



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL FENOTIPO RADIOGRÁFICO Y EL SUBTIPO DE  
EPIDERMÓLISIS BULLOSA DIAGNOSTICADO GENÉTICAMENTE**

**Victoria Mansilla Aravena**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dra. Susanne Krämer S.**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. Marco Cornejo O.**

**Prof. Dr. Sebastián Veliz M.**

**Adscrito a Proyecto Determinación de la asociación Fenotipo-Genotipo en  
personas con Epidemólisis Bullosa, PRI-ODO19/007  
Santiago - Chile  
2021**





**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL FENOTIPO RADIOGRÁFICO Y EL SUBTIPO DE  
EPIDERMÓLISIS BULLOSA DIAGNOSTICADO GENÉTICAMENTE**

**Victoria Mansilla Aravena**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Prof. Dra. Susanne Krämer S.**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Prof. Dr. Marco Cornejo O.**

**Prof. Dr. Sebastián Veliz M.**

**Adscrito a Proyecto Determinación de la asociación Fenotipo-Genotipo en  
personas con Epidemólisis Bullosa, PRI-ODO19/007  
Santiago - Chile  
2021**

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, a mis padres y a mis hermanos por haberme apoyado en cada una de las etapas que me ha traído a este punto, desde lo que significó salir de mi casa, entrar a la universidad y adaptarme a toda una vida nueva, pasar de ser una estudiante de clases a ser un estudiante clínico. Me vieron poco a poco asumir más responsabilidades y convertirme en la persona que hoy se enfrentará a la vida. Este camino no lo construí sola, y las palabras no son suficientes para expresar cuánto significa para mi haberlo hecho junto a ustedes. También quiero agradecer a la familia que me recibió con los brazos abiertos cuando llegué a una ciudad que no conocía, a la familia que me dio esos abrazos, almuerzos y onces de hogar que tanto me hicieron falta estando lejos de mis padres y hermanos, son lazos que se armaron para quedarse.

En segundo lugar, agradezco a mis tutores. A la Dra Krämer y al Dr. Veliz por toda la dedicación y paciencia que tuvieron en este proceso, por todo el cariño y apoyo que me entregaron, y por toda la contención que recibí. Creo que no pude haber tenido mejores tutores. Gracias al Dr. Cornejo por las horas dedicadas a este proyecto, gracias por haberme hecho un espacio dentro de su apretada agenda, siempre dispuesto a trabajar conmigo y enseñarme más, a pesar de la larga distancia y las diferencias horarias. Todos hicieron posible que como estudiante y como persona creciera, asumiera más responsabilidades y me empoderara en mi trabajo hasta lograr lo que es hoy.

En tercer lugar, quiero agradecer a todos mis amigos, a mis amigos de la infancia que me acompañan desde punta arenas, entregándome ese amor genuino que solo ellos saben dar y a las hermosas personas que he conocido en Santiago y han encontrado un lugar en mi corazón. Todos se convirtieron en mi familia, que como cualquier estudiante de región sabe, se necesita cuando se está lejos de casa. Gracias por estar siempre ahí, en los buenos momentos y en los no tan buenos, en las celebraciones y en las penas, en los estudios y en las vacaciones. Gracias por quererme como soy, gracias por ayudarme a crecer y por dejarme quererlos a ustedes tal y como son. La universidad no solo entrega conocimientos, también entrega personas en el camino.

También quiero agradecer a cada profesor y profesora que marcó mi camino por la universidad, a cada funcionario y funcionaria que me abrazó o dio un aliento cuando lo necesité, una sonrisa y este empujoncito que uno necesita para levantarse y seguir adelante.

No menos importante, gracias a mi gato, por entregarme un nuevo sentido de responsabilidad y motivarme a querer buscar esa independencia y una vez más, a mis padres, que hicieron todo posible.

# INDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
3.1. ENFERMEDADES RARAS.....	10
3.2. EPIDERMOLISIS BULLOSA.....	11
3.2.1. HISTOLOGÍA NORMAL DE LA PIEL.....	11
3.2.2. ETIOLOGÍA DE LA EPIDERMÓLISIS BULLOSA .....	12
3.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES .....	15
3.2.4. MANIFESTACIONES ORALES.....	18
3.2.5. CLASIFICACIÓN DE LA EB.....	22
3.2.6. MANEJO ODONTOLÓGICO GENERAL.....	27
3.3. RADIOLOGÍA EN EPIDERMÓLISIS BULLOSA .....	28
<b>3. HIPÓTESIS .....</b>	<b>30</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	30
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
5.1. TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.2. PARTICIPANTES .....	31
5.3. PROCEDIMIENTOS.....	34
5.3.1. CALIBRACIÓN.....	34
5.3.2. ANÁLISIS RADIOGRÁFICO .....	34
5.3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN .....	34
5.3.4. REGISTRO DE DATOS .....	34
5.4. ANALISIS ESTADÍSTICO .....	35
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	36
6.2. PREVALENCIA DE CARIES .....	37
6.3. SEVERIDAD DE CARIES .....	38
6.4. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ESTRUCTURA DEL ESMALTE.....	39
6.5. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE NÚMERO .....	41
6.6. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE POSICIÓN .....	42
6.7. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ERUPCIÓN.....	43
6.8. PREVALENCIA REABSORCIÓN ÓSEA MARGINAL SEGÚN TIPO EB.....	44
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>47</b>
7.1. COMPOSICIÓN DE LA MUESTRA .....	47
7.1. PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE CARIES.....	49
7.1.1. PREVALENCIA DE CARIES SEGÚN TIPO DE EB .....	49
7.1.2. SEVERIDAD DE CARIES SEGÚN TIPO DE EB .....	50
7.3. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ESTRUCTURA DEL ESMALTE .....	51
7.4. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE NÚMERO Y POSICIÓN .....	53
7.5. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ERUPCIÓN .....	54
7.6. PREVALENCIA DE REABSORCIÓN ÓSEA MARGINAL .....	55
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>57</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>58</b>
<b>10. ANEXOS Y APÉNDICES .....</b>	<b>67</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La Epidermólisis Bullosa (EB) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de origen genético de expresiones clínicas y genéticas diversas, caracterizado por manifestaciones asociadas a la pérdida de resistencia de la piel frente al estrés mecánico. A nivel oral puede expresarse desde pequeñas bullas hasta gran compromiso de tejidos blandos, anomalías del esmalte, microstomía, entre otros. Esto tiene gran importancia para poder establecer correctas prácticas de cuidados y lineamientos de tratamiento a lo largo de la vida de los pacientes, para lo cual también es pertinente conocer en profundidad cuáles son las alteraciones que podemos encontrar en los principales subtipos de EB a nivel oral. Ante esto se estudió la asociación entre distintas características radiográficas y el subtipo de EB diagnosticado genéticamente. **Materiales y Métodos:** Se analizaron radiografías panorámicas digitales de 65 pacientes con EB tomadas entre los años 2007 y 2021. Se registró, prevalencia y severidad de caries radiográfica, prevalencia de anomalías estructurales del esmalte, anomalías de número, posición y erupción, y prevalencias de reabsorción ósea marginal. Se realizó análisis estadísticos de  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas y test ANOVA para variables cuantitativas. **Resultados:** La prevalencia de caries varió de 60% a 100% en los distintos subtipos de EB, sin haber una diferencia significativa en este aspecto. La severidad de caries, sin embargo, fue significativamente mayor en EBDR con una mediana de 12. La prevalencia de anomalías de estructuras del esmalte fue significativamente mayor en pacientes con EBJ (100%). La prevalencia de anomalías de número, posición, erupción y reabsorción ósea marginal fue muy variada y sin diferencias significativas. **Conclusiones:** Se comprobó la asociación de las características orales radiográficas y el subtipo de EB. Los pacientes con EBDR presentaron mayor severidad de caries y los pacientes con EBJ mayor prevalencia de anomalías estructurales del esmalte.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las “Enfermedades raras o poco comunes” son llamadas como tal en base al número de casos diagnosticados en un grupo de personas, que cada país ha descrito distinto, por ejemplo, en Estados Unidos se refiere a enfermedades que afecten a menos de 200.000 personas de la población (*Rare diseases act of 2002*, 2002), en Japón se refiere a enfermedades que afecten a un equivalente de 1:2.500 individuos (Song y cols., 2012), y en la Unión Europea se refiere a enfermedades cuya prevalencia sea inferior a 1:2.000 individuos, entre otros (Sanco, 2005). En este grupo es importante el levantamiento de evidencia, tanto para los tratantes que tienen que enfrentarse a distintas situaciones clínicas, muchas veces sin todo el conocimiento a mano, como para los pacientes y sus familias, quienes requieren cuidados constantes y muchas veces tienen más dudas que respuestas.

Dentro de ellas se encuentra la Epidermólisis Bullosa (EB), una enfermedad hereditaria de origen genético con manifestaciones clínicas y genéticas variadas. Su principal característica es la fragilidad de la piel y mucosas, producida por mutaciones genéticas a nivel de proteínas estructurales que permiten la adhesión entre las distintas capas de la piel y mucosas del cuerpo. Estas proteínas pueden tener alterada su estructura o estar ausentes, reduciendo la resiliencia de los tejidos al estrés mecánico, esto se expresa principalmente como ampollas, erosiones y grandes heridas en todo el cuerpo. A nivel oral, estos pacientes pueden presentar características diversas, que dependerán del tipo y subtipo de EB y de la severidad, variando desde compromiso muy leve de las mucosas a pérdida total de los vestíbulos, microstomía o amelogénesis imperfecta generalizada, entre otras manifestaciones.

La atención y cuidado oral de los pacientes con EB es multidisciplinario, abarcando el cuidado de las lesiones a nivel de mucosas, tejidos periodontales, dentario, ortodoncia, problemas de habla que puedan tener como consecuencia de grandes cicatrizaciones, microstomías o maloclusiones, entre otros. Para ello, hay que tener conocimiento de las patologías que presenten o puedan presentar los pacientes según el tipo y subtipo de EB que sea diagnosticado genéticamente. El objetivo de este estudio es levantar evidencia sobre las características radiográficas

observables en radiografías panorámicas de pacientes con EB, con el fin de determinar las características radiográficas observables según tipo de EB.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. ENFERMEDADES RARAS

El concepto “Enfermedad Rara” (o también llamada poco frecuente, minoritaria o huérfana), surge como concepto a nivel mundial a partir de los años 80 principalmente en Europa y Estados Unidos, haciéndose espacio en temas de importancia global y programas de salud pública. Si bien no existe una definición única, ésta va cambiando en base a la frecuencia con la que se presenta en la población, variando en prevalencias desde 1:1000 a 1:200.000 habitantes (Cortés F., 2015). Sociedades Científicas de Estados Unidos determinaron en el Acta de Enfermedades Raras del año 2002 que dicho término corresponde estrictamente a aquellas que afecten a menos de 200.000 personas de la población (*Rare diseases act of 2002*, 2002). En Japón se define como aquellas enfermedades que afectan a un equivalente de 1:2.500 individuos (Song y cols., 2012). Por otro lado, la Unión Europea la define como aquellas enfermedades de origen genético o adquirido, con peligro de muerte o invalidez crónica y cuya prevalencia en la población general es inferior a 1 en 2.000 individuos, excluyendo enfermedades estadísticamente raras que no produzcan compromiso vital ni sean crónicamente debilitantes (Sanco, 2005). Se estima que en esta última categoría existen más de 8.000 enfermedades, y si bien cada una es individualmente poco frecuente, en conjunto afectan al 6-8% de la población (Repetto L., 2017). A pesar de su baja frecuencia estas enfermedades tienen características en común, suelen ser severas, crónicas y caracterizadas como desórdenes progresivos con un alto grado de discapacidad, siendo en la mayoría de los casos desórdenes genéticos que expresan sus primeros síntomas a edades tempranas (Palau F., 2012).

Dentro de este grupo de enfermedades raras podemos encontrar la Epidermólisis Bullosa (EB), con una prevalencia en Chile de 10 casos por millón de habitantes y una incidencia de 19.6 casos nuevos por millón de nacidos vivos, actualmente de acuerdo con los últimos reportes del Ministerio de Salud y la fundación DEBRA-Chile existen 241 personas vivas con EB (Ministerio de Salud, 2019).

### **3.2. EPIDERMOLISIS BULLOSA**

La EB corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de origen genético y con características clínicas y genéticas diversas. Fenotípicamente se ve expresado por anomalías estructurales que reducen la resiliencia de la piel frente al estrés mecánico producto de alteraciones a nivel proteico, expresándose de distinta manera dependiendo de la ubicación del defecto molecular y estructural. A modo general, las principales manifestaciones clínicas pueden incluir descamación, ampollas, erosiones, ulceraciones, heridas o cicatrices (Has C. y cols., 2020; Intong & Murrell, 2012; J.-D. Fine y cols., 2009).

Para poder comprender de mejor manera la histopatología de la EB y el cómo se ven afectadas las distintas capas histológicas producto de las diversas alteraciones genotípicas, es relevante primero conocer de modo general cómo está organizado el tejido en condiciones normales.

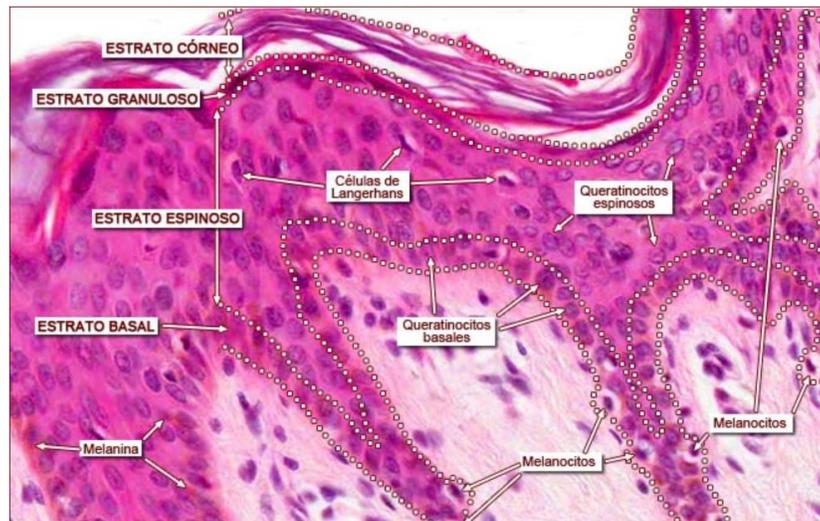
#### **3.2.1. HISTOLOGÍA NORMAL DE LA PIEL**

La piel está conformada por tres capas histológicas: epidermis, dermis e hipodermis (**Figura 1**). La capa más externa, la epidermis está compuesta por un epitelio escamoso pluriestratificado que comprende una membrana de células empaquetadas, principalmente melanocitos, células de Largenhans, células de Merkel y queratinocitos, correspondiendo estos últimos a más del 95% de su composición celular y ubicándose en forma de hilera en la capa basal unidos entre sí por desmosomas (Buendía y cols., 2018).

Inmediatamente bajo la epidermis se encuentra la membrana basal (MB), generando la unión dermoepidérmica por medio de desmosomas hacia la epidermis y hemidesmosomas hacia la dermis (Buendía y cols., 2018; Powell, 2006).

La dermis o capa intermedia, es tejido conjuntivo que alberga los plexos vasculonerviosos y cumple la función de ser el sostén estructural y nutricional de la epidermis y sus anexos. Está formada principalmente por fibroblastos, colágeno,

fibras elásticas, fibrocitos, mastocitos e histocitos (Buendía y cols., 2018; Powell, 2006).



**Figura1:** Microfotografía histológica de corte perpendicular de piel delgada. Se observan los estratos de la piel y algunas células que la conforman. Técnica: tinción hematoxilina-eosina. Aumento: x40 (Sistema tegumentario, 2018)

Finalmente, por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, encargada de almacenar lípidos para aportar energía al organismo, actuar como un aislante térmico, contener algunos elementos vasculonerviosos y conceder función de protección a algunos órganos internos (Buendía y cols., 2018).

La unión dermoepidérmica comprende un complejo multiprotéico continuo, que forma un entramado que sustenta y fija los queratinocitos epidérmicos a la dermis subyacente y que regula el intercambio metabólico entre las dos capas. Está constituida fundamentalmente por dos elementos: hemidesmosomas y MB (Buendía, 2018).

Los hemidesmosomas se encuentran en la membrana celular y consisten en una estructura tripartita que consta de una parte interna, una intermedia y una externa (Shinkuma y cols, 2011). La MB está conformada principalmente por colágeno tipo IV y consta de tres porciones: lámina lúcida, densa y fibroreticular. (Buendía y cols., 2018).

### 3.2.2. ETIOLOGÍA DE LA EPIDERMÓLISIS BULLOSA

Tal como se mencionó anteriormente, la EB presenta un origen genético que se verá expresado en sus distintas manifestaciones clínicas. Se han descrito

mutaciones en 16 genes distintos, lo cual explica la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad (Has C. y cols., 2020). Estos genes codifican proteínas con funciones estructurales en la epidermis, área de la membrana basal (MB) o en la parte superior de la dermis, zonas muy importantes para la integridad de la piel y adhesión entre epidermis y dermis (Has C. & Bruckner-Tuderman, 2014). La falla de las estructuras que proporcionan estabilidad mecánica a la epidermis (como el citoesqueleto de queratina y los desmosomas) y al área de la membrana basal (como hemidesmosomas y áreas focales) es el resultado de los cambios genéticos que alteran la dinámica y función de las proteínas estructurales comprometidas (Has C, Liu, y cols., 2020).

