

Epidermólisis ampollosa en Colombia: 10 años de experiencia

Mauricio Torres-Pradilla¹; Mauricio Chaves²; Elvis Gómez-Osorio³; Andrés Villamil⁴; Liliana Consuegra-Bazzani⁵

RESUMEN

Introducción: la epidermólisis ampollosa es una genodermatosis hereditaria y crónica, caracterizada por fragilidad mucocutánea ante mínimos traumatismos. De acuerdo con el nivel dermoepidémico en donde ocurre la acantólisis, se clasifica en *simple*, *juntural*, *distrófica* y *enfermedad de Kindler* ^(1, 2).

Objetivo: describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de epidermólisis ampollosa vinculados a la fundación DEBRA Colombia.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de corte transversal, donde se caracterizaron los pacientes valorados en DEBRA durante el período comprendido entre 2009 y 2019.

Resultados: se identificaron 104 pacientes, con una proporción de masculino/femenino de 1:1,5, la mayoría con edades entre los 13 y 18 años al momento del estudio. El 63,5% de los pacientes está activo a la fecha de corte. El 51,9% pertenecía a los estratos 1 y 2 y el 14,4% pertenecía a los estratos 3 y 4. El 34,6% de los pacientes pertenecía al régimen contributivo y el 35,6%, al régimen subsidiado. El 47% de los pacientes presentó la forma distrófica. El método diagnóstico mayoritario es clínico, el cual presentó confirmación genética únicamente en el 31,7%. La mutación más frecuente fue c.6781C>T, p. Arg2261Ter, asociada principalmente al déficit de COL7A1.

Conclusiones: presentamos el número más grande de pacientes reportados con epidermólisis ampollosa en Colombia. El subtipo más frecuente reportado fue la forma distrófica en la población estudiada. Únicamente un tercio de la muestra analizada presentaba diagnóstico genético. Además del compromiso cutáneo, la mayoría de los pacientes presentó compromiso en la cavidad oral, las vías digestivas, hematológico, nutricional, entre otros.

PALABRAS CLAVE: Colombia; Epidermólisis ampollosa.

1. Dermatólogo pediatra, coordinador del posgrado de Dermatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4826-1248>
2. Epidemiólogo clínico, Fundación DEBRA Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7880-3127>
3. Residente de tercer año de Dermatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-0533>
4. Estudiante de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0283-1628>
5. Fundadora y directora, Fundación DEBRA Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0310-3418>

Correspondencia: Mauricio Torres-Pradilla; **email:** dr.torrespradilla@gmail.com

Recibido: 6/01/2022; **aceptado:** 27/10/2022

Cómo citar: Gómez Osorio E. Epidermólisis ampollosa en Colombia: 10 años de experiencia. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. 2022.Vol 30(4): 260-268. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1674>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN COLOMBIA: 10 YEARS OF EXPERIENCE

SUMMARY

Introduction: Bullous epidermolysis is a hereditary and chronic genodermatosis, characterized by mucocutaneous fragility in minimal trauma, classified according to the dermal-epidermal level where acantholysis occurs in simple, junctional, dystrophic and Kindler's disease ^(1, 2).

Objective: Describe the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with epidermolysis bullosa, linked to the DEBRA Colombia foundation.

Materials and methods: An observational, descriptive, and retrospective cross-sectional study, where the patients evaluated in DEBRA were characterized during the period between 2009 and 2019.

Results: 104 patients were identified, with a male/female ratio of 1:1.5, most of them aged between 13 and 18 years at the time of the study. 63.5% of the patients were active at the cut-off date. 51.9% belonged to strata 1 and 2, and 14.4% belonged to strata 3 and 4. 34.6% of the patients belonged to the contributory regimen and 35.6% to the subsidized regimen. Forty-seven percent of the patients present the dystrophic form; the most important diagnostic method was clinical, presenting genetic confirmation only in 31.7%. The most frequent mutation was c.6781C>T,p. Arg2261Ter, mainly associated with COL7A1 deficiency.

Conclusions: We present the largest number of patients reported with epidermolysis bullosa in Colombia; the most frequent subtype reported was the dystrophic form in the population studied. Only a third of the analyzed sample had a genetic diagnosis. In addition to skin involvement, most patients have involvement of the oral cavity, hematological digestive tract, nutrition, and others.

