la masticación y deglución, que contribuyen al deterioro del estado nutricional.

En un 27,6% de los pacientes se demostró estenosis esofágica, todos ellos con EBDR, siendo la disfagia el síntoma principal. Un estudio de 223 pacientes pediátricos con EB reveló una frecuencia del 64,9% de estenosis esofágicas en pacientes con EBDR¹⁶, corroborando frecuencias similares en otras series⁷. Las estenosis esofágicas en los pacientes con EBDR grave se presentan con frecuencia en la infancia, y más de la mitad de ellos presentan síntomas a los 10 años de edad¹⁶. El bajo porcentaje encontrado en nuestra serie podría deberse a que no se realizan de forma

Tabla 4 Datos demográficos de los pacientes con EB del Hospital Universitario La Paz entre los años 2000-2021 (n = 214)

n	214
Sexo (%)	
Mujer	116 (54,2)
Varón	98 (45,8)
Subtipo de EB (%)	
Simple	67 (31,3)
Distrófica	135 (63,1)
Juntural	8 (3,7)
Kindler	3 (1,4)
Adquirida	1 (0,5)
Edad (mediana, RIQ)	17,00 (8,00-32,00)
Comunidad autónoma de origen (%)	
Madrid	76 (35,5)
Castilla y León	27 (12,6)
Andalucía	26 (12,1)
Castilla-La Mancha	18 (8,4)
Extremadura	13 (6,1)
Comunidad Valenciana	12 (5,6)
Galicia	11 (5,1)
País Vasco	8 (3,7)
Canarias	7 (3,3)
Aragón	6 (2,8)
Cataluña	2 (0,1)
Navarra	2 (0,1)
Otros	6 (2,8)

EB: epidermólisis bullosa; RIQ: rango intercuartílico.

rutinaria pruebas radiológicas por falta de protocolos bien establecidos. La atresia pilórica, producida por mutaciones en genes que codifican para la proteína integrina $\alpha 6\beta 4$, aparece de forma precoz en formas de EBJ, al igual que lo encontrado en el 2,8% de nuestros pacientes¹⁷.

A nivel intestinal, el 43,9% de los pacientes presentó estreñimiento, siendo así el síntoma digestivo más frecuente encontrado en todas las formas de EB desde los primeros años de vida. Se ha estimado que ocurre en el 20 al 40% de los pacientes con EBS y EBJ, y en el 40 al 75% de los casos con EBDR^{16,18}, coincidiendo con los hallazgos de nuestra serie.

La anemia multifactorial es frecuente en las formas graves de EB, apareciendo en el 36,4% de nuestros pacientes, por una combinación del déficit de hierro y de anemia por inflamación crónica¹⁹. El 35% de los casos presentaron retraso en el crecimiento, la mayoría con EBDR grave, coincidiendo con otras series reportadas anteriormente¹⁶.

La pseudosindactilia en manos y pies y las contracturas en flexión son complicaciones frecuentes, producidas por la aparición repetida de ampollas y cicatrices en los pacientes⁸. La pseudosindactilia se observa con mayor frecuencia en la EBDR, al igual que en nuestra cohorte. En una de las series más largas publicadas esta complicación aparecía a partir del primer año de edad (en el 13-16% de los pacientes con el subtipo EBDR grave), alcanzando niveles máximos del 98,2% en EBDR grave a los 20 años de edad²⁰.

Las complicaciones oftalmológicas más frecuentes fueron las erosiones corneales y la queratitis, que aparecieron en el 22% de los casos totales, y en el 31,9% de pacientes

Tabla 5 Complicaciones clínicas de EB en los pacientes del Hospital Universitario La Paz entre los años 2000-2021 (n = 214)