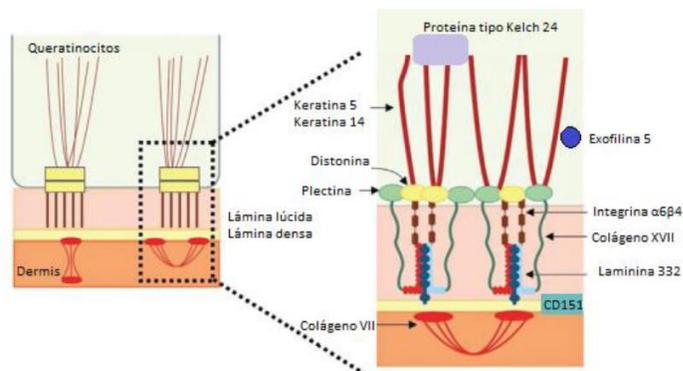
### 3.2.2.1. *Proteínas afectadas en EB*

La capa en la que se desarrollan las ampollas en los diferentes tipos de EB se correlaciona con la ubicación de la proteína alterada en la estructura de la piel. A continuación, se explican las principales proteínas involucradas y cuál es el rol de cada una (**Figura 2**):

- A)** Queratina 5 y 14: son proteínas citoesqueléticas que proporcionan estabilidad mecánica a las células y tejidos epiteliales por medio de los hemidesmosomas (Arin, 2009).
- B)** Plectina: proteína de unión que participa en la estabilización y organización de las redes de filamentos de queratina en las células (Mariath y cols., 2020). Funciona anclando los filamentos intermedios de queratina a sitios estratégicos como adhesiones focales, desmosomas, hemidesmosomas y otras estructuras de adherencia, estabilizando la red y las células (Castañón y cols., 2013; Winter & Wiche, 2013).
- C)** Laminina 332: es una de las proteínas esenciales de la unión dermoepidérmica, ya que se considera puente molecular entre los queratinocitos basales de la epidermis y la dermis subyacente (Aumailley y cols., 2003; Kiritsi y cols., 2013). Por el lado de la dermis, la conexión a la MB se debe a la interacción de la laminina 332 con el colágeno tipo VII en las fibrillas de anclaje, lo que asegura la adhesión de la MB a la matriz extracelular de la dermis, y es a través de esta unión proteína-proteína que

la laminina 332 actúa como soporte en la unión dermoepidérmica (Kiritsi y cols., 2013; Yuen y cols., 2011).

- D)** Colágeno XVII: corresponde a una proteína transmembrana en la que el extremo N-terminal es citoplasmático y el C-terminal cruza la lámina lucida hacia el lado externo de la célula, cuya función principal es conectar la queratina a la MB a través de interacciones con proteínas plectinas, BP230 e integrinas  $\alpha 6\beta 4$  (Hoffmann y cols., 2019; Kiritsi y cols., 2011).
- E)** Integrina  $\alpha 6\beta 4$ : es un heterodímero transmembrana localizado en el centro de los hemidesmosomas, su función principal es conectar la placa hemidesmosomal de los queratinocitos basales a la MB subyacente, dando así resistencia mecánica a la piel y membranas mucosas (De Pereda y cols., 2009; Turcan y cols., 2016).
- F)** Colágeno VII: es el principal componente de las fibrillas de anclaje. Se trata de grandes estructuras en forma de U que van desde la parte inferior desde la MB hasta la capa superior de la dermis (Mariath y cols., 2020). Así, las fibrillas de anclaje dan integridad a la unión de la epidermis con la dermis subyacente (Varki y cols., 2007).
- G)** Kindlina-1: corresponde a un miembro de las proteínas *kindlins*, activadoras esenciales de la integrina. Participa en los complejos de adhesión de la integrina  $\beta 1$ , las adhesiones focales y regula la activación, la dinámica y el recambio de la adhesión de  $\beta 1$  (Margadant y cols., 2012).



**Figura 2:** representación esquemática de la unión dermoepidérmica, que muestra complejos de unión críticos para contactos estables entre células y la asociación de la epidermis a la dermis

subyacente. Se pueden observar la mayor parte de las proteínas afectadas en los diferentes tipos de EB (Adaptado de Mariath L. y cols., 2020).

### **3.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES**

#### *3.2.3.1. Manifestaciones cutáneas*

A modo general, las manifestaciones cutáneas pueden dividirse en primarias y secundarias:

- A)** Las primarias se asocian a la aparición de erosiones en piel y mucosas, que son precedidas por ampollas tensas de un exudado transparente e incoloro o, en ocasiones, de contenido hemorrágico. La severidad, extensión y ubicación de éstas es variable y de importancia diagnóstica. También se puede encontrar distrofia o ausencia de uñas, alopecia, tejido de granulación, aplasia cutánea congénita, queratodermia palmoplantar, pigmentación moteada, nevos de EB y quistes miliares (J.-D. Fine y cols., 2009).
- Las uñas pueden engrosarse y adquirir un aspecto amarillento, en algunos casos la curvatura de la uña se vuelve anómalamente convexa e incluso con el tiempo muchas de estas uñas distróficas suelen desprenderse con la consiguiente atrofia, deformidad cicatricial del lecho ungueal y anoniquia (J.-D. Fine y cols., 2009).
  - El exceso de tejido de granulación consistente en la presencia de placas húmedas, suelen tener una presentación bilateral y simétrica periorificial, y en ocasiones produce la oclusión total de las narinas. Otras zonas corporales que se afectan habitualmente son la base del cuello, axilas, los bordes ungueales proximales y la zona lumbosacra (J.-D. Fine y cols., 2009).
  - Las queratodermias son lesiones callosas localizadas o difusas que pueden aparecer con el tiempo en las palmas de las manos y en las plantas de los pies de algunos pacientes (Coulombe y cols., 2009; J.-D. Fine y cols., 2009).
  - La hiperpigmentación moteada o reticulada es la manifestación cutánea patognomónica de un subtipo infrecuente de EB tipo Simplex, descriptivamente denominado EB Simplex con pigmentación moteada (J.-D. Fine y cols., 2009).

- Los nevos de la EB se suelen presentar como parches de gran tamaño, con bordes irregulares y grados variables de hiperpigmentación marrón.
  - Finalmente, los quistes miliares son diminutas pápulas blancas firmes que aparecen sobre la piel de aspecto normal, en zonas donde antes hubo ampollas y erosiones o dentro de cicatrices cutáneas más antiguas (J. D. Fine y cols., 2000).
- B)** Las manifestaciones secundarias son aquellas que se producen a partir de las primarias. Algunas de ellas son: atrofas, cicatrices hipertróficas, anomalías de la pigmentación, formación de membranas, sindactilias y contracturas (J.-D. Fine y cols., 2009). La formación de cicatrices se asocia con mayor frecuencia a atrofia cutánea, aunque también es posible encontrar cicatrices engrosadas (hipertróficas) en algunos pacientes con EB tipo Distrófica. Respecto a las anomalías de pigmentación, estas pueden aparecer secundarias a ampollas extensas y, a veces, a cicatrices ya sea como zonas hiperpigmentadas, hipopigmentadas o despigmentadas (vitíligo) (J.-D. Fine y cols., 2009).
- C)** Cáncer espinocelular: los pacientes con EB, más aún aquellos con EB tipo Distrófica recesiva, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer espinocelular como consecuencia de la cronicidad de las lesiones cutáneas y las cicatrices, la constante inflamación y fibrosis, (Condorelli y cols., 2019).

### 3.2.3.2. Manifestaciones extracutáneas

- A)** Alteraciones oftalmológicas: se han documentado anomalías de los párpados y de la superficie ocular en todos los tipos de EB (J. D. Fine y cols., 2004). Entre ellos podemos encontrar: erosiones y ampollas corneales, cicatrices corneales, formación de pannus corneal, ensanchamiento del limbo corneal, ampollas y erosiones de la conjuntiva, simbléfaron, ampollas y cicatrices en los párpados, ectropión y obstrucción de los conductos lagrimales (J.-D. Fine y cols., 2009).
- B)** Complicaciones otorrinolaringológicas: respecto a las vías respiratorias altas, los signos y síntomas que pueden presentar son disfonía, estridor inspiratorio, edema de partes blandas, formación de vesículas y ampollas en

todas las estructuras laringotraqueales, ulceraciones y engrosamiento, formación de cicatrices en las cuerdas vocales falsas y verdaderas, formación de pseudomembranas, deformación de otras estructuras de partes blandas, exceso de tejido de granulación, quistes submucosos secundarios a la obstrucción de las glándulas seromucinosas por metaplasia escamosa y estrechamiento o estenosis de las vías respiratorias superiores, siendo esta última clínicamente significativa (J. D. Fine y cols., 2007; J.-D. Fine y cols., 2009).

- C)** Complicaciones gastrointestinales: se ha reportado un importante compromiso nutricional originando un deterioro en el crecimiento. Los dos factores principales que alteran la nutrición son, por un lado, las ulceraciones con o sin cicatrizaciones orales, orofaríngeas, esofágicas y gastrointestinales que dificultan la ingesta y absorción de alimentos; y por otro lado, una aceleración del metabolismo debido a las constantes lesiones externas en que hay pérdida de sangre y fluido seroso, lo que lleva a un aumento de la renovación protéica y pérdida de calor, más aún si se asocia a infecciones (O'Brien, 2007). Cabe destacar que los pacientes con EB tipo Distrófica recesiva y EB de la unión son los que se encuentran en mayor riesgo de desnutrición (Haynes, 2006), y en los subtipos graves de EB se produce deformidad cicatricial y desarrollo de estenosis y estrechamientos (J.-D. Fine y cols., 2009).
- D)** Deformidades musculoesqueléticas: la complicación extracutánea más visible en la EB es la pseudosindactilia, cuya fase terminal frecuentemente se denomina deformidad en *mitón o garra*. Se produce por la presencia repetida de ampollas en manos y pies. Comienza como una fusión parcial o formación de sinequias entre las porciones proximales de los espacios interdigitales de uno o más dedos que, en los casos más graves, conduce a la fusión completa de todos los dedos y la posterior inclusión de toda la extremidad dentro de una estructura queratinácea en forma de capullo (SEHGAL y cols., 1977).
- E)** Otras complicaciones internas importantes son: miocardiopatía, compromiso renal, genitourinario, anemia y osteopenia u osteoporosis (J.-D. Fine y cols., 2009).

### 3.2.4. MANIFESTACIONES ORALES

A nivel del sistema estomatognático la EB tiene consecuencias tanto en tejidos blandos como duros. En cuanto a los tejidos blandos, la fragilidad de las mucosas predispone a estos pacientes a desarrollar ulceraciones y formación constante de ampollas al ingerir alimentos y al cepillarse (Krämer S y cols., 2012). Estas úlceras sanan dejando cicatrices que con el tiempo producen microstomía y una apertura bucal limitada (Shah y cols., 2002). Sucesivamente, los surcos lingual y vestibular se pierden, produciendo una marcada atrofia lingual o anquiloglosia (Shah y cols., 2002; Silva y cols., 2004).

Respecto al crecimiento craneofacial de estos pacientes, se ha reportado que puede estar afectado como consecuencia de los problemas nutricionales, lo cual contribuye a la desproporción dentoalveolar y apiñamiento dentario que suelen presentar, aumentando el riesgo de desarrollar lesiones de caries (Shah y cols., 2002; Silva y cols., 2004). Cabe destacar que frente a situaciones en que el crecimiento óseo se ve afectado ante condiciones de inhibición severa del crecimiento, ya sea por deficiencia de la hormona del crecimiento y/o por una reducida ingesta calórica, el tamaño de los dientes no se ve afectado (Postlethwaite y cols, 1989).

En relación al desarrollo dentario y cronología de la erupción, fueron estudiadas radiografías de pacientes con EB y comparados con grupos control, y no se encontraron alteraciones significativas (Liversidge y cols., 2005). Pese a ello, se han reportado casos de anomalías en la erupción dentaria (Brooks y cols., 2008; Crawford y cols., 1976), y se menciona que dientes específicos anteriores o posteriores pueden verse afectados, lo cual se cree podría estar relacionado a la hiperplasia gingival que ha sido reportada en el 50% de los pacientes (Brooks y cols., 2008; S. M. Krämer, 2006).

Al enfocarnos en la estructura y fórmula dentaria, se debe tener presente las anomalías dentarias que pueden presentar los pacientes con EB y las características que los predisponen a tener un elevado riesgo de caries:

- A)** Anomalías de número: estas se dividen en dos grandes grupos: (a) agenesias (hipodoncia - 1 a 6 dientes faltantes -, oligodoncia – más de 6 dientes faltantes -, anodoncia - ausencia total de dientes-) o (b) supernumerarios (Valdivia-gandur & Carvalho-lobato, 2007).

Aquellas por déficit se producen por falta o problemas en la formación de órganos dentarios, contrario a las por exceso en que hay formación de un órgano dentario extra. Ambas pueden ocurrir en dentición temporal y/o permanente (Iglesias y cols, 2007; Valdivia-gandur & Carvalho-lobato, 2007).

- B)** Anomalías de posición: este tipo de alteración hace referencia a la ubicación del diente en la arcada respecto a los otros dientes y a cómo debiese estar posicionado, tanto en el plano oclusal (infraversión y superversión), transversal (mesioversión y distoversión), en el eje natural del diente (giroversión), a su inclinación hacia lingual/palatino o vestibular (linguoversión, palatoversión, vestibuloversión) e incluso a si se encuentra en la posición de otro diente de la arcada (transposición) (Moyers, 1992).
- C)** Anomalías de erupción: como fue mencionado anteriormente, la evidencia referente a anomalías de erupción en paciente de EB es escasa. De todas formas es pertinente mencionar que las principales anomalías que se pueden encontrar son de erupción precoz, de erupción tardía, de falta de espacio en la arcada, de desviación del eje eruptivo, asincronía de la erupción, retención, semi-inclusión y persistencias (Marín y cols, 2012).
- D)** Anomalías de estructura: la estructura de los dientes puede verse comprometido según el tipo de EB que presente el paciente. La EB de la unión es donde más frecuentemente se han observado anomalías de estructura, principalmente del tipo amelogénesis imperfecta (AI) (Martín-González y cols., 2012), tal como se detallará a continuación.

#### 3.2.4.1. *Amelogénesis imperfecta (AI)*

La AI es un grupo desórdenes hereditarios que afectan el desarrollo del esmalte de tal forma que se ve comprometida su cantidad (macro-estructura anatómica) y calidad (micro-estructura histológica) (Urzúa y cols., 2005), afectando el aspecto clínico de todos o casi todos los dientes, tanto temporales como permanentes, de forma irregular, y que pueden estar asociadas con cambios morfológicos o bioquímicos en otras partes del cuerpo (Aldred y cols., 2003; Hurtado y cols., 2015). Para llegar a un diagnóstico presuntivo de AI se debe realizar un examen clínico y radiográfico, y para obtener el diagnóstico definitivo se debe realizar un análisis genético molecular de muestras de ADN (Prasad y cols., 2015;

Urzúa y cols., 2015). La clasificación más aceptada es la propuesta por Witkop en 1988 que considera fenotipo, mecanismo de desarrollo y forma de herencia, identificando 4 tipos de AI a partir los cuales se originan 15 subtipos en función del fenotipo y secundariamente el modo de herencia (**Tabla 1**) (Aldred y cols., 2003; Witkop, 1988). Los fenotipos de AI varían según el gen afectado, ubicación de éste en el cromosoma y tipo de mutación, y el resultado de esto ocasionará cambios en la proteína correspondiente e implicada en el proceso de amelogénesis (Hart y cols., 2003). Dentro de los tipos de AI encontramos:

- a) AI hipoplásica, la falla se produce en la etapa secretora de la amelogénesis y disminuye el volumen de las proteínas de la matriz del esmalte, por lo tanto, hay una reducción local o generalizada del espesor del esmalte (El-Sayed y cols., 2011). Clínicamente se observa como un esmalte delgado de superficie irregular (liso, rugoso y/o con hoyos) (Ayers y cols., 2004; J. Timothy Wright, 2006) y radiográficamente se observa con un esmalte evidentemente más delgado que lo normal sin radiopacidad alterada (Gadhia y cols., 2012).
- b) AI hipocalcificada, la alteración se produce en la segunda etapa de la amelogénesis. Ocurre un defecto en la incorporación inicial de los núcleos de cristales, por lo que el esmalte inicialmente se desarrolla de un grosor normal pero al tener una matriz poco calcificada es débil, friable y con baja resistencia al desgaste (Ayers y cols., 2004; J. Timothy Wright, 2006) , siendo al momento de la erupción de un color amarillo anaranjado y su matriz se va perdiendo rápidamente durante el funcionamiento (Gadhia y cols., 2012; Witkop, 1988). Clínicamente el esmalte presenta un aspecto de “copos o motas de algodón”, se describe suave y desprende fácilmente causando exposición de la dentina y con ello problemas de sensibilidad y/o lesiones de caries (Gonzales-Pinedo y cols., 2014; Urzúa y cols., 2005). Radiográficamente el esmalte se observa con menor radiopacidad que la dentina (Gadhia y cols., 2012).