KEY WORDS: Colombia; Epidermolysis bullosa.

INTRODUCCIÓN

La epidermolísis ampullosa (EA) es un grupo heterogéneo de genodermatosis hereditarias y crónicas, caracterizado por un fenotipo variable de fragilidad mucocutánea, que condiciona la separación de los tejidos ante mínimos traumatismos. Habitualmente, de acuerdo con el nivel dermoepidérmico en donde ocurre la acantólisis, se clasifican en *simple* (EAS), *juntural* (EAJ), *distrófica* (EAD) y *enfermedad de Kindler*, de las cuales se describen más de 1000 mutaciones en diferentes genes encargados de codificar las proteínas involucradas con la integridad de la unión dermoepidérmica ^(1, 2).

En Colombia, son pocos los estudios que describen las características epidemiológicas de esta enfermedad; sin embargo, Torres y colaboradores, en 2011, calcularon una incidencia de 7,7 casos por cada millón de habitantes, con un predominio del subtipo distrófico (EAD) según la fundación DEBRA Colombia en el año 2016; sin embargo, debido a que se considera una enfermedad huérfana, aún no hay datos estadísticos exactos en nuestro país ⁽³⁾.

En este estudio se describen las características epidemiológicas, sociodemográficas, clínicas y los métodos diagnósticos de los pacientes con diagnóstico de EA, vinculados o que han estado vinculados a la Fundación DEBRA Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de corte transversal, que incluyó a los pacientes registrados en la Fundación DEBRA, organización internacional, no gubernamental, sin ánimo de lucro, presente en más de 50 países, que apoya a los pacientes que sufren epidermolísis ampullosa y que está presente en nuestro país desde el año 2009. Se tomó un período que abarca desde octubre de 2009 hasta octubre de 2019. Se incluyeron pacientes de todas las edades con diagnóstico de EA y se excluyeron aquellos pacientes que tenían datos insuficientes, diagnósticos diferentes a EA o que se encontraban inactivos al momento del estudio. Los casos fueron identificados a partir de los códigos CIE-10 y, posteriormente, se recolectó la información a partir de lo consignado en

la historia clínica. Se extrajeron variables como edad, sexo, lugar de origen, estrato socioeconómico, seguridad social, forma de diagnóstico (clínico, histopatológico o microscopia electrónica), proteína afectada, mutación relacionada, antecedentes familiares de EA, consanguinidad de los padres, presencia o no de manifestaciones extracutáneas y los sistemas afectados, en caso de que existieran.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico el programa estadístico STATA 13. Se realizaron análisis descriptivos y los resultados se presentaron como frecuencias y proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El protocolo obtuvo el aval de la Fundación DEBRA, bajo la categoría “investigación sin riesgos”. Se respetaron los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki. De igual manera, con las normas del Código Civil colombiano (Artículo 1502, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981 y Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud: estudio sin riesgo). Los datos personales de los pacientes no fueron utilizados en ninguna otra circunstancia.

RESULTADOS

Se incluyeron 104 pacientes, 60 de sexo femenino (57,7%) y 44 de sexo masculino (42,3%). El rango de edad de los pacientes iba de los 1 a los 63 años; la media de edad, a nivel global, fue de 7,1 años al momento del estudio (**Figura 1**). Noventa y ocho pacientes eran residentes en Colombia y seis pacientes procedían de Venezuela. El 51,9% de los pacientes (n = 54) pertenecía a los estratos 1 y 2 y el 14,4% de los pacientes (n = 15) pertenecía a los estratos 3 y 4. El 34,6% de los pacientes pertenecía al régimen contributivo y el 35,6%, al régimen subsidiado (**Tabla 1**).

La EA en nuestro estudio mostró una relación de la población femenina sobre la masculina, con una proporción estimada de 1,2:1, respectivamente, con un promedio de edad de 5 años en nuestros pacientes al momento de la captación de datos. Esto contrasta con lo visto en otros estudios, como lo observado en el *US National EB Registry*, en donde no hubo diferencias por género, excepto en EAJ, donde es más frecuente en hombres ⁽⁴⁾.