Complicaciones clínicas	Total	Simple	Distrófica	Juntural	Kindler	Adquirida
n	214	67 (31,3)	135 (63,1)	8 (3,7)	3 (1,4)	1 (0,5)
Exitus (%)	22 (10,3)	0 (0,0)	19 (14,1)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infecciones locales (%)	121 (56,5)	22 (32,8)	93 (68,9)	5 (62,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
Sepsis (%)	26 (12,1)	0 (0,0)	24 (17,8)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dolor (%)	117 (54,7)	25 (37,3)	86 (63,7)	5 (62,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
Prurito (%)	135 (63,1)	26 (38,8)	101 (74,8)	5 (62,5)	2 (66,7)	1 (100,0)
Disfagia (%)	83 (38,8)	1 (1,5)	76 (56,3)	3 (37,5)	2 (66,7)	1 (100,0)
Estenosis esofágica (%)	59 (27,6)	0 (0,0)	57 (42,2)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)
Atresia de píloro (%)	6 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrostomía (%)	51 (23,8)	1 (1,5)	49 (36,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Estreñimiento (%)	94 (43,9)	4 (6,0)	87 (64,4)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Anemia (%)	78 (36,4)	3 (4,5)	72 (53,3)	2 (25,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
Retraso del crecimiento (%)	75 (35,0)	1 (1,5)	73 (54,1)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oftalmológicas (%)	47 (22,0)	3 (4,5)	43 (31,9)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
Ampollas en cavidad oral (%)	117 (54,7)	5 (7,5)	106 (78,5)	2 (25,0)	3 (100,0)	1 (100,0)
Microstomía (%)	77 (36,0)	0 (0,0)	76 (56,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anquiloglosia (%)	76 (35,5)	0 (0,0)	76 (56,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Área ORL (%)	10 (4,7)	1 (1,5)	9 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pseudosindactilia (%)	78 (36,4)	0 (0,0)	77 (57,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Contracturas musculares (%)	76 (35,5)	1 (1,5)	74 (54,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Cardíacas (%)	12 (5,6)	1 (1,5)	10 (7,4)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Genitourinarias (%)	10 (4,7)	1 (1,5)	9 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distrofia ungueal (%)	133 (62,1)	10 (14,9)	115 (85,2)	7 (87,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
Anoniquia (%)	101 (47,2)	0 (0,0)	97 (71,9)	3 (37,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
Alopecia (%)	27 (12,6)	1 (1,5)	24 (17,8)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
Carcinoma epidermoide (%)	22 (10,3)	1 (1,5)	21 (15,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

EB: epidermólisis bullosa.