- c) Al hipomadura, la falla se produce en la etapa de maduración de la amelogénesis y se ve afectada la remoción de las proteínas extracelulares alterando el depósito de minerales, resultando en un esmalte de grosor normal de superficie ligeramente más suave que lo común (no tanto como la Al hipocalcificada), opaco, con manchas de color amarillo-café o rojo-café, y que tiende más a la fractura que al desgaste (Ayers y cols., 2004; Urzúa y cols., 2005; J. Timothy Wright, 2006). Radiográficamente se observa un esmalte de grosor normal y de radiopacidad similar a la dentina (Gadhia y cols, 2012).
- d) Al hipomadura-hipoplásica con taurodontismo, el esmalte es moteado de color blanco-amarillo-marrón con agujeros generalmente en la cara labial, o delgado con áreas de hipomaduración. Los molares tienen una forma taurodóntica y otros pueden tener cámaras pulpares agrandadas. Radiográficamente el esmalte tiene aproximadamente la misma o ligeramente mayor radiodensidad que la dentina (Witkop, 1988).

**Tabla 1:** Clasificación de amelogénesis imperfecta propuesta por Witkop (1988).

Tipo I Hipoplásica
IA – Hipoplásica, con hoyos, autosómico dominante
IB – Hipoplásica, localizada, autosómico dominante
IC – Hipoplásica, localizada, autosómica recesiva
ID – Hipoplásica, superficie lisa, autosómico dominante
IE – Hipoplásica, superficie lisa, dominante ligada al sexo
IF – Hipoplásica, superficie rugosa, autosómico dominante
IG – Agenesia de esmalte, autosómica recesiva
Tipo II Hipomadura
IIA – Hipomadura, pigmentada, autosómica recesiva
IIB – Hipomadura, recesiva ligada al sexo
IIC – Superficie con “copos de nieve”, ligada al sexo
IID – Superficie con “copos de nieve”, autosómico dominante?
Tipo III Hipocalcificada
IIIA – Autosómico dominante
IIIB – Autosómico recesivo
Tipo IV Hipomadura-hipoplásica con taurodontismo
IVA - Hipomadura-hipoplásica con taurodontismo, autosómico dominante
IVB – Hipoplásica hipomadura con taurodontismo, autosómico dominante

### 3.2.4.2. *Riesgo de caries*

Dentro de los factores de riesgo asociados al alto índice de lesiones caries que presentan los pacientes con EB, están incluidos la dieta blanda, limitada apertura bucal, contracturas y pseudosindactilias, causando dificultad en la mantención de la correcta higiene oral (Leal y cols., 2016). Reportes a menudo destacan una alta presencia de pérdida dentaria producto a caries (Cuadrado-Corrales y cols., 2011; Finke y cols., 1996; Pacheco y cols., 2008; Pekiner y cols., 2005; Rathna Prabhu y cols., 2011), incluso perdiendo la dentición completa debido a estas lesiones (Block & Gross, 1982; Lee y cols., 2007; Peñocho-Oltra y cols., 2011).

### 3.2.5. CLASIFICACIÓN DE LA EB

Si bien existen diversas clasificaciones de la EB, la última clasificación realizada en el año 2020 (C. Has, Bauer y cols.) la divide en 4 tipos de los cuales derivan subtipos:

#### 3.2.5.1. *EB simplex (EBS):*

Es el tipo más común y aproximadamente el 60% de los pacientes lo presentan. Se caracteriza por la división y formación de ampollas a nivel epidérmico de la piel (**Figura 3**), específicamente dentro de la capa basal de los queratinocitos (Has C, Bauer y cols., 2020). La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. El trasfondo genético es complejo, involucrando al menos 7 genes distintos, y por lo mismo es el tipo de EB con mayor diversidad, con al menos 14 subtipos distintos (Has C, Bauer y cols., 2020; Mariath y cols., 2020). Los subtipos más prevalentes son causados por mutaciones monoalélicas en los genes que codifican queratina 5 o 14, y comprenden los subtipos: localizado (antes conocido como Weber-Cockayne), intermedio (intermedio generalizado o Köbner) y severo (generalizado severo o Dowling-Meara)(Has C, Bauer y cols., 2020). La mayoría de los pacientes con EBS tienen un buen pronóstico y una calidad de vida relativamente buena, siempre que se promueva la prevención y el tratamiento adecuados de las ampollas (Intong & Murrell, 2012). Otras formas raras de EBS son

causadas por mutaciones específicas con consecuencias moleculares y fenotípicas que aún no se comprenden completamente. Se han informado algunos casos de EBS causados por mutaciones en *ITGB4* o *COL17A1* (genes generalmente asociados con EB de la unión) que alteran los dominios citoplásmicos de las proteínas respectivas (Has C, Bauer y cols., 2020). Entre estas formas más raras podemos encontrar las llamadas EBS acantolítico letal, EBS con distrofia muscular y EBS con atresia pilórica, teniendo estos pacientes un peor pronóstico y con un aumento de riesgo de sufrir muerte prematura (Intong & Murrell, 2012).



**Figura 3:** Epidermólisis bullosa simplex, **(A)** EBS neonatal grave con ampollas, ulceración y formación de costras en la piel generalizadas, las uñas pueden engrosarse. **(B)** Es típico de la EBS grave que más allá de los primeros meses o año de vida haya formación de ampollas y costras arqueadas o herpetiformes sobre una base inflamatoria. **(C)** EBS con pigmentación moteada puede presentar hipopigmentación e hiperpigmentación moteada en la parte inferior del abdomen. **(D)** EBS localizado puede presentar ampollas tensas y erosiones curativas que afectan los sitios de fricción en los pies. **(E)** En EBS grave, en los tres subtipos comunes de EBS se puede encontrar queratodermia plantar. **(F)** En casos de EBS grave las uñas pueden ser gruesas y distróficas. **(G)** Costras superficiales, erosiones y cicatrices en EBS *KLHL24*. (Adaptado de Has C, Bauer y cols., 2020)

### 3.2.5.1. EB de la unión (EBJ):

Se caracteriza por la generación de ampollas en la piel producidas por escisión del tejido a nivel de la lámina lúcida en la MB. Otras manifestaciones incluyen distrofia o ausencia de uñas, alopecia, defectos del esmalte dental, formación de heridas crónicas (**Figura 4**), afección extracutánea en la córnea e incluso compromiso del tracto laríngeo y urinario (J. D. Fine y cols., 2014; Kiritsi y cols., 2013; Yuen y cols., 2011). Nos podemos encontrar con dos subtipos principales donde la severidad varía ampliamente: EBJ intermedio (antes conocido como EBJ generalizada intermedia o EBJ no Herlitz) y EBJ severa (antes conocido

como EBJ generalizado severo o EBJ Herlitz), asociándose a una letalidad temprana en los primeros 6 a 24 meses de vida (Has C, Bauer y cols., 2020). Se han descrito mutaciones en siete genes diferentes que conducen a distintos subtipos de JEB, sin embargo, los subtipos más frecuentes de EBJ son causados por variantes patogénicas en los genes que codifican la proteína laminina 332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*) y el colágeno tipo XVII (*COL17A1*). Presenta una herencia autosómica recesiva (Mariath y cols., 2020).



**Figura 4:** Epidermólisis bulbosa de la unión, **(A)** EBJ severa, piel neonatal con ampollas y costras, además es patognomónico el tejido de granulación de los dedos distales, la cara y las orejas. En la EBJ intermedia, las ampollas pueden estar muy extendidas en los lactantes. **(B)(C)** y, dar lugar a heridas crónicas sobregranuladas en los bebés y las personas mayores. **(D)** Pérdida y distrofia de las uñas con formación de ampollas en la piel, formación de costras y cicatrices en el EBJ intermedio. **(E)** Alopecia cicatricial y no cicatricial con cabello disperso en parches en EBJ intermedio. **(F)** Defectos del esmalte dental con dientes descoloridos y picados en EBJ intermedio. (Adaptado de Has C, Bauer y cols., 2020)

### 3.2.5.3. *EB distrófica (EBD):*

Se caracteriza por tener el plano de división de las heridas justo por debajo de la lámina densa en la porción más superficial de la dermis, lo cual ultraestructuralmente sería a nivel del anclaje de fibrillas por alteración en la cantidad o calidad de las fibrillas de anclaje (Has C, Bauer y cols., 2020; Has C, Liu y cols., 2020). Refleja la patología molecular subyacente a variantes en el gen *COL7A1* (codificador de colágeno VII, principal componente de las fibrillas) (Has C,

Bauer y cols., 2020). Puede ser de herencia autosómica dominante (EBDD), con presentaciones más leves, o recesiva (EBDR), donde la presentación es siempre más severa con complicaciones cutáneas y extracutáneas. Sin embargo, existe una superposición fenotípica considerable entre los distintos subtipos, y de hecho, el sello distintivo de la EBD es la formación de cicatrices después de la formación de ampollas, tanto en la piel como en una variedad de mucosas (**Figura 5 y 6**)(Has C, Bauer y cols., 2020). Puede dividirse en al menos 11 subtipos clínicos que consideran las características fenotípicas, de los cuales hay 4 principales: EBDD localizada, EBDD intermedia, EBDR intermedia, EBDR severa (Has C, Bauer, y cols., 2020; Mariath y cols., 2020).



**Figura 5:** Epidermólisis bullosa distrófica dominante. **(A)** EBDD ampollosa y EBDR intermedia a menudo muestran una superposición fenotípica. Las ampollas en la piel pueden ser limitadas en extensión y principalmente acrales y sobre prominencias óseas como codos y rodillas. Las ampollas se curan con cicatrices y pueden estar asociadas con milia. La distrofia o pérdida de las uñas es común. La hiperqueratosis estriada de las palmas y los dedos puede provocar contracturas en flexión. **(B)** Distrofia ungueal en EBDD. **(C)** Pápulas liquenoides excoriadas de las extremidades distales en EB pruriginosa. (Adaptado de Has C, Bauer y cols., 2020)

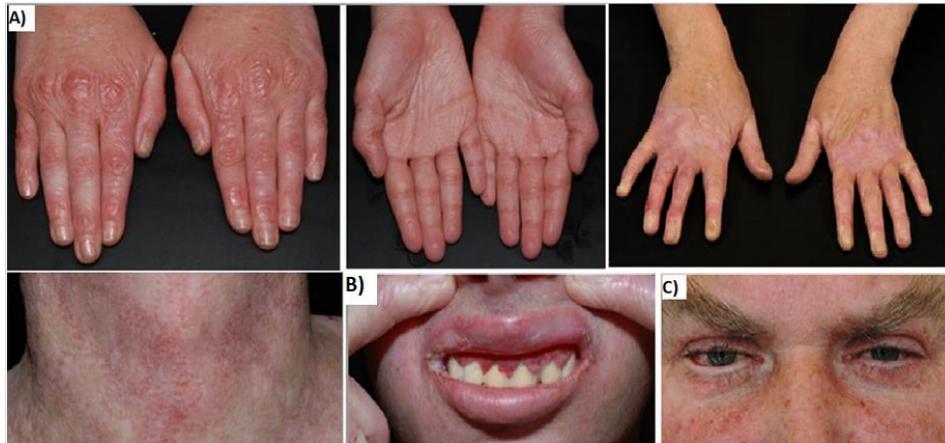


**Figura 6:** Epidermólisis bulbosa distrófica recesiva. **(A)** Ulceración y fragilidad cutánea generalizada en recién nacidos. **(B)** Las ampollas y las heridas extensas provocan cicatrices y contracturas articulares. **(C)** La pérdida de los dedos distales, la fusión digital y las contracturas en flexión aumentan con la edad. **(D)** El carcinoma de células escamosas es común, especialmente en los sitios acrales y las extremidades inferiores. **(E)** Ampollas y ulceraciones orales con lengua lisa y depapilada. La cicatrización progresiva de la mucosa oral conduce a microstomía, pérdida de surcos vestibulares y apiñamiento dental. **(F)** Formación de ectropiones y pannus. (Adaptado de Has C, Bauer y cols., 2020)

#### 3.2.5.4. *EB Kindler (EBK):*

Es el tipo menos común de la enfermedad con actualmente solo 250 casos reportados a nivel mundial desde el año 1954 (Kindler, 1954), siendo más común en poblaciones aisladas o cosanguíneas (Penagos y cols., 2004; Youssefian y cols., 2015). La presentación clínica de KEB puede imitar varios subtipos de EB, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico (Chmel y cols., 2015; J. D. Fine y cols., 2008). Una de sus principales características es que, a diferencia de los otros tipos, en la EBK la escisión de la piel puede ocurrir en múltiples capas (intraepidérmica, de unión o sublamina densa), impidiendo su inclusión dentro de uno de los otros grupos de la enfermedad. Además, dentro de sus características clínicas distintivas se encuentra la poiquilodermia, que combina hiper o hipopigmentación de la piel y la aparición de grupos de vasos sanguíneos justo debajo de la piel (telangiectasias), y fotosensibilidad, que se manifiesta como eritema y quemaduras solares (Has C. y cols., 2011; J. D. Fine y cols., 2008; J. D. Fine y cols., 2014). Por otro lado, los hallazgos extracutáneos incluyen compromiso ocular, esofágico, gastrointestinal y genitourinario, además de alteraciones periodontales severas (**Figura 7**)(Has C, Bauer y cols., 2020; Jobard y cols., 2003). Su origen está en una mutación en el gen

*FERMT1* que codifica kindlin-1, una proteína asociada con integrinas y adherencias focales (Has C. y cols., 2020). Esto produce que en pacientes con EBK, los queratinocitos se desorganizan, pierden su estructura y polarización características y se reduce su proliferación (Mariath y cols., 2020).



**Figura 7:** Epidermólisis bullosa Kindler. **(A)** Atrofia cutánea y poiquilodermia en manos y cuello. **(B)** Gingivitis con hiperplasia gingival. **(C)** El ectropión es común y puede provocar erosiones corneales. (Adaptado de Has C, Bauer y cols., 2020)

### 3.2.6. MANEJO ODONTOLÓGICO GENERAL

Considerando las múltiples afecciones que presentan los pacientes con EB, el abordaje odontológico debe ser siempre multidisciplinario. Actualmente existen guías clínicas basadas en evidencia que describen cómo se recomienda la prevención y atención odontológica en pacientes con EB (S. Krämer y cols., 2020).

Los cuidados dependen de la severidad de la EB que tenga el paciente. Para pacientes con EBS es pertinente preguntar sobre la historia de lesiones en mucosa, siendo posible realizar un tratamiento bastante rutinario (J.-D. Fine & National Epidermolysis Bullosa Registry (U.S.), 1999). Los pacientes con EBJ presentan gran variabilidad respecto a la fragilidad de piel y mucosas, por lo cual se recomienda siempre manipular cuidadosamente los tejidos y evitar contacto adhesivo con la piel. Además se debe poner especial foco en un programa preventivo intenso por la hipoplasia del esmalte generalizada que suelen presentar (S. Krämer y cols., 2020). Para pacientes con EBDD las precauciones durante la atención son mínimas o incluso iguales a un paciente sano. Aun así, se recomienda el cuidadoso manejo de tejidos para evitar formación de lesiones en mucosa (Wright y cols., 1991). En el

caso de EBDR intermedia y severa el acercamiento debe ser multidisciplinario, enfocado en evitar la mayor cantidad de daño a los tejidos posible (S. Krämer y cols., 2020).

Las recomendaciones generales para una atención dental en todos los pacientes con EB incluyen: lubricación de labios constante con vaselina u otro lubricante apropiado previo a realizar cualquier procedimiento o manipulación de los tejidos, el eyector de saliva debe ser apoyado en superficies duras (caras oclusales) para evitar formación de bullas, y cualquier ampolla que se forme durante la atención debe ser drenada con una aguja o tijera estéril para evitar la expansión de la lesión por presión del fluido (S. Krämer y cols., 2020). El tejido que queda no debe ser removido ya que sirve de cobertura natural de la herida, disminuye el dolor y la probabilidad de infección (Pope y cols., 2012). Se debe tener cuidado de no realizar fuerzas laterales ni de tracción sobre los tejidos durante la atención sino más bien movimientos compresivos y suaves cuando sea necesario. La aislación relativa puede realizarse con torulas o gasas lubricadas con vaselina u otro lubricante previas a ser ubicadas, y humedecidas con agua previas a ser retiradas (S. Krämer y cols., 2020).

### **3.3. RADIOLOGÍA EN EPIDERMÓLISIS BULLOSA**

El examen oral de estos pacientes incluye además un estudio imagenológico que permite complementar los hallazgos clínicos. En la mayoría de los pacientes con EBS, EBJ, EBDD, EBDR localizada y EBK todas las técnicas diagnósticas radiográficas pueden ser utilizadas con poca o ninguna modificación de la técnica. En pacientes con formas severas e intermedias de EBDR, las técnicas rutinarias de radiografía periapical son extremadamente difíciles especialmente en el sector posterior debido a la microstomía, anquiloglosia y formación de cicatrices en área sublingual, por lo tanto la ortopantomografía es la radiografía de elección (S. Krämer y cols., 2020).