En cuanto al diagnóstico clínico, el más frecuente fue EAD, en el 47,1% de los casos (n = 49), seguido de EAS, con un 29,8% de los casos (n = 31%). Ochentaíun pacientes tenían diagnóstico anatomopatológico, donde la EAD fue el diagnóstico más común, con un 39,4% de los casos (n = 41), seguido de EAS, con un 26% de

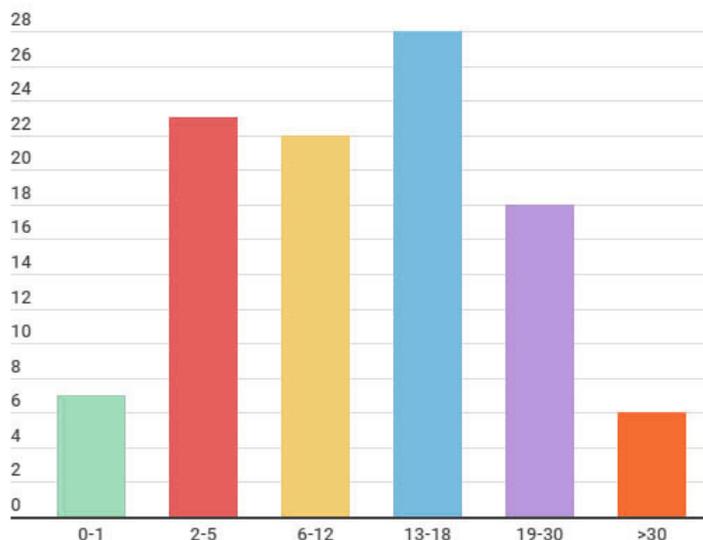


Figura 1. Rango de edad de los pacientes con diagnóstico de epidermólisis ampollosa.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con EA, 2009-2019

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Colombia	98	94,2
Antioquia	8	7,7
Atlántico	6	5,8
Bogotá	15	14,4
Cundinamarca	14	13,5
Santander	7	6,7
Otros*	48	46,1
Venezuela	6	5,8
Estrato socioeconómico	n	%
1	24	23,1
2	30	28,8
3	13	12,5
4	2	1,9
5	0	0
6	1	1
N/A	34	32,7
Seguridad social	n	%
Contributivo	36	34,6
Subsidiado	37	35,6
N/A	31	29,8

*Vaupés, Tolima, Sucre, la Guajira, Guainía, Caldas y Amazonas (un caso cada uno). Valle del Cauca, Risaralda, Norte de Santander, Magdalena y Chocó (dos casos cada uno). Córdoba y Casanare (tres casos cada uno). Nariño, Meta, Cesar, Boyacá y Bolívar (cuatro casos cada uno). Huila (cinco casos).

los casos (n = 27). Solo el 31,7% de los casos (n = 33) tenía confirmación genética de EA. En 34 pacientes se identificó la proteína afectada, siendo la más frecuente la COL7A1 (**Figura 2**).

La forma más frecuente de EA en nuestra población de estudio fue la distrófica, que afectó a la mayoría de nuestros pacientes (47,1%; n = 49). Este subtipo representó el espectro más severo de la enfermedad^(1, 2, 3); este hallazgo es concordante con lo obtenido en es-

tudios similares, como el de Liy-Wong y colaboradores en 2010, sobre 15 casos (51%) del Instituto Nacional de Pediatría de México y 97 casos (65%) de DEBRA México⁽⁶⁾, al igual que lo visto por Torres y colaboradores en 2015, sobre 41 casos (44,1%) del Instituto Nacional de Salud de Perú⁽⁴⁾. Sin embargo, cuando observamos los estudios de zonas más distantes, por ejemplo, el realizado por Baardman y colaboradores, se encontró que, en la población holandesa con EA, la forma distrófica era la segunda más frecuente (34,7%), por detrás de la