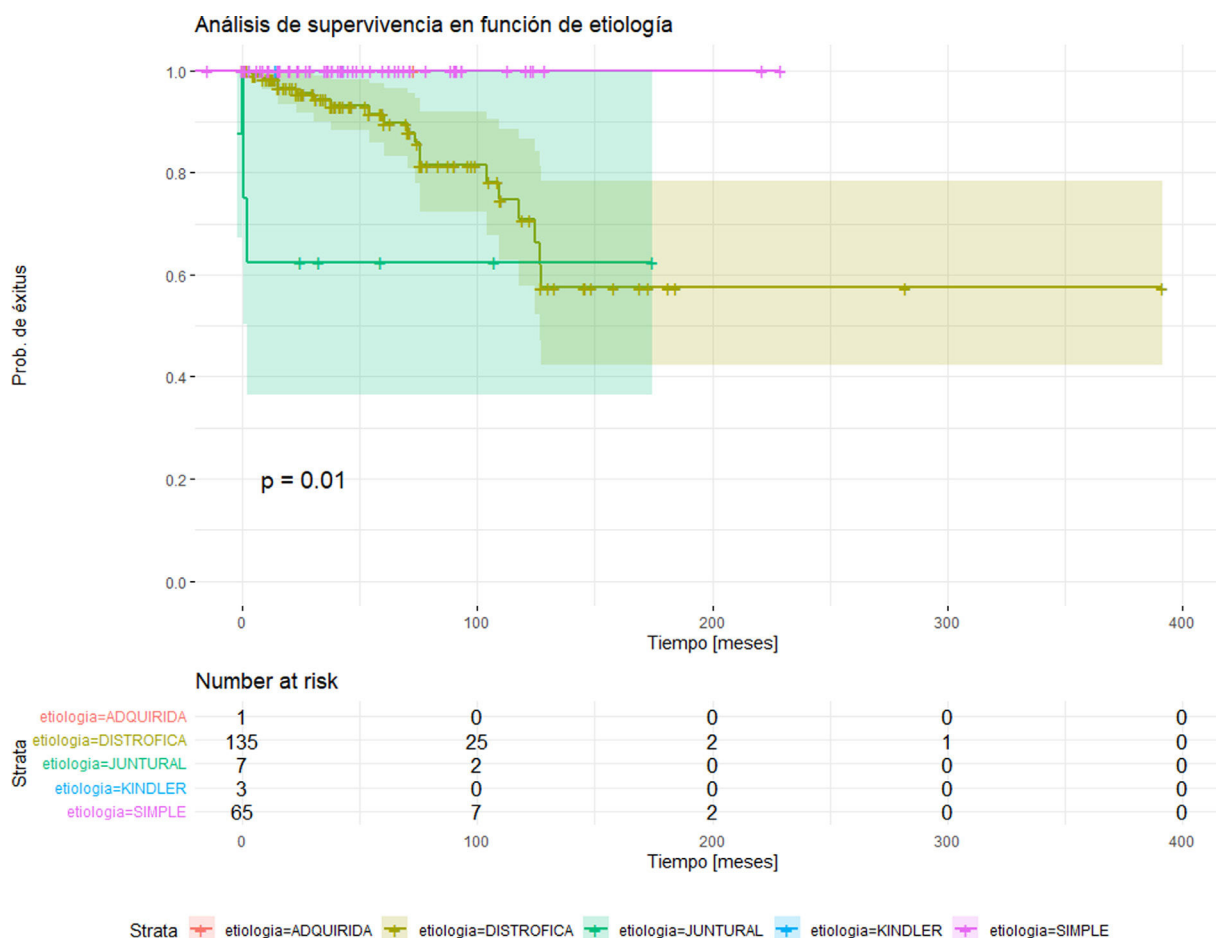


Figura 3 Análisis de supervivencia por subtipos de EB. Se observan diferencias significativas ($p = 0,011$) en cuanto al *exitus*, siendo las formas distrófica y juntural las que tienen un mayor número de fallecidos. Destacan las formas junturales, en las que, a pesar de contar con un número menor de fallecimientos, su tiempo de supervivencia es menor. El grupo de pacientes con EB distrófica es el subtipo con mayor número de fallecimientos, pero con un tiempo de supervivencia global superior al de las formas junturales.

con EBDR. Este dato es algo inferior al reportado en otras series^{7,21} al no estar bien documentado en la historia clínica en todos los casos, ya que algunos pacientes son valorados en otras comunidades.

Entre las complicaciones genitourinarias, cinco pacientes tuvieron glomerulonefritis y uno estenosis meatal, todos ellos con EBDR. En otras series reportadas, el riesgo acumulado de muerte por insuficiencia renal en pacientes con EBDR grave fue del 12,3% a los 35 años de edad²². En nuestra cohorte, dos pacientes con EBDR fallecieron en la segunda década de la vida, a consecuencia del fallo renal.

El daño en el aparato respiratorio se observa predominantemente en las formas con EBJ grave⁷. Ninguno de los pacientes incluidos en nuestra cohorte presentó manifestaciones de la esfera respiratoria, salvo una paciente con EBS-DM.

Las alteraciones cardíacas aparecieron en 5,6% de los pacientes. La miocardiopatía dilatada (MCD) es una complicación poco frecuente de la EBDR grave, pero puede llegar a ser mortal, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica concurrente. Aunque en series anteriores se había observado un mayor riesgo acumulado de miocardiopatía en los pacientes con EBDR grave de mayor

edad (4,5% a partir de los 20 años)²³, en los últimos años han aparecido nuevos casos reportados a edades inferiores²⁴, coincidiendo con los hallazgos de nuestra serie, en la que los tres pacientes con MCD grave eran menores de ocho años. Esto plantea la necesidad de realizar un despistaje precoz con ecocardiograma desde edades tempranas, sobre todo en formas graves de EB.

El CCE es una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes, siendo más frecuente en las formas con EBDR, en las que el riesgo acumulado de desarrollo de CCE alcanza un 90,1% a los 55 años²⁵. En nuestra serie, la edad mediana de aparición de CCE fue 26,50 años (RIQ: 20,00-31,00), similar a lo descrito en otras series⁸. A pesar de que una de las pacientes con EBS incluida en nuestra cohorte desarrolló un CCE, este tipo de tumor es infrecuente en este subtipo de EB²⁶. Además, los CCE asociados con la EB son muy agresivos, independientemente de sus características histopatológicas, con altas tasas de recurrencia y mortalidad²⁷.