Según la American Dental Association, la radiografía panorámica puede ser elección rutinaria en pacientes con dentición mixta y permanente, en cambio, en pacientes con dentición primaria solo estaría indicada si hay evidencia de alguna patología que lo necesite. Es utilizada para tener una visión general del estado de

salud oral del paciente tanto respecto a dientes obturados como extraídos o perdidos, al nivel óseo marginal del paciente y a tratamientos anteriores (American Dental Association, 2012). Además, en este examen complementario podemos ver tanto el maxilar como la mandíbula y gran parte de estructuras duras adyacentes, permitiéndonos realizar múltiples análisis, como por ejemplo, de la cronología de la erupción y desarrollo dentario, observar evidencias de trauma (White y cols., 2001), relación de tercer molar con estructuras adyacentes como nervio alveolar, rama mandibular y segundo molar (Atieh, 2010), cambios óseos de importancia diagnóstica, anomalías en la articulación temporomandibular y comparación de ambas articulaciones, presencia de neoplasias odontogénicas o no odontogénicas (White y cols., 2001), anomalías dentarias (Tsiklakis y cols., 2020), dientes que no han completado su erupción, patología periapical, entre otros (Rushton y cols., 2002).

En pacientes con EB, además de lo mencionado, se pueden identificar hipoplasias del esmalte, como dientes con formación del esmalte delgada, anormal o severamente distrófica (Carroll y cols., 1983).

Considerando la amplia cantidad de información que nos entrega la radiografía panorámica y que es la técnica de elección indicada para pacientes con EB es que se realiza este estudio, para así aprovechar la información que estas radiografías nos pueden entregar y en este proceso levantar evidencia sobre características orales de los pacientes con EB que aún no están por completo descritas o requieren más evidencia.

### **3. HIPÓTESIS**

En los pacientes con Epidermólisis Bullosa existe una asociación entre el fenotipo radiográfico y el subtipo de la Epidermólisis Bullosa diagnosticada genéticamente.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre las características radiográficas y el subtipo de Epidermólisis Bullosa diagnosticado genéticamente.

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

A) Determinar la asociación entre la prevalencia y severidad de caries observada en una ortopantomografía y el subtipo de epidermólisis bullosa diagnosticado genéticamente.

B) Determinar la asociación entre la prevalencia de anomalías estructurales del esmalte observada en una ortopantomografía y el subtipo de epidermólisis bullosa diagnosticado genéticamente.

C) Determinar la asociación entre la prevalencia de anomalías de número y anomalías de posición observada en una ortopantomografía y el subtipo de epidermólisis bullosa diagnosticado genéticamente.

D) Determinar la asociación entre la prevalencia de anomalías de la erupción dentaria observada en una ortopantomografía y el subtipo de epidermólisis bullosa diagnosticado genéticamente.

E) Determinar la asociación entre la prevalencia de reabsorción ósea marginal observada en una ortopantomografía y el subtipo de epidermólisis bullosa diagnosticado genéticamente.

### **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

El estudio es de tipo observacional, analítico y transversal.

## **5.2. PARTICIPANTES**

### **A) UNIVERSO**

Personas con Epidermólisis Bullosa atendidos en la Fundación DEBRA-CHILE que han recibido evaluación o atención odontológica en Chile.

### **B) MUESTRA**

Participantes que se hayan realizado una radiografía panorámica digital entre años 2007 a 2021.

### **C) TÉCNICA DE MUESTREO**

La técnica de muestreo correspondió a un censo.

### **D) CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes que hayan sido atendidos en la fundación DEBRA-Chile
- Personas que hayan sido diagnosticadas con EB.
- Pacientes que se hayan realizado al menos 1 radiografía panorámica digital por razones de evaluación, tratamiento o control entre los años 2007 y 2021.
- La radiografía panorámica debe haberse realizado en los centros radiológicos con convenio con la fundación DEBRA que cumplen los criterios estándares de calidad en la toma e imagen de la radiografía panorámica que han sido acordados o definidos entre la Fundación y el Centro Radiológico.

### **E) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no se hayan realizado radiografía panorámica.
- Pacientes que se hayan realizado radiografía panorámica, pero esta no sea diagnóstica.
- Pacientes con radiografías panorámicas que no sean digitales.

### **F) VARIABLES A ESTUDIAR**

#### **1. Prevalencia de caries:**

La prevalencia se determinó registrando presencia/ausencia de caries observada en las radiografías panorámicas de los pacientes. (variable categórica).

**2. Severidad de caries:**

La severidad se determinó registrando el diagnóstico radiográfico de *experiencia total de caries*, dada por la suma de dientes temporales y permanentes cariados, obturados y perdidos observado en cada radiografía panorámica de los pacientes (variable cuantitativa).

**3. Prevalencia de anomalías estructurales del esmalte:**

La prevalencia de anomalías en la estructura del esmalte se determinó categóricamente identificando presencia/ausencia en las radiografías por medio de la observación en los cambios del grosor del esmalte y de su radiodensidad en comparación con la dentina, utilizando la clasificación descrita por Witkop, 1988.

- a) Hipoplásica
- b) Hipomadura
- c) Hipocalcificada
- d) Hipomadura-hipoplásica con taurodontismo

**4. Prevalencia de anomalías de número:**

La prevalencia de anomalías de número se evaluó categóricamente determinando presencia/ausencia de las siguientes anomalías descritas por Valdivia-gandur y cols., 2007.

- a) Agenesias: Según número de dientes clasificado como hipodoncia, oligodoncia o anodoncia.
- b) Supernumerarios.

**5. Prevalencia de anomalías de posición:**

La prevalencia de anomalías de posición se evaluó categóricamente determinando presencia/ausencia de las siguientes anomalías descritas en el Manual de Ortodoncia, Moyers R. 1992 4ta edición (Moyers, 1922):

- a) Mesioversión
- b) Distoversión
- c) Infraversión
- d) Supraversión
- e) Giroversión
- f) Transposición

**6. Prevalencia de anomalías de la erupción dentaria:**

Se evaluó categóricamente la prevalencia de anomalías de erupción dentaria descritas por Marin y cols, en 2012 determinando presencia/ausencia.

- a) Erupción precoz
- b) Erupción tardía
- c) Falta de espacio en la arcada
- d) Desviación del eje eruptiva
- e) Asincronía de la erupción
- f) Retención
- g) Semi-inclusión
- h) Persistencias.

**7. Prevalencia de reabsorción ósea marginal:**

La prevalencia de reabsorción ósea marginal se determinó categóricamente estimando en las radiografías la pérdida de tejidos de soporte con relación al largo de la raíz de los dientes basándose en la clasificación descrita a continuación (Botero & Bedoya, 2010):

- a) Reabsorción ósea marginal leve: ligeros cambios en la cresta alveolar (discontinuidad de lámina, ligera o nula la pérdida de altura) abarcando solo el primer 1/3 de la raíz.
- b) Reabsorción ósea marginal moderada: pérdida ósea que llega al tercio medio de la raíz.
- c) Reabsorción ósea marginal severa: pérdida ósea que llega hasta el tercio apical de la raíz.

**8. Subtipo de Epidermólisis Bullosa diagnosticado genéticamente:**

De acuerdo con su diagnóstico genético, se clasificaron los pacientes en los siguientes tipos y subtipos según la clasificación de Has y cols. 2020, de forma categórica:

- a) Epidermólisis Bullosa Simplex
- b) Epidermólisis Bullosa de la Unión
- c) Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante
- d) Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva
- e) Epidermólisis Bullosa Kindler

### **5.3. PROCEDIMIENTOS**

#### **5.3.1. CALIBRACIÓN**

Las evaluaciones de las radiografías fueron realizadas por un radiólogo entrenado, que en dos momentos distintos examinó 15 radiografías panorámicas de los pacientes logrando concordancia intraoperador (Índice de Kappa bueno, equivalente a 0.65).

#### **5.3.2. ANÁLISIS RADIOGRÁFICO**

Se examinaron las radiografías mediante un procedimiento estándar, en una sala oscura, con un mismo monitor o pantalla adecuado que permitió la observación apropiada de las radiografías.

#### **5.3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se contó con una planilla Excel donde están registrados todos los pacientes de DEBRA-Chile junto a las variables independientes (sexo, edad de la toma de la radiografía, diagnóstico de tipo y subtipo de Epidermólisis Bullosa y mutación genética específica) y por otro lado se extrajo de las radiografías la información que permitió determinar las variables dependientes.

Además, en caso de necesitar corroborar alguna información relevante para el diagnóstico radiográfico, se contó con las fichas clínicas de DEBRA-Chile de los pacientes.

#### **5.3.4. REGISTRO DE DATOS**

Se registraron los datos en una planilla Excel de forma codificada para facilitar el análisis de datos y mantener la anonimización de los pacientes.

Para términos de registro y análisis de datos los pacientes fueron categorizados en 3 grupos según su edad, grupo 1 de 0 a 10 años, grupo 2 de 11 a 19 años y grupo 3 de 20 años y más.

#### **5.4. ANALISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. La variable cuantitativa edad y severidad de caries, se describen según medidas de tendencia central (media y mediana) y una medida de dispersión (desviación estándar).

La prueba estadística utilizada para las variables categóricas fue chi cuadrado o exacta de Fisher, y para la variable cuantitativa se utilizó el test de ANOVA. Para determinar el nivel de significación estadística, se utilizó el valor  $p < 0.05$ .

## 6. RESULTADOS

### 6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se recopilaron 67 radiografías panorámicas digitales de pacientes con EB con fecha desde el año 2007 a 2021. Del total de radiografías obtenidas para su análisis, 2 fueron descartadas: la primera debido a que existían patologías congénitas adicionales a EB, mientras que la segunda se descartó porque el diagnóstico genético no estaba confirmado. Considerando esto, la muestra final incluyó 65 radiografías panorámicas digitales de pacientes con EB, de los cuales el 12,3% (n=8) tiene diagnóstico de EBS, el 9,23% (n=6) EBJ, el 7,69% (n=5) EBDD, el 69,23% (n=45) EBDR y el 1,54% (n=1) (Tabla 2).

Para facilitar la interpretación de los resultados en función de las variables estudiadas, los pacientes fueron divididos en 3 categorías según su edad: el grupo 1 (0 a 10 años) incluye al 40% de la muestra, el grupo 2 (11 a 19 años) incluye también al 40% de la muestra y el grupo 3 (20 años y más) al 20% de la muestra. Para mayor comprensión de la distribución de los datos se calculó la media, mediana y desviación estándar de cada grupo (Tabla 2).

De las 65 radiografías evaluadas 36 fueron de mujeres y 29 de hombres.

**Tabla 2:** Descripción de la población de estudio.

		n (%)			
<b>Tipo Epidermólisis Bullosa</b>	EBS	8 (12,31)			
	EBJ	6 (9,23)			
	EBDD	5 (7,69)			
	EBDR	45 (69,23)			
	EBK	1 (1,54)			
<b>Sexo</b>	Masculino	29 (44,62)			
	Femenino	36 (55,38)			
			<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Edad (categorizada)</b>	Grupo 1 (0-10 años)	26 (40)	7,58 años	8,62 años	2,69
	Grupo 2 (11-19 años)	26 (40)	15,39 años	15,5 años	2,71
	Grupo 3 (20 < años)	13 (20)	25,53 años	23,75 años	4,55

\*EBS: Epidermólisis bullosa simple, EBJ: Epidermólisis bullosa de la unión, EBDD: Epidermólisis bullosa distrófica dominante, EBDR: Epidermólisis bullosa distrófica recesiva, EBK: Epidermólisis bullosa kindler

## 6.2. PREVALENCIA DE CARIES

Para estudiar la prevalencia de caries se analizaron 64 radiografías. Una radiografía panorámica se descartó porque la imagen no permitía el correcto diagnóstico de caries por movilidad del paciente durante la toma de la imagen.

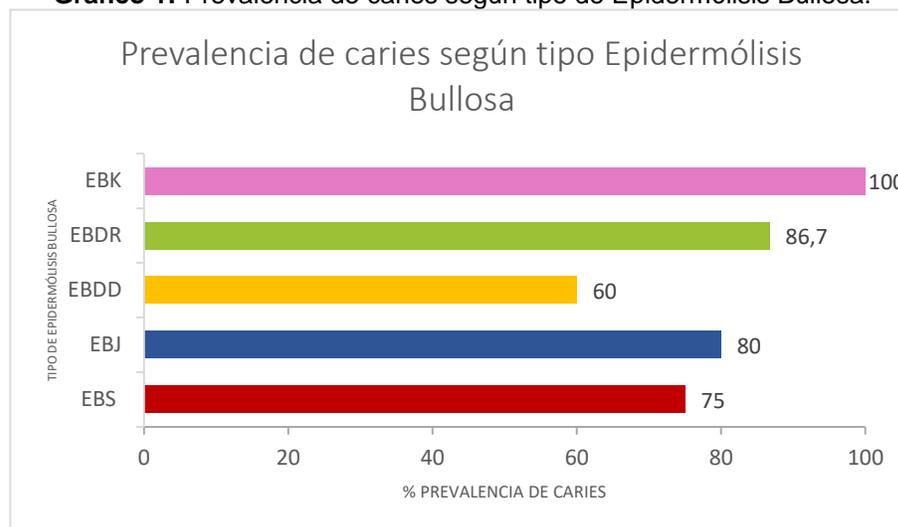
Se calculó el porcentaje de radiografías en que hubo presencia y ausencia de caries para cada tipo de EB (**Tabla 3**). Los valores obtenidos respecto a la prevalencia de caries van desde el 75% (en EBS) al 100% (en EBK) (**Gráfico 1**).

Al comparar la prevalencia de caries evaluada por diagnóstico radiográfico entre los distintos tipos de EB, no se observó una diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,403$* ). Esto significa que la variable “Tipo de EB” y “Prevalencia de caries” son independientes, por lo tanto, el tipo de EB diagnosticado genéticamente no estaría directamente relacionado con una mayor o menor prevalencia de caries.

**Tabla 3:** Prevalencia de caries según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Presencia n (%)	Ausencia n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	6 (75)	2 (25)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	4 (80)	1 (20)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	3 (60)	2 (40)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	45	39 (86,7)	6 (13,3)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	1 (100)	0 (0)

**Gráfico 1:** Prevalencia de caries según tipo de Epidermólisis Bullosa.



### 6.3. SEVERIDAD DE CARIES

La severidad de caries se analizó en 64 radiografías panorámicas calculando la suma de dientes en que se observó lesión de caries en dentina, dientes obturados y dientes perdidos por caries. En aquellos casos en donde existieron dudas sobre la causa de la exodoncia (caries u ortodoncia), se corroboró la información con la ficha clínica. Una radiografía panorámica se descartó porque la imagen no cumplía con características diagnósticas por movilidad del paciente durante la toma de la radiografía.

Para mayor comprensión de los datos, se calculó el promedio, mediana y desviación estándar del valor obtenido para cada tipo de EB (**Tabla 4**). Los valores nos entregan una dispersión importante, donde se comparan los promedios del número total de dientes con experiencia de caries (**Gráfico 2**) y medianas del número total de dientes con experiencia de caries (**Gráfico 3**), según tipo de EB.

**Tabla 4:** Experiencia total de caries diagnosticada radiográficamente según tipo de Epidermólisis Bullosa.

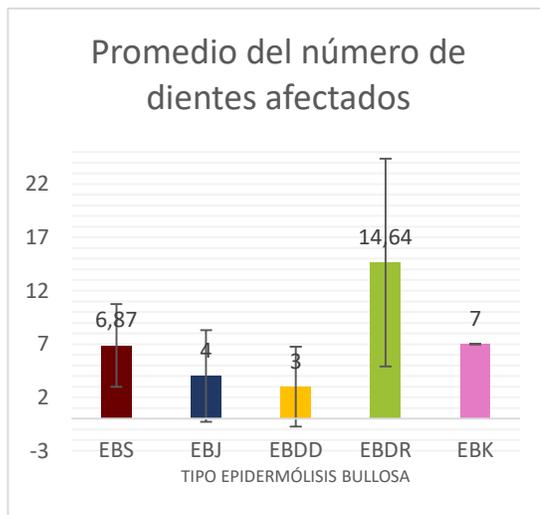
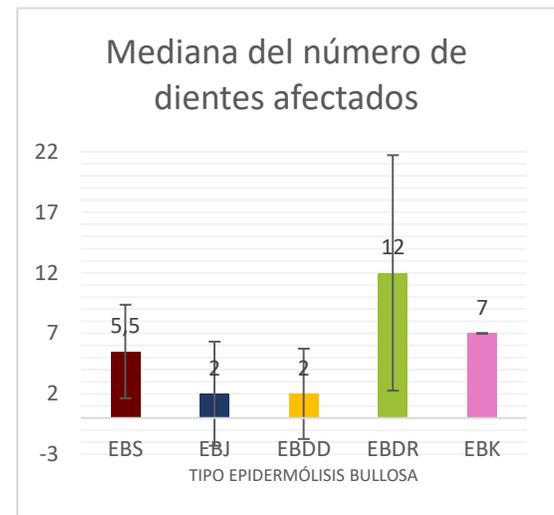
Tipo Epidermólisis Bullosa	Número total de dientes con experiencia de caries		
	n	$\bar{x}$ (m)	DS
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	6,87 (5,5)	3,87
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	4 (2)	4,3
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	3 (2)	3,74
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	45	14,64 (12)	9,73
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	7(7)	NA

$\bar{x}$ : promedio, m: mediana, DS: desviación estándar, NA: no aplica.

Al comparar la severidad de caries entre los distintos tipos de EB, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (*prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,0021$* ) (**Tabla 5**). Ello nos indica que el tipo de EB diagnosticado genéticamente sí se asocia con una mayor severidad de caries, que según los valores de promedio y mediana es el tipo EBD subtipo EBDR.