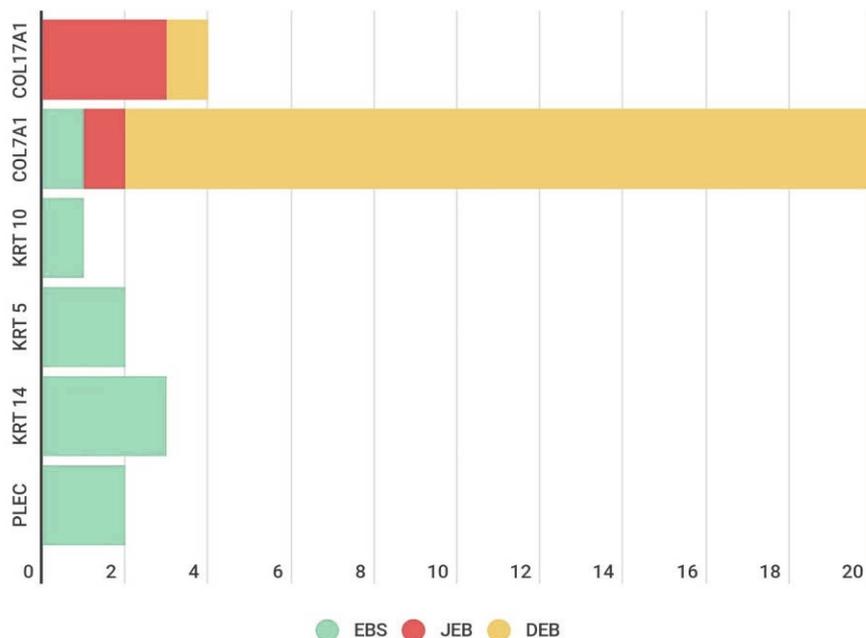


Figura 2. COL7A1(collagen, type VII, alpha 1), KRT10 (keratin 10), KRT5 (keratin 5), KRT14 (keratin 14) y PLEC (plectin) fueron la proteínas afectadas en nuestra población, con EAS, COL17A1 (collagen, type XVII alpha 1) Y COL7A1 en EAJ, y esta última siendo muy relevante como mutación causal en EAD.

EAS⁽⁴⁵⁾, al igual que lo reportado por Shinkuma y colaboradores, donde la forma simple tenía una ligera prevalencia por encima de la forma distrófica⁽⁷⁾. Existe la posibilidad de que haya un subregistro en nuestra región, ya que los pacientes con EAS tienen una afectación clínica mucho más leve, lo que motivaría menos visitas médicas y probabilidades diagnósticas más amplias.

En el 31% de los pacientes se logró la confirmación genética y la identificación de la proteína mutada causante del fenotipo visto en nuestros pacientes, donde la proteína COL7A1 fue la responsable de la mayoría de los casos de EAD en pacientes a los que se les realizó el estudio genético, hallazgo que está en relación con lo reportado a nivel mundial⁽⁵⁾. Aunque la posible correlación genotipo-fenotipo en EAD no ha sido concluyente, ciertos portadores de las mutaciones pueden tener una mayor probabilidad de exhibir fenotipos particulares, como una configuración lineal y distrofia ungueal, que pueden ayudar a establecer o confirmar el diagnóstico de EAD^(2, 8).

La EA puede heredarse como un trastorno autosómico dominante o autosómico recesivo. La identificación de consanguinidad entre los padres se reportó solo en el 5,8%. El 24% de los pacientes presentaba familiares en segundo grado con EA y el 16%, familiares en primer grado de consanguinidad. Son pocos los estudios que reportan consanguinidad de los padres y posterior riesgo de desarrollo de EA en los hijos. Uno de ellos fue el realizado por Alharthi y colaboradores⁽⁹⁾, en donde, al igual que en nuestro estudio, en la minoría de los casos se identificó consanguinidad, por lo que se planteó que la mayoría de los casos de EA ocurren por mutaciones *de novo* o heterocigotas.

Las manifestaciones extracutáneas más frecuentemente encontradas fueron las complicaciones de la mucosa oral (78,8%), seguidas de las complicaciones digestivas (73,1%), nutricionales (47,1%) y hematológicas (45,2%), con presentación predominantemente de constipación y anemia como las afectaciones más encontradas en nuestra población de estudio, con el 54,8% y 46,2%, respectivamente (**Figura 3**). La cavidad

oral se ve afectada por la presencia de lesiones en los tejidos blandos y unidades dentarias, con la consecuente pérdida de la arquitectura anatómica normal, generando, finalmente, microstomía y anquiloglosia en las formas distróficas de la enfermedad ⁽⁵⁾. En los casos de EA más leve, se presentó hipoplasia del esmalte, que, junto con la pobre higiene oral, contribuyó a la pérdida prematura de unidades dentales.

La presencia de neoplasias malignas cutáneas se reportó en tres pacientes, identificándose carcinoma escamocelular en todos ellos, tratados quirúrgicamente de forma satisfactoria, sin signos de recidiva al momento del desarrollo de este estudio.