En nuestra serie, un total de 22 pacientes han fallecido, siendo la sepsis y el CCE las causas más frecuentes. Las formas de EBJ grave son las que presentan un peor pronóstico, con una esperanza de vida habitualmente inferior a un año, tal y como aparece reflejado en la literatura²⁸, y como se ha

podido constatar en los tres pacientes incluidos en nuestra cohorte.

Entre las principales limitaciones del estudio debemos mencionar principalmente las propias de los estudios retrospectivos. Es posible que exista un infrarregistro de algunas complicaciones y que la falta de alguna variable pueda haber influido en los resultados finales. No se buscaron en todos los pacientes los problemas en la esfera psicológica mediante escalas específicas, habiéndose reportado altas tasas de síndrome ansioso-depresivo²⁹. Tampoco se investigó la presencia de alteraciones óseas, a pesar de haberse descrito una alta frecuencia de osteopenia y osteoporosis en formas graves de EB³⁰.

Como conclusiones, la forma clínica predominante en nuestra serie fue la EBDR. Las complicaciones más prevalentes fueron el prurito, el dolor y las infecciones cutáneas, y las más graves, la miocardiopatía y el CCE. La derivación y el seguimiento de estos pacientes en centros de referencia aseguran un adecuado manejo multidisciplinar, liderado por un dermatólogo con experiencia en EB.

Conflicto de intereses

A todos los profesionales que forman parte del equipo multidisciplinar que participa en la atención de los pacientes con EB y a la Asociación Piel de Mariposa DEBRA-España, por su apoyo incondicional.

A todos los investigadores que forman parte del grupo CIBERER-CIEMAT-UC3M-IISFJD (Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III de Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras [U714-CIBERER]. Unidad de Medicina Regenerativa, CIEMAT; Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz) y del Servicio de Diagnóstico Genético del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras; Instituto de Salud Carlos III.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Las autoras Rocío Maseda Pedrero y Lucía Quintana Castanedo han participado de forma equitativa en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1103–26.
2. Rath A, Olry A. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection, Number 1. 2021 [consultado 07 Abr 2021]. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
3. Has C, Bruckner-Tuderman L. The genetics of skin fragility. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:245–68.
4. Bruckner-Tuderman L, Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone—the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2014;33:29–34.
5. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183:614–27.

6. Mellerio JE, Uitto J. Meeting Report: The First Global Congress on Epidermolysis Bullosa EB2020 London: Toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol.* 2020;140:1681–7.
7. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:367–84.
8. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:387–402.
9. Escámez MJ, García M, Cuadrado-Corrales N, Llamas SG, Charlesworth A, De Luca N, et al. The first COL7A1 mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol.* 2010;163:155–61.
10. von Bischhoffshausen S, Ivulic D, Alvarez P, Schuffeneger VC, Idiaquez J, Fuentes C, et al. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa results in painful small fibre neuropathy. *Brain.* 2017;140:1238–51.
11. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;184:816–25, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19496>.
12. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner AL, et al. Evaluation of Treatments for Pruritus in Epidermolysis Bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:628–34.
13. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:267–9.
14. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152:276–80.
15. Krämer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:303–9.
16. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol.* 2008;158:1308–14.
17. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:78.
18. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:147–58.
19. Hwang SJE, Daniel BS, Fergie B, Davey J, Murrell DF. Prevalence of anemia in patients with epidermolysis bullosa registered in Australia. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1:37–40.
20. Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J. Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg.* 1992;45:435–42.
21. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:323–6.
22. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa: experience of the national epidermolysis bullosa registry and review of the literature. *J Urol.* 2004;172:2040–4.
23. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159:677–82.
24. Lara-Corrales I, Pope E. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:347–51.
25. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zambruno G, Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5707.
26. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203–11.

27. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol.* 2016;174:56–67.
28. Hauschild R, Wollina U, Bruckner-Tuderman L. Junctional epidermolysis bullosa gravis (Herlitz): diagnostic and genetic aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:73–6.
29. van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, Maathuis CG, Jonkman MF. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:143–50.
30. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, Tang JY, Doernbrack C, Arbuckle HA, et al. Correlates of low bone mass in children with generalized forms of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1001–9.