**Tabla 5:** Test de Kuskal-Wallis

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Número total de dientes con experiencia de caries Rank
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	196,50
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	76,00
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	56,50
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	45	1725,00
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	26,00

**Gráfico 3:** Promedio del número de dientes con historia de caries según tipo Epidermólisis Bullosa**Gráfico 2:** Mediana del número de dientes con historia de caries según tipo Epidermólisis Bullosa.

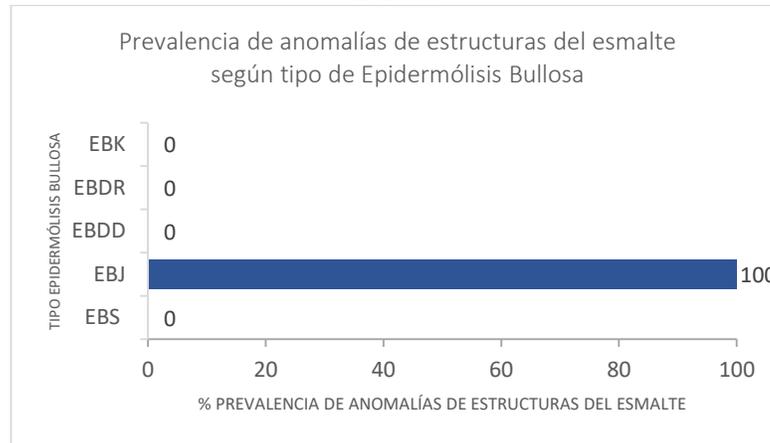
#### 6.4. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ESTRUCTURA DEL ESMALTE

La prevalencia de anomalías de estructura del esmalte se analizó en las 65 radiografías panorámicas. Los valores de presencia y ausencia de anomalía de estructura del esmalte según tipo de EB fueron tabulados y a cada valor absoluto se le calculó el porcentaje (**Tabla 6**).

Al comparar los valores obtenidos de prevalencia de anomalías de estructura del esmalte entre los distintos tipos de EB se observó una diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,000$* ). Esto nos indica que existe una asociación entre el tipo de EB y la presencia de anomalía de estructura del esmalte (**Gráfico 4**), donde se evidencia que los pacientes con EBJ tienen la estructura del esmalte alterada. De la muestra el 100% las personas

con EBJ evidenciaron anomalía de estructura del esmalte, en contraste con un 0% obtenido para los tipos EBS, EBDD, EBDR y EBK.

**Gráfico 4:** Prevalencia de anomalías de estructuras del esmalte según tipo de Epidermólisis Bullosa



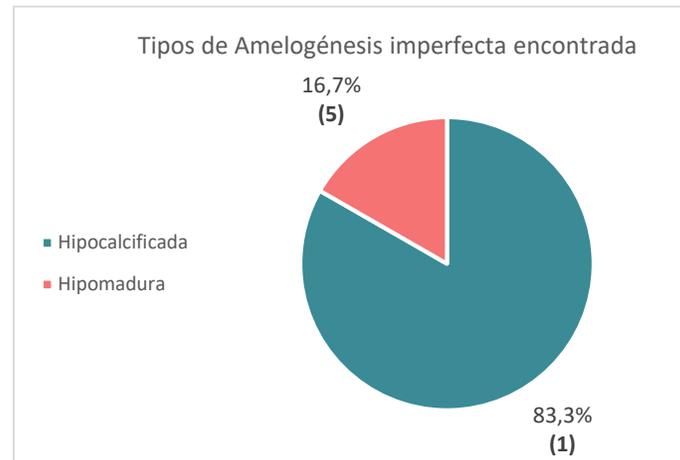
**Tabla 6:** Prevalencia de anomalía de estructura del esmalte según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	Presencia		Ausencia
	n	n (%)	n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	0 (0)	8 (100)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	6	6 (100)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	0 (0)	5 (100)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	45	0 (0)	45 (100)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	0 (0)	1 (100)

Del total de radiografías panorámicas donde se diagnosticó alguna anomalía de estructura del esmalte, específicamente amelogénesis imperfecta (AI), el 83,3% corresponde a AI del tipo hipocalcificada y el 16,7% a AI hipomadura (**Gráfico 5**). Se evaluó además la distribución de estos valores según el tipo de EB (**Tabla 7**).

**Tabla 7:** Tipos de Amelogénesis imperfecta encontrada según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa (n)	Tipo Amelogénesis imperfecta	
		(n) %
Epidermólisis Bullosa de la Unión (6)	Hipomadura	(1) 16,7%
	Hipocalcificada	(5) 83,3%

**Gráfico 5:** Tipos de Amelogénesis imperfecta encontrada.

### 6.5. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE NÚMERO

La prevalencia de anomalías de número se analizó en 59 radiografías panorámicas. Fueron excluidas de esta variable las radiografías de pacientes con un desdentamiento importante que no permitía determinar si la ausencia/presencia de dientes correspondía a una alteración de la fórmula dentaria, y fueron excluidas las radiografías de 2 pacientes en que por su edad (2 años) no aplicaba evaluar esta variable.

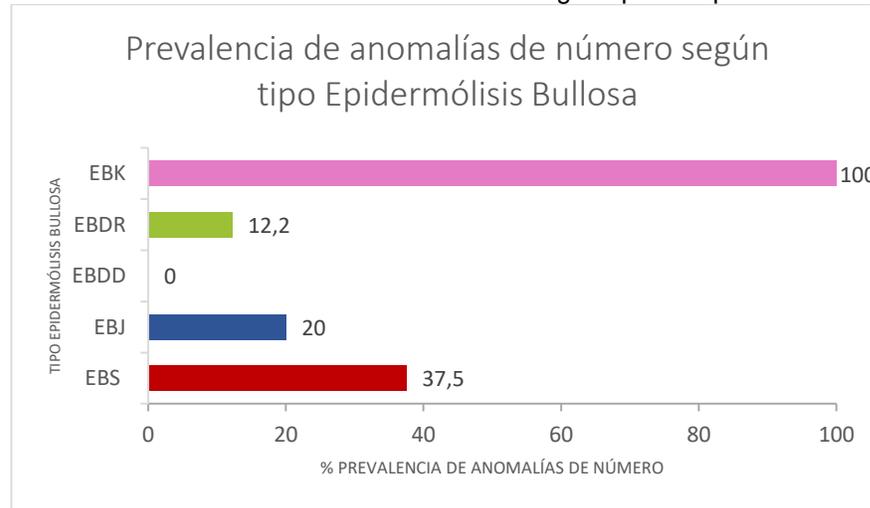
Los datos absolutos y su equivalente en porcentaje de presencia y ausencia de anomalía de número según tipo de EB se pueden observar en la **Tabla 8**. Los valores de prevalencia de anomalías de número entre los distintos tipos de EB fueron comparados y no se observó diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,079$* ). Por lo tanto, no existe asociación entre el tipo de EB diagnosticado genéticamente y la prevalencia de anomalías de número.

**Tabla 8:** Prevalencia de anomalía de número según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Presencia n (%)	Ausencia n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	3 (37,5)	5 (62,5)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	1 (20)	4 (80)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	4	0 (0)	4 (100)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	41	5 (12,2)	36 (87,8)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	1 (100)	0 (0)

Se graficó la prevalencia de anomalías de número según tipo de EB, y como se puede observar (**Gráfico 6**) los porcentajes de presencia no superan el 40%, exceptuando la EBK en que la muestra está compuesta por 1 paciente y sí presentó anomalía de número (100%). Incluso, en los pacientes con EBDD no se encontraron anomalías de número en las radiografías panorámicas.

**Gráfico 6:** Prevalencia de anomalías de número según tipo de Epidermólisis Bullosa



## 6.6. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE POSICIÓN

La prevalencia de anomalías de posición se analizó en 59 radiografías panorámicas. Fueron excluidas aquellas radiografías de pacientes con severa pérdida dentaria en que no era posible determinar la causa de alteración de la posición dentaria.

Los valores obtenidos de presencia y ausencia de anomalía de posición según tipo de EB fueron tabulados, tanto el valor absoluto como el porcentaje correspondiente (**Tabla 9**).

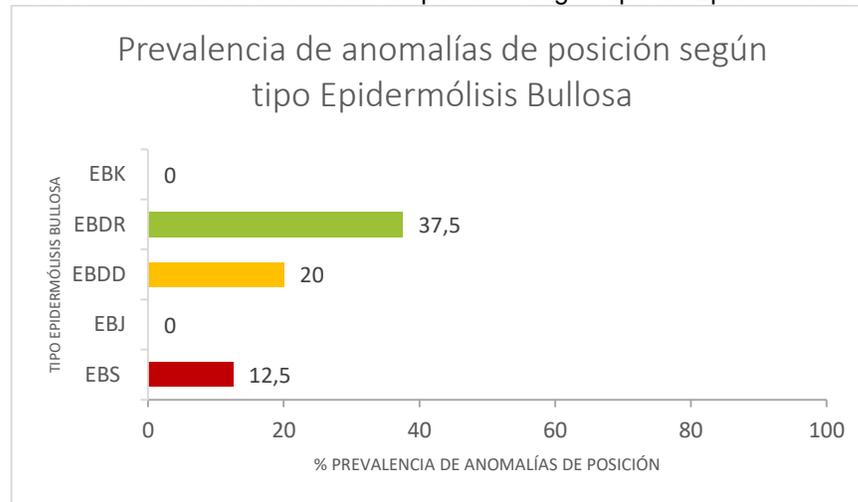
**Tabla 9:** Prevalencia de anomalía de posición según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Presencia n (%)	Ausencia n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	1 (12,5)	7 (87,5)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	0 (0)	5 (100)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	1 (20)	4 (80)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	40	15 (37,5)	25 (62,5)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	0 (0)	1 (100)

Al comparar la prevalencia de anomalías de posición entre los distintos tipos de EB, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,349$* ). Esto significa que en el estudio no se encontró asociación entre el diagnóstico de epidermólisis bullosa y la prevalencia de anomalías de posición.

Los valores de obtenidos representados en el **Gráfico 7** nos indican una baja prevalencia de anomalías de posición en todos los pacientes con epidermólisis bullosa, que en EBK y EBJ es de 0% y en los otros tipos de EB no logra alcanzar el 40%.

**Gráfico 7:** Prevalencia de anomalías de posición según tipo de Epidermólisis Bullosa



### 6.7. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ERUPCIÓN

La prevalencia de anomalías de erupción fue evaluada en 59 radiografías panorámicas. Se excluyeron aquellas radiografías en que la amplia pérdida dentaria no permitió determinar presencia/ausencia de alguna anomalía de erupción.

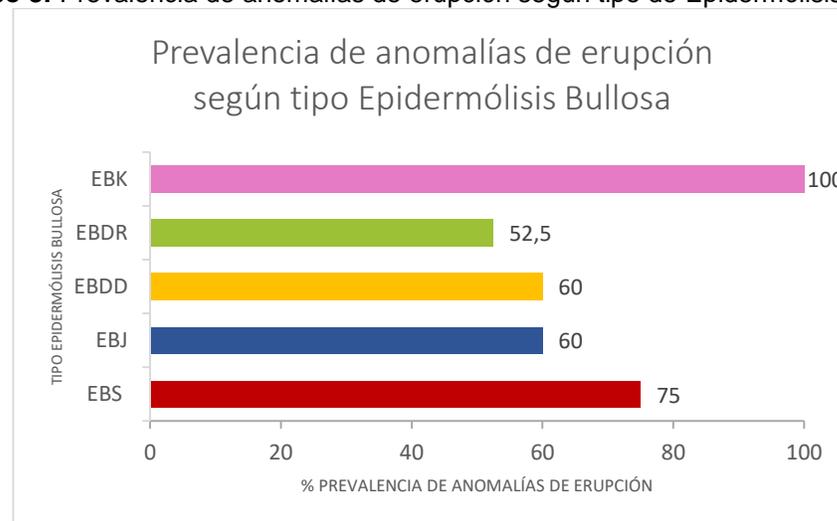
Los valores obtenidos de prevalencia según tipo de EB fueron tabulados y se calculó su porcentaje correspondiente (**Tabla 10**).

Al comparar la prevalencia de anomalías de erupción entre los distintos tipos de EB, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,840$* ). Esto significa que en el estudio no se encontró asociación entre el diagnóstico de epidermólisis bullosa y la prevalencia de anomalías de erupción.

**Tabla 10:** Prevalencia de anomalía de erupción según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Presencia n (%)	Ausencia n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	6 (75)	2 (25)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	5	3 (60)	2 (40)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	3 (60)	2 (40)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	40	21 (52,5)	19 (47,5)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	1 (100)	0 (0)

A diferencia de los datos de anomalías de número y posición, la prevalencia de anomalías de erupción en epidermólisis bullosa supera el 50% en todos los tipos de EB (**Gráfico 8**), alcanzando valores de 75% en EBS y 100% en EBK.

**Gráfico 8:** Prevalencia de anomalías de erupción según tipo de Epidermólisis Bullosa

### 6.8. PREVALENCIA REABSORCIÓN ÓSEA MARGINAL SEGÚN TIPO EB

La prevalencia de ROM fue analizada en 31 radiografías panorámicas. Se excluyeron de esta variable las radiografías de pacientes cuya temprana edad no permite observar pérdida ósea, lo cual correspondió al 100% del grupo etario 1 (0-10 años) y al 30,7% del grupo etario 2 (11-19 años).

En la **Tabla 11** se puede observar el número total de radiografías panorámicas por tipo de EB que se incluyeron en el estudio y el número de radiografías panorámicas que fueron incluidas en esta variable por tipo de EB, junto a los datos obtenidos de presencia/ausencia de ROM.

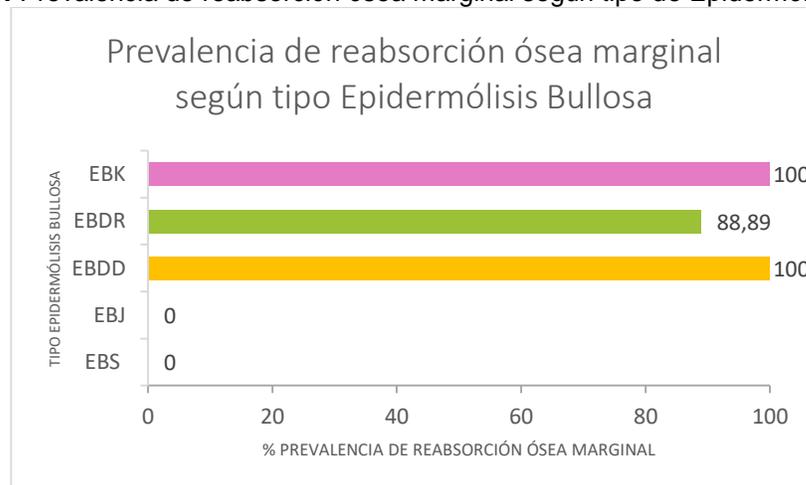
**Tabla 11:** Prevalencia reabsorción ósea marginal según tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	N	Aplica evaluar n	ROM	
			Presencia n (%)	Ausencia n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	1	0 (0)	1 (100)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	6	0	0 (0)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	5	2	2 (100)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	45	27	24 (88,89)	3 (11,1)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	1	1 (100)	0 (0)

\* ROM: Reabsorción ósea marginal.

Los valores de prevalencia de ROM se compararon entre los distintos tipos de EB y no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (*prueba estadística exacta de Fisher,  $p=0,256$* ). Por consiguiente, no se encontró asociación entre el diagnóstico de epidermólisis bullosa y la prevalencia de reabsorción ósea marginal en este estudio.

Si bien el estudio de prevalencia de ROM excluyó a pacientes con EBJ por la temprana edad que tenían al momento de la toma de la radiografía panorámica y solo incluyó a 1 paciente con EBS, en los otros 3 tipos de EB se puede apreciar un elevado valor de prevalencia de ROM, que es de 100% para EBK y EBDD y de 88,89% para EBDR (**Gráfico 9**).

**Gráfico 9:** Prevalencia de reabsorción ósea marginal según tipo de Epidermólisis Bullosa

La caracterización según severidad de la reabsorción ósea marginal en los pacientes se realizó por arcada, y finalmente la arcada más severa determinó el estado del paciente (**Tabla 12**).

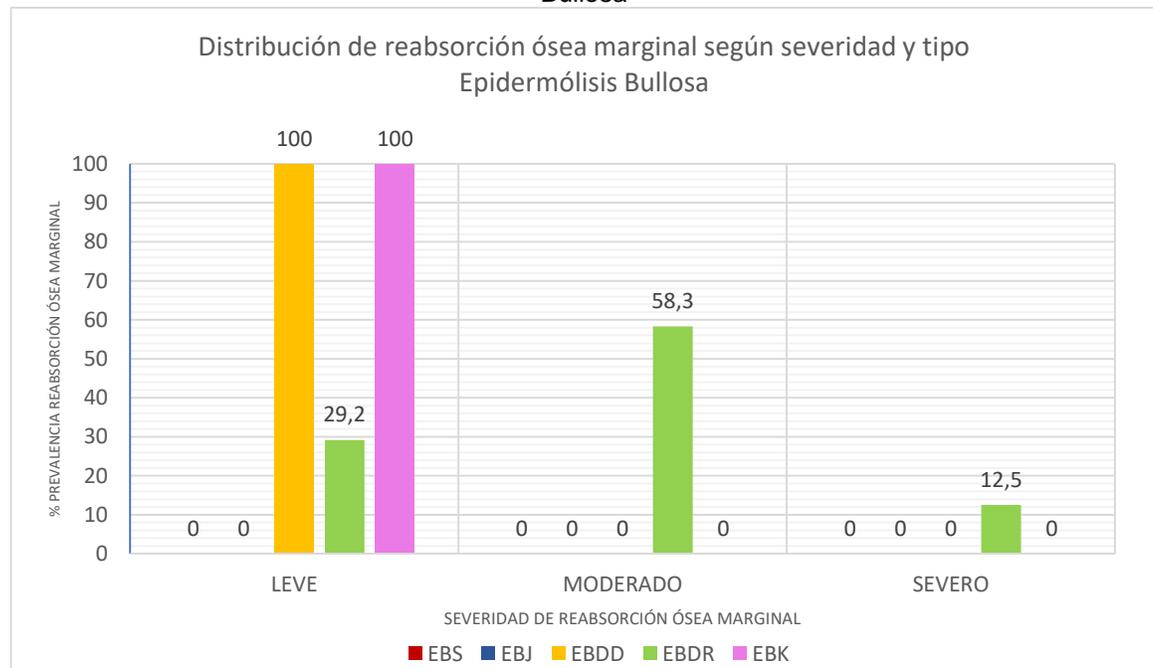
**Tabla 12:** Distribución de ROM según su severidad y tipo de Epidermólisis Bullosa.