Finalmente, el 18,3% (n = 19) de nuestros pacientes fallecieron por complicaciones secundarias a la EA, donde la sepsis fue la principal causa en los pacientes en quienes se llevó este registro, lo que es congruente en lo reportado en estudios previos, donde, en orden decreciente, la sepsis, el retraso en el crecimiento, la insuficiencia respiratoria y el cáncer de piel fueron las principales causas de muerte ^(5, 10, 11).

DISCUSIÓN

El presente estudio logró determinar los subtipos más frecuentes de EA en nuestro país, las comorbilidades extracutáneas más comunes, los métodos de diagnóstico más utilizados para la identificación de la enfer-

medad, las mutaciones más prevalentes y la ubicación geográfica de los pacientes registrados en DEBRA. Este estudio es el primero en describir estas características en el país y facilita el desarrollo de estudios posteriores para esta condición en Colombia.

El tipo de EA más frecuente en nuestra cohorte fue la EAD, que representó el 47% de los casos, lo cual no está en relación con lo observado a nivel mundial, en donde la EAS es la de mayor prevalencia; sin embargo, en estudios similares realizados en países de nuestra zona, como México y Perú, este resultado es similar y podría estar relacionado con que los pacientes con EAS presentan, por lo general, síntomas más leves sin afectación tan drástica en la calidad de vida, por lo que su asistencia a centros hospitalarios es menor ^(3, 4, 12).

La EA debe sospecharse en un neonato o lactante con ampollas y erosiones recurrentes ^(1, 2). La mayoría de nuestros pacientes presentaron manifestaciones desde el nacimiento, lo cual permitió el diagnóstico antes del primer año de vida, y el 74% de los pacientes no presentó antecedentes familiares. Los pacientes con EAD tuvieron mayor afección sistémica, en contraste con los pacientes que presentaron otros subtipos de EA. Estos datos concuerdan con lo reportado en un estudios similares realizados en México y Perú, en los que se observó que los pacientes con EAD presentaban la afectación multisistémica más relevante, además de ser los únicos con afectación renal, ocular y musculoesquelética ^(3,4,12). Las manifestaciones en la piel que

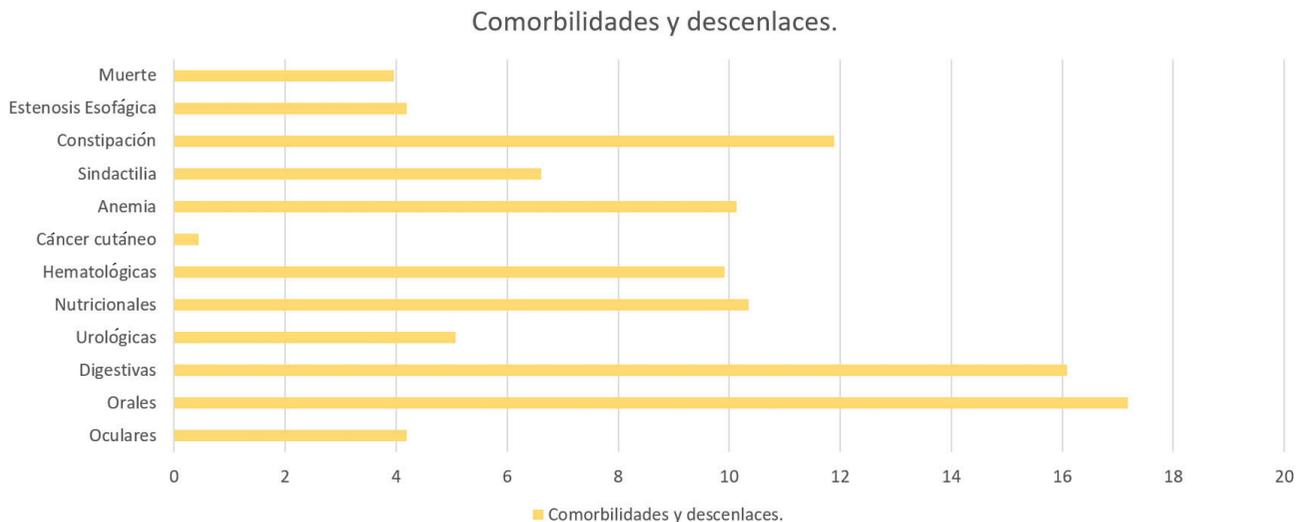


Figura 3. Principales comorbilidades y desenlaces.

se observaron en los pacientes con EAS fueron principalmente ampollas, costras, cicatrices, hipopigmentación e hiperpigmentación, lo cual concuerda con lo establecido en la literatura ⁽¹³⁾.