Tipo Epidermólisis Bullosa	n	Prevalencia ROM según tipo de severidad		
		Leve n (%)	Moderada n (%)	Severa n (%)
Epidermólisis Bullosa Simplex	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa de la Unión	6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa Distrófica dominante	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Epidermólisis Bullosa Distrófica recesiva	24	7 (29,2)	14 (58,3)	3 (12,5)
Epidermólisis Bullosa Kindler	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)

\* ROM: Reabsorción ósea marginal

\*\* Se considera el mayor grado observado de ROM en la radiografía.

Al graficar los datos de severidad de ROM (**Gráfico 10**), se aprecia cómo el 100% de los casos en que se encontró ROM en EBDD y EBK es de severidad leve, al igual que casi el 30% de los casos de EBDR que, si bien parece ser gran parte de la muestra, en contraste con el resto del porcentaje de pacientes con EBDR que evidenciaron ROM moderada y/o severa no los superan en número de casos.

**Gráfico 10:** Distribución de reabsorción ósea marginal según severidad y tipo de Epidermólisis Bullosa

Al analizar los datos, es importante destacar que para esta variable muchas radiografías no calificaron por la distribución de edad de la muestra.

## **7. DISCUSIÓN**

Los resultados de las evaluaciones de las radiografías panorámicas de pacientes con EB para las variables severidad de caries y prevalencia de anomalías de anomalías de estructura del esmalte demostraron asociación estadísticamente significativa. No así las variables prevalencia de caries, prevalencia de anomalías de número, posición y erupción, y reabsorción ósea marginal según tipo de EB. Por lo tanto, se acepta parcialmente la hipótesis planteada sobre que en los pacientes con Epidermólisis Bullosa existe una asociación entre el fenotipo radiográfico y el subtipo de la enfermedad diagnosticado genéticamente.

### **7.1. COMPOSICIÓN DE LA MUESTRA**

Como fue descrito en materiales y métodos, la muestra se compuso de 65 radiografías panorámicas digitales tomadas entre los años 2007-2021. Respecto a la muestra hay tres puntos a mencionar:

- El n de este estudio es objetivamente bajo, por ello debemos contextualizarlo a que la EB es una enfermedad rara con una prevalencia a nivel nacional de 10 casos por millón de habitantes, y un registro nacional a la fecha de 241 personas con EB (Ministerio de Salud, 2019). Además, no todos los pacientes con EB tienen registro en la fundación DEBRA de haber recibido control odontológico o estar bajo tratamiento, dificultando la obtención de radiografías panorámicas de todo el universo de personas con EB atendidas por DEBRA. Por lo mismo, los 65 individuos incluidos en este estudio con EB corresponden al 26,97% de las 241 personas con EB en el país.
- Durante la selección de radiografías, se optó por analizar la mejor radiografía, pero no siempre la mejor imagen. Como se explicó en la metodología, las radiografías panorámicas digitales con las que se contaba para realizar el estudio correspondían a aquellas que alguna vez se solicitó a pacientes con EB por razones de evaluación o tratamiento odontológico. Al realizar la selección de las radiografías a utilizar se observaron algunas cuya imagen no era ideal pero que fueron seleccionadas de todas formas porque no se justificaba solicitar una nueva radiografía panorámica. No siempre se cuenta con las mejores condiciones para

tomar la mejor imagen y toda imagen que permitiera análisis era información valiosa a utilizar.

Un ejemplo de ello es la **Figura 8**, en la imagen se observa la presencia de aros y su sobreproyección en estructuras anatómicas. Según las indicaciones para la toma de radiografías extraorales los pacientes deben quitarse todo material metálico que pueda alterar la imagen radiográfica (Finestres, 2002), pero si estamos frente a un paciente que lidia con una enfermedad en que la fragilidad y resistencia mecánica de la piel se ven comprometidas, podemos trabajar con una radiografía en que se vean las imágenes radiopacas de los aros para evitar que se haga daño en la remoción y colocación de ellos si es que las estructuras que deseamos ver no se ven afectadas en la imagen.



**Figura 8:** Radiografía panorámica digital de paciente con EBDR de 17 años.

Como tratantes debemos saber adaptarnos a las condiciones que se nos presentan, y a trabajar con la información que se cuenta, especialmente si se trata de pacientes con una enfermedad poco común que requiere de cuidados específicos. Ello, es una manera de incorporar la atención centrada en el paciente en la práctica odontológica.

- Las edades de los pacientes que conforman la muestra y la fecha de realización de las radiografías panorámicas es variada. Debido a ello en las imágenes radiográficas no solo observamos estructuras anatómicas, lesiones de caries, obturaciones, anomalías dentarias, etc., sino que podemos ver las distintas etapas odontológicas que vivieron los pacientes, de tecnología, materiales dentales,

dentistas y educación principalmente. Esto se ve reflejado, por ejemplo, en aquellos pacientes con edades más avanzadas (pertenecientes al grupo etario 3) en que además de ver las variables a analizar en este estudio, también pudimos observar la historia de vida del paciente, el acúmulo de daño y los tratamientos odontológicos realizados, se aprecia como previo a la instauración de la Odontología Mínimamente Invasiva los tratamientos dentales estaban más enfocados en la eliminación completa de la lesión de caries y extracción dentaria, y no en la conservación del tejido natural y detención del proceso de caries por otras vías. Respecto a la evolución de los materiales dentales, esto se aprecia en la radiopacidad de los mismos, que no deben ser ni de muy baja ni muy alta radiodensidad; generalmente debe ser ligeramente por sobre la radiopacidad del tejido dentario reemplazado pero igual debe permitir a los operadores detectar lesiones de caries asociadas a restauraciones y otros defectos (Espelid y cols., 1991; Hara y cols., 2001).

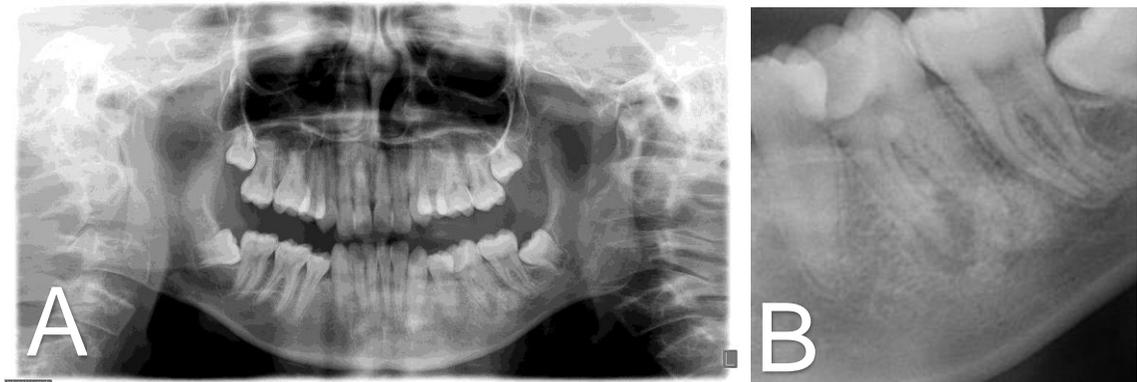
## **7.1. PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE CARIES**

### **7.1.1. Prevalencia de caries según tipo de EB**

En este estudio los resultados de prevalencia de caries según tipo de EB, a pesar de no ser significativos estadísticamente, nos entregan información sobre la alta prevalencia de lesiones de caries que tienen los pacientes con EB independientemente del tipo o subtipo diagnosticado genéticamente y, con ello, la necesidad de tratamiento de esta población, puesto que los valores obtenidos van desde un 60% en EBDD a un 100% en EBK.

Los estudios que relacionan las lesiones de caries con EB lo hacen por medio de la medición de la severidad de caries (índice COPD) de pacientes con EB versus un grupo control sano, por lo tanto, no son homologables a los resultados de esta variable. Tampoco existen estudios que hablen sobre el acceso a atención odontológica que tienen estos pacientes ni la necesidad de tratamiento, lo que nos indica lo importante que es levantar este tipo de evidencia y seguir realizando estudios al respecto, abarcando en lo posible un mayor número de individuos para hacer más representativas las muestras.

Respecto al diagnóstico de lesiones de caries, una limitación es el sesgo que se puede haber producido por el tipo de radiografía analizada y la calidad de las imágenes, ya que la radiografía panorámica no es la técnica indicada para diagnosticar lesiones de caries (American Dental Association, 2012). Otro factor a señalar es que, sin conocer la historia clínica pasada de cada diente, aquellos dientes que clínicamente están restaurados, pero tenían lesión periapical fueron tratados como cariados (**Figura 9**), lo cual puede haber sobreestimado el diagnóstico de lesiones de caries y con ello el resultado de prevalencia de caries.



**Figura 9:** (A) Radiografía panorámica digital de paciente con EBDR de 17 años. (B) Diente 3.6 con lesión radiolúcida periapical asociada a raíz mesial.

### 7.1.2. Severidad de caries según tipo de EB

La evidencia sobre severidad de caries en pacientes con EB según tipo de diagnóstico genético es escasa, y se basa en estudios que compara pacientes con EB con grupos control sanos, aun así, los estudios logran converger en conclusiones similares. Si bien la presencia de caries está relacionada al diagnóstico de EB, su etiología sigue siendo multifactorial y se asocia tanto a factores de riesgo individuales no exclusivos de la enfermedad y como factores asociados a la EB (Clavería Clark y cols., 2015).

Los subtipos EBS, EBDD y EBK no muestran tener mayor severidad de caries que individuos no diagnosticados con EB, no así los diagnósticos de EBJ y EBDR (J. T. Wright, 2010; J. T. Wright y cols., 1994; Yadav y cols, 2018). En pacientes con EBJ esto, además de asociarse con la presencia de lesiones en mucosa que dificultan la autolimpieza y técnicas de higiene oral, se debe principalmente a la presencia de amelogénesis imperfecta causada por la mutación que caracteriza a

este tipo de EB. En cambio, en EBDR el gran compromiso dentario se relaciona al extenso daño de los tejidos orales que dificultan la ingesta de alimentos, masticación y autolimpieza de los tejidos e higiene oral por parte del paciente. La anquiloglosia, microstomía, obliteración de vestíbulos orales y constantes úlceras orales son los factores de riesgo que predominan en estos pacientes, además de la pseudosindactilia que dificulta la manipulación de instrumentos de higiene (De Benedittis y cols., 2004; J. T. Wright, 2010; Yadav y cols., 2018).

Los resultados de severidad de caries de este estudio se condicen en parte con lo indicado por la evidencia internacional. Se encontró que el subtipo EBDR era el que tenía mayor severidad de caries por sobre los demás subtipos. No así EBJ, que en este estudio no obtuvo resultados esperados según lo que indica la literatura. Esto puede deberse al n que se tenía por tipo de EB, que al ser tan variado entre tipos de EB puede haber no sido totalmente representativo de la población.

### **7.3. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ESTRUCTURA DEL ESMALTE**

En pacientes con EBJ se ha descrito que la anomalía de estructura del esmalte puede ir desde picaduras generalizadas en el esmalte hasta una amelogénesis imperfecta generalizada, dejando solo una capa muy delgada de esmalte en la superficie del diente (J. T. Wright, 2010). Actualmente se considera una característica con poder diagnóstico para pacientes con EB en que se quiere determinar el diagnóstico específico (S. M. Krämer, 2006; J. T. Wright y cols, 1993) ya que se produce por mutaciones en genes de la laminina 332 (LAMA3, LAMB3, LAMC2) (R. Varki y cols., 2006) que juega un rol crucial en la formación de los prismas del esmalte recién secretado y en el desarrollo de la morfología del esmalte (Smith y cols., 2019), mutación característica de este tipo de EB.

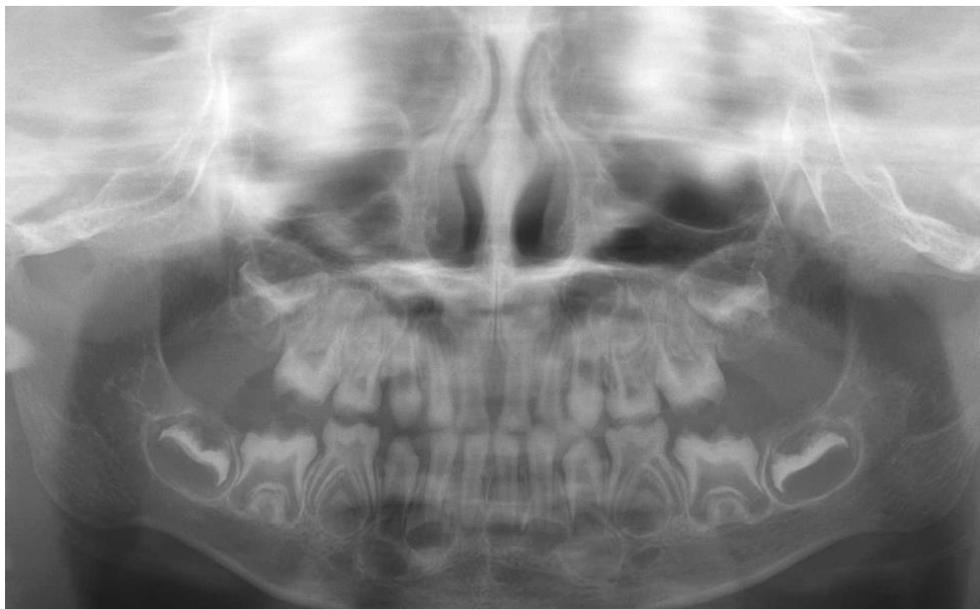
En cuanto a la presencia de amelogénesis imperfecta en otros tipos de EB, en la literatura solo existen 2 casos reportados de pacientes con amelogénesis generalizada con un diagnóstico distinto a EBJ, con diagnóstico de EBDD y EBS (J. D. Fine, 1999).

Los resultados se condicen con la literatura, puesto que el 100% de los pacientes con EBJ mostraron en sus radiografías panorámicas tener AI de algún tipo. Se encontró en mayoría AI hipocalcificada (**Figura 10**) y un caso de AI

hipomadura (**Figura 11**), diferenciadas por la radiodensidad del esmalte, que en la AI hipomadura no permite diferenciar el esmalte de la dentina, en cambio en AI hipocalcificada permite ver pequeños puntos moteados de esmalte.



**Figura 10:** Radiografía panorámica digital de paciente con EBJ de 6 años, con amelogenesis imperfecta hipocalcificada.



**Figura 11:** Radiografía panorámica de paciente con EBJ de 2 años, con amelogenesis imperfecta hipomadura.

Si bien los resultados concuerdan con la literatura, una parte importante de radiografías panorámicas de pacientes del grupo etario 2 y 3 evidenciaron amplia

destrucción dentaria, múltiples restauraciones, restos radiculares y desdentamiento. Esto puede considerarse una limitante del estudio, ya que en aquellos casos en que no es posible observar el esmalte dentario no se pudo diagnosticar la presencia o ausencia de anomalías de estructuras del esmalte, y cabe señalar que la AI no siempre se asocia solo a factores genético-hereditarios, puede también originarse por factores etiopatogénicos de origen ambiental sistémico como flúor o tetraciclinas, o local como traumatismos, procesos inflamatorios, alteraciones localizadas de trofismo nervioso, circulatorio o endocrino metabólico, entre otros, que haya actuado en fases cruciales del desarrollo dentario originando así anomalías dentarias (Martín-González y cols., 2012).

#### ***7.4. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE NÚMERO Y POSICIÓN***

La evidencia sobre anomalías dentarias en pacientes con EB es escasa, más aún específicamente sobre prevalencia de anomalías dentarias de número y posición. Los estudios publicados sobre anomalías dentomaxilares en pacientes con EB se enfocan en las consecuencias que pudiese traer para el sistema estomatognático las cicatrizaciones y contracciones de los tejidos orales y periorales sumados a los déficit nutricionales a los que se ven expuestos los pacientes con EBD y EBJ principalmente (Shah y cols., 2002; Silva y cols., 2004), llevando generalmente a apiñamiento y alteraciones en la oclusión. Otros estudios relacionan el apiñamiento además a la alteración de la función muscular que se produce junto a la anquiloglosia, obliteración de vestíbulo y microstomía (Portillo Nava y cols., 2014).