La proporción de pacientes con desnutrición/retraso en el crecimiento fue muy prevalente en nuestro estudio, esto en probable relación con una reducción en la ingesta dietética (debida a la afectación dental y al dolor por lesiones orales), estenosis esofágicas y mayores requisitos nutricionales secundarios a la extensa afectación de la piel ⁽¹⁴⁾.

Las manifestaciones orales fueron las complicaciones extracutáneas más frecuentemente vistas en nuestros pacientes, similar a lo reportado en la literatura médica ^(1, 3, 7). En cuanto al compromiso gastrointestinal, los principales afectados fueron pacientes con EAD y la constipación (estreñimiento) fue el principal síntoma digestivo, lo que concuerda con reportes similares, en los que esta condición del tracto gastrointestinal inferior es la más común en estos pacientes, presentándose hasta en el 75% de los casos ⁽⁵⁾. Otras manifestaciones clínicas reportadas en nuestro estudio, en menor frecuencia, fueron: enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea, estenosis esofágica y hemorroides. Las principales afecciones oculares informadas fueron: erosiones corneales, queratitis, trastornos de refracción, blefaritis, simblefarón y ceguera, las cuales predominaron en los pacientes con EAD. La pseudosindactilia es resultado de la fibrosis y la cicatrización de heridas, que culmina en la obliteración de los espacios interdigitales; esta manifestación predominó en nuestros pacientes con EAD recesiva, lo cual concuerda con lo establecido en la literatura ⁽¹⁴⁾. Otros síntomas y complicaciones informados incluyen distrofia y pér-

rida ungueal, milia, caries dental, estreñimiento, contracturas musculoesqueléticas y carcinoma de células escamosas, siendo esta una complicación importante, sobre todo en adultos, especialmente en aquellos con EAD ⁽⁵⁾, quienes hacia los 55 años tienen un 90% de probabilidades de desarrollarlo. Se presentaron tres casos de carcinoma escamocelular en nuestros pacientes, todos de edad adulta.

La proporción de pacientes con EA que experimentaron anemia fue considerable, lo que se relaciona con lo visto en reportes similares, en donde incluso puede ser la complicación principal en paciente con esta entidad ⁽¹³⁾. En nuestro estudio, se presentó en casi la mitad de los pacientes y, especialmente, en aquellos con el subtipo distrófico. La mayoría requirió transfusiones frecuentes.

En cuanto al tratamiento, este es sintomático y multidisciplinar, enfocado en el cuidado de las heridas, el control de las infecciones, el soporte nutricional, la prevención y el tratamiento de las complicaciones. En la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos eficaces, se han desarrollado terapias basadas en el cierre de heridas, los genes, las células y proteínas ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Los sesgos y las limitaciones del presente estudio se deben, principalmente, a la omisión de datos, sobre todo al inicio de las actividades de la fundación. Esto llevó al subregistro de las variables en muchos de nuestros pacientes, incluidos síntomas, complicaciones, datos demográficos o evoluciones tras los seguimientos médicos.

Con respecto al tamaño de la muestra, consideramos que es la principal fortaleza del estudio, si se tiene en

Puntos clave

- La epidermólisis ampollosa distrófica presenta la mayor variabilidad de compromiso multisistémico.
 - La mutación más identificada es en COL7A1.
 - El compromiso extracutáneo más frecuente es a nivel de la mucosa oral.
 - El método de diagnóstico más común es mediante la sospecha clínica.
 - La causa principal de mortalidad se debe a la sepsis.
-

cuenta la baja prevalencia de la enfermedad. Se aportaron datos concisos con respecto a las características sociodemográficas, métodos diagnósticos, mutaciones relacionadas y las principales manifestaciones extracutáneas en los pacientes con la enfermedad.