Los resultados del estudio para ambas variables no fueron estadísticamente significativos. Respecto a las anomalías de número, estos resultados, si bien no permiten asociar diagnóstico genético con prevalencia de anomalías de número, son un primer acercamiento a la caracterización de este tipo de anomalías en estos pacientes, ya que no hay evidencia al respecto.

En cuanto a las anomalías de posición, durante la evaluación radiográfica solo fueron consideradas “presentes” cuando eran evidentemente naturales y no secuela de pérdida dentaria. A diferencia de lo que señalan los pocos estudios que hacen referencia a alteraciones de posición dentaria, no se encontró presencia de

anomalías de posición en EBJ, pero sí en EBDD (20%), EBDR (37,5%) y en EBS con un 12.5%. Estos resultados concuerdan parcialmente con la evidencia, puesto que los pacientes con diagnóstico de EBD si mostraron en las radiografías tener mayor prevalencia de anomalías de posición por sobre los demás tipos de EB, pero estadísticamente no se logra hacer una asociación. Además, se describe que los pacientes con EB tienen pocas afecciones y generalmente crecen sin secuelas importantes (J. Fine & Mellerio, 2009; J. T. Wright y cols., 1991; J. T. Wright, 1990).

### **7.5. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS DE ERUPCIÓN**

Existen actualmente dos estudios que hablan sobre la cronología de la erupción en pacientes con EB, ambos comparan la cronología de erupción de pacientes sanos versus pacientes con EBD. En el primero, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cronología de erupción entre ambos grupos (Liversidge y cols., 2005), y en el segundo si bien se encontró una diferencia de 2 ¼ meses de retraso en la erupción fue considerada no estadísticamente significativa (Kostara, 2000).

Por otro lado, se han descrito casos aislados de pacientes con EBJ cuyos dientes permanentes y/o temporales no han erupcionado por completo o francamente no logran erupcionar (Brooks y cols, 2008; Crawford y cols., 1976; J. T. Wright y cols., 1999). No se conocen los mecanismos ni la prevalencia de esta alteración, se ha propuesto que podría ocurrir por disfunción del epitelio odontogénico, que juega un rol importante en la erupción dentaria (J. T. Wright, 2010).

Los resultados de este estudio nos entregan información distinta a lo que dice la evidencia, puesto que en todos los diagnósticos de EB se encontraron anomalías de la erupción y con prevalencias por sobre el 50% que llegan hasta el 100% en EBK. Cabe destacar que, en este estudio a diferencia de la evidencia disponible, no se evaluó “*cronología de la erupción*”, sino “*anomalías de la erupción*” que incluyen tanto erupción precoz, erupción tardía, asincronía de la erupción como dientes retenidos, semi-incluidos, entre otros, como es señalado anteriormente. Por lo tanto, la información que entrega este estudio respecto a la prevalencia de anomalías de

erupción es de distinto valor versus los estudios ya existentes a pesar de no ser estadísticamente significativa.

### **7.6. PREVALENCIA DE REABSORCIÓN ÓSEA MARGINAL**

Dentro de la evaluación y caracterización de los pacientes con EB se han realizado múltiples estudios enfocados en su estado periodontal. y a pesar de que en los pacientes con EBDR la higiene oral es más difícil de realizar por la fragilidad de los tejidos orales, microstomía, anquiloglosia, obliteración de vestíbulos, pseudosindactilias, etc., no se ha visto que cursen con mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal (Kaslick & Brustein, 1961; Harel-Raviv y cols., 1995). No así los pacientes con EBK, los cuales en múltiples reportes de caso han revelado tener mayor prevalencia, un inicio más temprano y mayor progresión de periodontitis (Wiebe y cols., 2003).

Si bien los resultados de prevalencia de reabsorción ósea marginal en este estudio no fueron significativos, si nos entregan información que se condice con la evidencia cuando observamos con detención al paciente con diagnóstico de EBK (**Figura 12**), quien con 15 años ya presenta secuelas de enfermedad periodontal, observable en la radiografía panorámica como reabsorción ósea marginal leve generalizada.



**Figura 12:** Radiografía panorámica de paciente de 15 años con Epidermólisis Bullosa Kindler.

Esto nos entrega información comparable a reportes de caso de pacientes con EBK de edades similares, por ejemplo:

- Una adolescente albanesa con EBK que a los 14 años perdió todos sus dientes por periodontitis severa (C. B. Wiebe & Larjava, 1999).
- Una joven de 16 años cuyos dientes deciduos se exfoliaron de forma espontánea entre los 4 y 7 años y los incisivos centrales inferiores se exfoliaron también de forma espontánea a los 10 años por enfermedad periodontal severa asociada a una enfermedad sistémica (C. B. Wiebe & Larjava, 1999).
- Una serie de casos de cinco pacientes con EBK, donde dos están emparentados (de 6 y 14 años) y los otros 3 están emparentados (de 7, 10 y 12 años). De los cuales los pacientes de 6, 7, 10 y 12 años evidenciaron reabsorción ósea marginal leve en radiografías panorámicas, y el paciente de 14 años evidenció reabsorción ósea marginal severa, e incluso ya había perdido sus dos primeros molares inferiores por enfermedad periodontal (Yıldırım y cols., 2017).

Estos ejemplos nos permiten comprender que los resultados de este estudio respecto a los pacientes con EBK, a pesar de tener poca muestra, se condicen con la evidencia existente.

En cuanto al resto de los resultados de esta variable, se ve en la **tabla 11** que los resultados son principalmente de pacientes con diagnóstico de EBDR, esto se explica porque la mayor cantidad de pacientes de la muestra tiene diagnóstico de EBDR, y además cuando fueron excluidas las radiografías de pacientes con edades muy tempranas que no permitirían observar secuelas de enfermedad periodontal como es descrito en los resultados. La muestra para esta variable fue casi exclusiva de pacientes con diagnóstico de EBDR, a excepción de 2 radiografías de pacientes con diagnóstico de EBDD y 1 de EBK.

Una limitación del estudio cuando se estudió la reabsorción ósea marginal es que puede haberse perdido un porcentaje de pacientes con ROM incipiente que no

se logró observar porque la técnica radiográfica no es la mejor para observar este tipo de secuela periodontal, por lo tanto, se sugiere realizar más estudios adelante.

## 8. CONCLUSIONES

- Existen características radiográficas orales que pueden asociarse a distintos diagnósticos genéticos de subtipos de Epidermólisis Bullosa.
- La severidad de caries observable en radiografías panorámicas está asociada al diagnóstico genético del tipo y subtipo de Epidermólisis Bullosa, donde son los pacientes con Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva quienes tienen una mayor severidad de caries.
- La prevalencia de anomalías de estructuras del esmalte, específicamente amelogénesis imperfecta, está asociada al diagnóstico genético de Epidermólisis Bullosa de la Unión, con un 100% de prevalencia de amelogénesis imperfecta en estos pacientes.
- Las anomalías dentarias de número, posición y erupción observadas radiográficamente no tienen relación de asociación con el diagnóstico genético del tipo o subtipo de Epidermólisis Bullosa.
- Cabe destacar que, si bien la diferencia no es significativa, los pacientes con Epidermólisis Bullosa Distrófica tienen mayor prevalencia de anomalías dentarias de posición, lo que se podría explicar por las contracturas secundarias que presentan (microstomía, anquiloglosia, obliteración de vestíbulos, entre otros).
- En este estudio el único paciente con diagnóstico de Epidermólisis Bullosa Kindler tiene reabsorción ósea marginal a temprana edad, lo cual se condice con la evidencia, pero debido a las características de la muestra no se puede concluir que exista una asociación de prevalencia de reabsorción ósea marginal y tipo o subtipo de Epidermólisis Bullosa.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adorno-Farias, D., Ortega-Pinto, A., Gajardo, P., Salazar, A., Morales-Bozo, I., Werlinger, F., Rojas-Flores, S., Molina-Berrios, A., Echeverría-López, S., Jara-Sandoval, J., Jara, L., & Urzúa, B. (2019). Diversity of clinical, radiographic and genealogical findings in 41 families with amelogenesis imperfecta. *Journal of Applied Oral Science*, 27, 1–11. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0359>
- Aldred, M. J., Savarirayan, R., & Crawford, P. J. M. (2003). Amelogenesis imperfecta: A classification and catalogue for the 21st century. *Oral Diseases*, 9(1), 19–23. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.00843.x>
- American Dental Association. (2012). Dental radiographic examinations - recommendations for patient selection and limiting radiation exposure. *Journal of the American Medical Association*, 257(14), 1929–1936. <http://www.fda.gov/downloads/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalX-Rays/UCM329746.pdf>
- Arin, M. J. (2009). The molecular basis of human keratin disorders. *Human Genetics*, 125(4), 355–373. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0646-5>
- Atieh, M. A. (2010). Diagnostic Accuracy of Panoramic Radiography in Determining Relationship Between Inferior Alveolar Nerve and Mandibular Third Molar. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(1), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.074>
- Aumailley, M., El Khal, A., Knöss, N., & Tunggal, L. (2003). Laminin 5 processing and its integration into the ECM. *Matrix Biology*, 22(1), 49–54. [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(03\)00013-1](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(03)00013-1)
- Ayers, K., Drummond, B., Harding, W., Salis, S., & Liston, P. (n.d.). *Amelogenesis imperfecta--multidisciplinary management from eruption to adulthood. Review and case report - PubMed*. Retrieved March 9, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15656432/>
- Block, M. S., & Gross, B. D. (1982). Epidermolysis bullosa dystrophica recessive: Oral surgery and anesthetic considerations. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(11), 753–758. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(82\)90154-9](https://doi.org/10.1016/0278-2391(82)90154-9)
- Botero, J., & Bedoya, E. (2010). Determinantes del diagnóstico periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 3(2), 94–99. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072010000200007>
- Brooks, J. K., Bare, L. C., Davidson, J., Taylor, L. S., & Wright, J. T. (2008). Junctional epidermolysis bullosa associated with hypoplastic enamel and pervasive failure of tooth eruption: Oral rehabilitation with use of an overdenture. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 105(4), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.12.038>
- Buendía, A. (2018). Manual de dermatología. *Journal of the American Medical Association*, 135(4), 258. <https://doi.org/10.1001/jama.1947.02890040060037>
- Carroll, D. L., Stephan, M. J., & Hays, G. L. (1983). Epidermolysis bullosa--review and report of case. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 107(5), 749–751. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1983.0322>
- Castañón, M. J., Walko, G., Winter, L., & Wiche, G. (2013). Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve. *Histochemistry and Cell Biology*, 140(1), 33–53. <https://doi.org/10.1007/s00418-013-1102-0>

- Chmel, N., Danescu, S., Gruler, A., Kiritsi, D., Bruckner-Tuderman, L., Kreuter, A., Kohlhase, J., & Has, C. (2015). A Deep-Intronic FERMT1 Mutation Causes Kindler Syndrome: An Explanation for Genetically Unsolved Cases. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(11), 2876–2879. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.227>
- Clavería Clark, R. A., Rodríguez Guerrero, K., & Peña Sisto, M. (2015). Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermólisis bullosa y su repercusión en la cavidad bucal. *Medisan*, 19(8), 995–1005.
- Condorelli, A. G., Dellambra, E., Logli, E., Zambruno, G., & Castiglia, D. (2019). Epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma: From pathogenesis to therapeutic perspectives. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20225707>
- Coulombe, P. A., Kerns, M. L., & Fuchs, E. (2009). Epidermolysis bullosa simplex: A paradigm for disorders of tissue fragility. *Journal of Clinical Investigation*, 119(7), 1784–1793. <https://doi.org/10.1172/JCI38177>
- Crawford, E. G., Burkes, E. J., & Briggaman, R. A. (1976). Hereditary epidermolysis bullosa: Oral manifestations and dental therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 42(4), 490–500. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(76\)90296-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(76)90296-6)
- Cuadrado-Corrales, N., Sánchez-Jimeno, C., García, M., Ayuso, C., De Lucas, R., Vicario, J. L., Conti, C. J., Zambruno, G., Escamez, M. J., & Del Rio, M. (2011). A recurrent nonsense mutation occurring as a de novo event in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology*, 223(3), 219–221. <https://doi.org/10.1159/000330331>
- De Benedittis, M., Petruzzi, M., Favia, G., & Serpico, R. (2004). Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(2), 128–132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01485.x>
- De Pereda, J. M., Lillo, M. P., & Sonnenberg, A. (2009). Structural basis of the interaction between integrin  $\alpha 6\beta 4$  and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO Journal*, 28(8), 1180–1190. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.48>
- El-Sayed, W., Shore, R. C., Parry, D. A., Inglehearn, C. F., & Mighell, A. J. (2011). Hypomaturation amelogenesis imperfecta due to WDR72 mutations: A novel mutation and ultrastructural analyses of deciduous teeth. *Cells Tissues Organs*, 194(1), 60–66. <https://doi.org/10.1159/000322036>
- Espelid, I., Tveit, A., Erickson, R., Keck, S., & Glasspoole, E. (1991). Radiopacity of restorations and detection of secondary caries. *Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 7(2), 114–117. [https://doi.org/10.1016/0109-5641\(91\)90056-5](https://doi.org/10.1016/0109-5641(91)90056-5)
- Fanny Cortés, D. M. (2015). Las Enfermedades Raras Rare Diseases. *Revista Clínica Las Condes*, 26(4), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.020>
- Fine, J.-D., & National Epidermolysis Bullosa Registry (U.S.). (1999). *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Johns Hopkins University Press.
- Fine, J. D. (1999). *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry* (J.-D. Fine (Ed.)) [Book]. Johns Hopkins University Press.
- Fine, J. D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I.,

- Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., ... Zambruno, G. (2014). Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *70*(6), 1103–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
- Fine, J. D., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Bruckner-Tuderman, L., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., Vahlquist, A., Woodley, D., & Zambruno, G. (2008). The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *58*(6), 931–950. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.004>
- Fine, J. D., Eady, R. A. J., Bauer, E. A., Briggaman, R. A., Bruckner-Tuderman, L., Christiano, A., Heagerty, A., Hintner, H., Jonkman, M. F., McGrath, J., McGuire, J., Moshell, A., Shimizu, H., Tadini, G., & Uitto, J. (2000). Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *42*(6), 1051–1066. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.106369>
- Fine, J. D., Hintner, H., Barrios Núñez, J., Prieto, D., Revisión, A., Carmen Valledor Martínez, D., Manuel, J., & Aznar, I. (2009). Vivir con Epidermólisis Bullosa (EB) etiología, diagnóstico, asistencia interdisciplinaria y tratamiento. *DEBRA Working for a Life Free of Pain*.
- Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M., Stein, A., Cash, S., Deleoz, J., Devries, D. T., & Suchindran, C. (2004). Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: Experience of the national epidermolysis bullosa registry. *American Journal of Ophthalmology*, *138*(2), 254–262. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.034>
- Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M., & Suchindran, C. (2007). Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: Cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *Laryngoscope*, *117*(9), 1652–1660. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318093ed8e>
- Fine, J., & Mellerio, J. (2009). Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(3), 367–384. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2009.03.052>
- Finestres, F. (2002). Radiografía Panorámica Correcta. *Kodak*, 1–22. <http://www.radiologiavaldivia.cl/uploads/2/4/0/1/2401559/panoramic20radiogra physpa.pdf>
- Finke, C., Haas, N., & Czarnetzki, B. M. (1996). Wertigkeit der zahnärztlichen behandlung bei der interdisziplinären betreuung eines Kindes mitepidermolysis bullosa dystrophica hereditaria (Hallopeau-Siemens). *Hautarzt*, *47*(4), 307–310. <https://doi.org/10.1007/s001050050421>
- Francesc Palau. (2012). *Personalized medicine in rare diseases C ommentary*. *9*, 137–141.
- Gadhia, K., McDonald, S., Arkutu, N., & Malik, K. (2012). Amelogenesis imperfecta: An introduction. In *British Dental Journal* (Vol. 212, Issue 8, pp. 377–379). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2012.314>
- Gans, L. A. (1988). Eye Lesions of Epidermolysis Bullosa: Clinical Features, Management, and Prognosis. *Archives of Dermatology*, *124*(5), 762–764.