En este trabajo describimos de manera representativa las principales manifestaciones extracutáneas y el tipo de afección multiorgánica en un grupo grande de pacientes colombianos con EA registrados en DEBRA Colombia. Una de las limitaciones inherentes a su diseño es la posible pérdida de información en los expedientes y la falta de seguimiento cercano de algunos pacientes por dificultades socioeconómicas y domicilio lejano a nuestra institución. Sin embargo, consideramos que este es un trabajo importante porque, al ser la EA una enfermedad rara y a menudo infradiagnosticada, no es fácil tener una cohorte de este tamaño de pacientes caracterizados clínicamente. Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con EA, así como las complicaciones más frecuentes de cada subtipo, nos ayuda como equipo médico a modificar protocolos de prevención y manejo en la clínica de atención multidisciplinaria.

CONCLUSIONES

Con base en nuestros hallazgos, concluimos que la epidermólisis ampollosa es una genodermatosis grave, que requiere atención especial, en la cual es fundamental el diagnóstico y reconocimiento tempranos, así como un seguimiento multidisciplinario para detectar precozmente la afección y las complicaciones a largo plazo en estos pacientes. Las manifestaciones en la piel, las mucosas y otros órganos presentan grados variables de gravedad de acuerdo con el subtipo, siendo más prevalentes y severas en el subtipo distrófico. En todos los pacientes encontramos afección cutánea, desde ampollas escasas hasta fibrosis y retracción. Extracutáneamente, la afección de las mucosas fue la más frecuente, seguida del compromiso gastrointestinal; no hubo predilección por géneros. El método fundamental de diagnóstico es clínico, mediante la sospecha en todo paciente neonato o infante que presente erosiones y heridas crónicas de difícil curación y las cuales aparezcan ante un traumatismo mínimo; sin embargo, en el caso de un posible desafío diagnóstico, las pruebas moleculares y genéticas pueden facilitar la identificación y el pronóstico de la enfermedad.

Este estudio proporciona información para médicos u

otro personal de salud, sobre las características de la EA y puede ayudar a optimizar la terapia para mejorar los resultados de salud, controlar la morbilidad y aumentar la calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación DEBRA Colombia, a los pacientes y sus familias.

REFERENCIAS

1. Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis J. Epidermólisis ampollosa congénita: revisión del tema. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2009;100(10):842-56. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)72912-6](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(09)72912-6)
2. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol.* 2019;28(10):1146-52. <https://doi.org/10.1111/exd.13668>
3. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Christiano AM, McGrath JA, Has C, South AP, et al. Progress toward Treatment and Cure of Epidermolysis Bullosa: Summary of the DEBRA International Research Symposium EB2015. *J Invest Dermatol.* 2016;136(2):352-8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.10.050>
4. Torres R, Palomo P, Torres G, Lipa R. [Epidermolysis bullosa in Peru: clinical and epidemiological study of patients treated in a national reference pediatric hospital, 1993-2015]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):201-8 <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2017;342.2484>
5. 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(2):203-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.035>
6. Riedl R, Dart J. Patient organizations and the investigative dermatology community as partners: DEBRA and Epidermolysis bullosa research. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2116-7. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.257>
7. Shinkuma S, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H. Epidermolysis bullosa in Japan. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):431-2. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.02.010>
8. Kim WB, Alavi A, Walsh S, Kim S, Pope E. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation.

- Am J Clin Dermatol. 2015;16(2):81-7. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0119-7>. PMID: 2569095
9. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2008;152(2):276-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.039>
 10. Hon KL, Li JJ, Cheng BL, Luk DC, Murrell DF, Choi PC, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatol Treat*. (2015;26(2):178-82. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.915002>
 11. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1176-89. <https://doi.org/10.1111/exd.13979>
 12. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):175. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01811-7>
 13. Guillen-Climent S, Fernández García L, García-Vázquez A, Martín JM. Hereditary Epidermolysis Bullosa: A Case Series. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;S0001-7310(21)00165-4. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.015>
 14. Liy-Wong C, Cepeda-Valdes R, Salas-Alanis JC. Epidermolysis bullosa care in Mexico. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):393-4, xiii. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.02.014>
 15. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooy AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):995-1006. <https://doi.org/10.1111/jdv.17012>
 16. Alharthi R, Alnahdi MA, Alharthi A, Almutairi S, Al-Khenaizan S, AlBalwi MA. Genetic Profile of Epidermolysis Bullosa Cases in King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Front Genet*. 2022;12:753229. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.753229>