- <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670050106033>
- Gonzales-Pinedo, C. O., & Perona-Miguel del Priego, G. (2014). Amelogenésis imperfecta: Criterios de clasificación y aspectos genéticos. *Revista Estomatológica Herediana*, 19(1), 55. <https://doi.org/10.20453/reh.v19i1.1818>
- Greider, J. L., & Flatt, A. E. (1988). Surgical Restoration of the Hand in Epidermolysis Bullosa. *Archives of Dermatology*, 124(5), 765–767. <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670050109034>
- Hara, A. T., Serra, M. C., Haiter-Neto, F., & Rodrigues, A. L. (2001). Radiopacity of esthetic restorative materials compared with human tooth structure. *Web of Science*, 383–386. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/33340>
- Harel-Raviv, M., Bernier, S., Raviv, E., & Gornitsky, M. (1995). Oral epidermolysis bullosa in adults. *Special Care in Dentistry : Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 15(4), 144–148. <https://doi.org/10.1111/J.1754-4505.1995.TB00502.X>
- Hart, P. S., Michalec, M. D., Seow, W. K., Hart, T. C., & Wright, J. T. (2003). Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature. *Archives of Oral Biology*, 48(8), 589–596. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(03\)00114-6](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(03)00114-6)
- Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J. -D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Moss, C., Murrell, D. F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., ... Mellerio, J. E. (2020). Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology*, bjd.18921. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
- Has, C., Liu, L., Bolling, M. C., Charlesworth, A. V., El Hachem, M., Escámez, M. J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P. C., Wertheim-Tysarowska, K., & Zambruno, G. (2020). Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, 182(3), 574–592. <https://doi.org/10.1111/bjd.18128>
- Has, Cristina, & Bruckner-Tuderman, L. (2014). The genetics of skin fragility. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15, 245–268. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025540>
- Has, Cristina, Castiglia, D., del Rio, M., Garcia Diez, M., Piccinni, E., Kiritsi, D., Kohlhase, J., Itin, P., Martin, L., Fischer, J., Zambruno, G., & Bruckner-Tuderman, L. (2011). Kindler syndrome: Extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Human Mutation*, 32(11), 1204–1212. <https://doi.org/10.1002/humu.21576>
- Haynes, L. (2006). *with epidermolysis bullosa*. 15(20), 1–4.
- Herz, C., Aumailley, M., Schulte, C., Schlötzer-Schrehardt, U., Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2006). Kindlin-1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 281(47), 36082–36090. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606259200>
- Hoffmann, J., Casetti, F., Reimer, A., Leppert, J., Grüninger, G., & Has, C. (2019). A silent COL17A1 variant alters splicing and causes junctional epidermolysis bullosa. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(4), 460–461. <https://doi.org/10.2340/00015555-3133>

- Hurtado, P., Osorio, J., Orozco, L., & Moreno, F. (2015). *Amelogénesis imperfecta: Revisión de la literatura*. 23(1), 32–41.
- Iglesias, P., Manzanares, M., & Valdivia, I. (2007). Anomalías dentarias: prevalencia en relación con patologías sistémicas en una población de Mérida, Venezuela. *Revista Odontologica de Los Andes*, 37–50.
- Intong, L. R. A., & Murrell, D. F. (2012). Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clinics in Dermatology*, 30(1), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.012>
- Jobard, F., Bouadjar, B., Caux, F., Hadj-Rabia, S., Has, C., Matsuda, F., Weissenbach, J., Lathrop, M., Prud'homme, J. F., & Fischer, J. (2003). Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Human Molecular Genetics*, 12(8), 925–935. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg097>
- Kaslick, R., & Brustein, H. (1961). Epidermolysis bullosa. Review of the literature and report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 14(11), 1315–1330. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(61\)90263-8](https://doi.org/10.1016/0030-4220(61)90263-8)
- Kindler, T. (1954). Congenital Poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy. *British Journal of Dermatology*, 66(3), 104–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1954.tb12598.x>
- Kiritzi, D., Has, C., & Bruckner-Tuderman, L. (2013). Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adhesion and Migration*, 7(1), 135–141. <https://doi.org/10.4161/cam.22418>
- Kiritzi, D., Kern, J. S., Schumann, H., Kohlhase, J., Has, C., & Bruckner-Tuderman, L. (2011). Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. *Journal of Medical Genetics*, 48(7), 450–457. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.086751>
- Kostara, A. (2000). *Dental Maturity in Children with DEB.pdf*.
- Krämer, S., Lucas, J., Gamboa, F., Peñarrocha Diago, M., Peñarrocha Oltra, D., Guzmán-Letelier, M., Paul, S., Molina, G., Sepúlveda, L., Araya, I., Soto, R., Arriagada, C., Lucky, A. W., Mellerio, J. E., Cornwall, R., Alsayer, F., Schilke, R., Antal, M. A., Castrillón, F., ... Clark, V. (2020). Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. In *Special Care in Dentistry* (Vol. 40, Issue S1). <https://doi.org/10.1111/scd.12511>
- Krämer, S. M. (2006). *Análisis de las características bucodentarias de pacientes con diferentes subtipos de epidermolisis bullosa*. 1–237.
- Krämer, S. M., Serrano, M. C., Zillmann, G., Gálvez, P., Araya, I., Yanine, N., Carrasco-Labra, A., Oliva, P., Brignardello-Petersen, R., & Villanueva, J. (2012). Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa - Best Clinical Practice Guidelines. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(SUPPL. 1), 1–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2012.01247.x>
- Leal, S. C., Lia, E. N., Amorim, R., dos Santos, M. V., de Araújo, M. C., de Medeiros, R. A., & da Fonseca, C. A. (2016). Higher dental caries prevalence and its association with dietary habits and physical limitation in epidermolysis bullosa patients: A case control study. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(3), 211–216. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1829>
- Lee, H., Al Mardini, M., Ercoli, C., & Smith, M. N. (2007). Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis: A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 97(2), 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2006.12.010>

- Lindemeyer, R., Wadenya, R., & Maxwell, L. (2009). Dental and anaesthetic management of children with dystrophic epidermolysis bullosa. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 19(2), 127–134. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00940.x>
- Liversidge, H. M., Kosmidou, A., Hector, M. P., & Roberts, G. J. (2005). Epidermolysis bullosa and dental developmental age. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 15(5), 335–341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2005.00649.x>
- Margadant, C., Kreft, M., De Groot, D. J., Norman, J. C., & Sonnenberg, A. (2012). Distinct roles of talin and kindlin in regulating integrin  $\alpha 5\beta 1$  function and trafficking. *Current Biology*, 22(17), 1554–1563. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.060>
- Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L., & Kiszewski, A. E. (2020). Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects: Inherited epidermolysis bullosa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(5), 551–569. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
- Marín, G. F., García, C. P., & Núñez, R. M. C. (2012). La erupción dental normal y patológica. *Formación Activa En Pediatría de Atención Primaria*, 5(4), 188–195. <https://fapap.es/articulo/218/la-erupcion-dental-normal-y-patologica>
- Martín-González, J., Sánchez-Domínguez, B., Tarilonte-Delgado, M. L., Castellanos-Cosano, L., Llamas-Carreras, J. M., López-Frías, F. J., & Segura-Egea, J. J. (2012). Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario. *Avances En Odontostomatología*, 28(6), 287–301. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852012000600004>
- McGrath, J. A., O'Grady, A., Mayou, B. J., & Eady, R. A. J. (1992). Mitten deformity in severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: histological, immunofluorescence, and ultrastructural study. *Journal of Cutaneous Pathology*, 19(5), 385–389. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1992.tb00610.x>
- Ministerio de Salud. (2019). *Dispositivos de uso médico para curaciones en personas con Epidermólisis Bullosa Distrófica o Juntural*. 1–28.
- Moyers, R. (n.d.). *Manual de ortodoncia - Universidad de Chile*. 1992. Retrieved June 4, 2021, from [https://bibliotecadigital.uchile.cl/discovery/fulldisplay?docid=alma991004914069703936&context=L&vid=56UDC\\_INST:56UDC\\_INST&lang=es&search\\_scope=MyInst\\_and\\_CI&adaptor=LocalSearchEngine&tab=Everything&query=any,contains>manual de ortodoncia&mode=Basic](https://bibliotecadigital.uchile.cl/discovery/fulldisplay?docid=alma991004914069703936&context=L&vid=56UDC_INST:56UDC_INST&lang=es&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=LocalSearchEngine&tab=Everything&query=any,contains>manual de ortodoncia&mode=Basic)
- O'Brien, K. D. (2007). EB - Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Infants & Children with EB. *Journal of Investigative Medicine*, 55(6). <https://doi.org/10.2310/6650.2007.00021>
- Pacheco, W., Marques, R., & Araugio, D. S. (2008). Orthodontic treatment of a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case report. In *Special Care in Dentistry* (Vol. 28, Issue 4, pp. 136–139). Spec Care Dentist. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00028.x>
- Patel, H., Zich, J., Serrels, B., Rickman, C., Hardwick, K. G., Frame, M. C., & Brunton, V. G. (2013). Kindlin-1 regulates mitotic spindle formation by interacting with integrins and Plk-1. *Nature Communications*, 4(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms3056>
- Pekiner, F. N., Yücelten, D., Özbayrak, S., & Sezen, E. Ç. (2005). Oral-clinical

- findings and management of epidermolysis bullosa. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 30(1), 59–65. <https://doi.org/10.17796/jcpd.30.1.y503845545kn78x7>
- Penagos, H., Jaen, M., Sancho, M. T., Saborio, M. R., Fallas, V. G., Siegel, D. H., & Frieden, I. J. (2004). Kindler syndrome in native Americans from Panama: Report of 26 cases. *Archives of Dermatology*, 140(8), 939–944. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.8.939>
- Peñocho-Oltra, D., Peñocho-Diago, M., Balaguer-Martínez, J., Ata-Ali, J., & Peñocho-Diago, M. (2011). Full-arch fixed prosthesis supported by four implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 112(2). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.022>
- Pope, E., Lara-Corrales, I., Mellerio, J., Martinez, A., Schultz, G., Burrell, R., Goodman, L., Coutts, P., Wagner, J., Allen, U., & Sibbald, G. (2012). A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(5), 904–917. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.01.016>
- Portillo Nava, E., Ángeles, E. de la T., & Durán Gutiérrez, A. (2014). Manejo estomatológico de la maloclusión dental en los pacientes con epidermolisis bullosa distrófica mediante la guía interceptiva de la oclusión (GIO): Comparación de dos casos. *Revista Mexicana de Ortodoncia*, 2(2), 114–121. [https://doi.org/10.1016/s2395-9215\(16\)30024-1](https://doi.org/10.1016/s2395-9215(16)30024-1)
- Postlethwaite, K. M., & Roberts, G. J. (1989). A morphometric and quantitative microradiographic study of dental tissues in the hypopituitary dwarf mouse. *Archives of Oral Biology*, 34(7), 563–570. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(89\)90095-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(89)90095-2)
- Powell, J. (2006). Skin physiology. *Women's Health Medicine*, 3(3), 130–133. <https://doi.org/10.1383/wohm.2006.3.3.130>
- Prasad, M. K., Geoffroy, V., Vicaire, S., Jost, B., Dumas, M., Le Gras, S., Switala, M., Gasse, B., Laugel-Haushalter, V., Paschaki, M., Leheup, B., Droz, D., Dalstein, A., Loing, A., Grollemund, B., Muller-Bolla, M., Lopez-Cazaux, S., Minoux, M., Jung, S., ... Bloch-Zupan, A. (2015). A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *Journal of Medical Genetics*, 53(2), 98–110. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103302>
- Rare diseases act of 2002*. (2002).
- Rathna Prabhu, V., Rekka, P., Ramesh, & Swathi, S. (2011). Dental and anesthetic management of a child with epidermolysis bullosa. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(2), 155–160. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.84690>
- Repetto Lisboa, G. (2017). Raras pero no invisibles: ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 33(1), 9–11. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000100001>
- Rushton, V. E., Horner, K., & Worthington, H. V. (2002). Routine panoramic radiography of new adult patients in general dental practice: Relevance of diagnostic yield to treatment and identification of radiographic selection criteria. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 93(4), 488–495. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.121994>
- Sanco, D. (2005). *Useful information on rare diseases from an EU perspective*.

www.orpha.net

- Sehgal, V. N., Rege, V. L., Ghosh, S. K., & Kamat, S. M. (1977). Dystrophic epidermolysis bullosa: Interesting gastro-intestinal manifestations. *British Journal of Dermatology*, *96*(4), 389–392. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb07133.x>
- Shah, H., McDonald, F., Lucas, V., Ashley, P., & Roberts, G. (2002). A Cephalometric Analysis of Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Angle Orthodontist*, *72*(1), 55–60. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072<0055:ACAOPW>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072<0055:ACAOPW>2.0.CO;2)
- Sharma, S., & Bedi, S. (2013). Dystrophic epidermolysis bullosa associated with non-syndromic hypodontia. *Indian Dermatology Online Journal*, *4*(4), 296. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.120644>
- Shinkuma, S., McMillan, J. R., & Shimizu, H. (2011). Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clinics in Dermatology*, *29*(4), 412–419. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.010>
- Silva, L. C. P., Cruz, R. A., Abou-Id, L. R., Brini, L. N. B., & Moreira, L. S. (2004). Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa: Review of the literature and case reports. *Special Care in Dentistry*, *24*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2004.tb01675.x>
- Smith, C. E. L., Poulter, J. A., Brookes, S. J., Murillo, G., Silva, S., Brown, C. J., Patel, A., Hussain, H., Kirkham, J., Inglehearn, C. F., & Mighell, A. J. (2019). Phenotype and Variant Spectrum in the LAMB3 Form of Amelogenesis Imperfecta. In *Journal of Dental Research* (Vol. 98, Issue 6, pp. 698–704). <https://doi.org/10.1177/0022034519835205>
- Song, P., Gao, J., Inagaki, Y., Kokudo, N., & Tang, W. (2012). Intractable and rare diseases research in Asia. *BioScience Trends*, *6*(2), 48–51. <https://doi.org/10.5582/bst.2012.v6.2.48>
- Torres, C. P., Gomes-Silva, J. M., Mellara, T. S., Carvalho, L. P., & Borsatto, M. C. (2011). Dental care management in a child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Brazilian Dental Journal*, *22*(6), 511–516. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000600012>
- Tsiklakis, K., Mitsea, A., Tsihlaki, A., & Pandis, N. (2020). A systematic review of relative indications and contra-indications for prescribing panoramic radiographs in dental paediatric patients. *European Archives of Paediatric Dentistry*, *21*(4), 387–406. <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00478-w>
- Turcan, I., Pasmooij, A. M. G., Van Den Akker, P. C., Lemmink, H., Halmos, G. B., Sinke, R. J., & Jonkman, M. F. (2016). Heterozygosity for a novel missense mutation in the ITGB4 gene associated with autosomal dominant epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatology*, *152*(5), 558–562. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.5236>
- Urzúa, B., Martínez, C., Ortega-Pinto, A., Adorno, D., Morales-Bozo, I., Riadi, G., Jara, L., Plaza, A., Lefimil, C., Lozano, C., & Reyes, M. (2015). Novel missense mutation of the FAM83H gene causes retention of amelogenin and a mild clinical phenotype of hypocalcified enamel. *Archives of Oral Biology*, *60*(9), 1356–1367. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.06.016>
- Urzúa O, B., Ortega P, A., Rodríguez M, L., & Morales B, I. (2005). Análisis genético, clínico y molecular de una familia afectada con una malformación del esmalte dental. *Revista Médica de Chile*, *133*(11), 1331–1340. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005001100009>

- Valdivia-gandur, I. M., & Carvalho-lobato, P. (2007). *Anomalías dentarias: prevalencia en relación con patologías sistémicas en una población infantil*. July.
- Varki, R., Sadowski, S., Pfindner, E., & Uitto, J. (2006). Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *Journal of Medical Genetics*, *43*(8), 641–652. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.039685>
- Varki, Roslyn, Sadowski, S., Uitto, J., & Pfindner, E. (2007). Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *Journal of Medical Genetics*, *44*(3), 181–192. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045302>
- White, S. C., Heslop, E. W., Hollender, L. G., Mosier, K. s. M., Ruprecht, A., Shrout, M. K., & O Carrol, M. K. (2001). Parameters of radiologic care: An official report of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *91*(5), 498–511. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.114380>
- Wiebe, C. B., & Larjava, H. S. (1999). Abnormal deposition of type VII collagen in Kindler syndrome. *Archives of Dermatological Research*, *291*(1), 6–13. <https://doi.org/10.1007/s004030050377>
- Wiebe, Colin B., Penagos, H., Luong, N., Slots, J., Epstein, E., Siegel, D., Häkkinen, L., Putnins, E. E., & Larjava, H. S. (2003). Clinical and Microbiologic Study of Periodontitis Associated With Kindler Syndrome. *Journal of Periodontology*, *74*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.25>
- Winter, L., & Wiche, G. (2013). The many faces of plectin and plectinopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, *125*(1), 77–93. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1026-0>
- Witkop, C. J. (1988). Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *17*(9–10), 547–553. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1988.tb01332.x>
- Wright, J. T., Fine, J. D., & Johnson, L. (1994). Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatric Dentistry*, *16*(6), 427–432.
- Wright, J. T., Fine, J. D., & Johnson, L. B. (1991). Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *71*(4), 440–446. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90426-D](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90426-D)
- Wright, J. T., Johnson, L. B., & Fine, J. D. (1993). Developmental defects of enamel in humans with hereditary epidermolysis bullosa. *Archives of Oral Biology*, *38*(11), 945–955. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(93\)90107-W](https://doi.org/10.1016/0003-9969(93)90107-W)
- Wright, J. Tim. (1990). Comprehensive dental care and general anesthetic management of hereditary epidermolysis bullosa. A review of fourteen cases. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (Vol. 70, Issue 5, pp. 573–578). Mosby. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90401-D](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90401-D)
- Wright, J. Timothy. (2010). Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatologic Clinics*, *28*(1), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.022>
- Wright, J. Timothy. (2006). The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *140*(23), 2547–2555. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31358>
- Wright, J. Timothy, Cashion, S., & Hoover, R. (1999). The esthetic stainless steel crown bridge: Report of two cases. *Pediatric Dentistry*, *21*(2), 137–141.

- Yadav, R. S., Jayswal, A., Shrestha, S., Gupta, S. K., & Paudel, U. (2018). Dystrophic epidermolysis bullosa. *Journal of the Nepal Medical Association*, 56(213), 879–882. <https://doi.org/10.31729/jnma.3791>
- Yıldırım, T. T., Kaya, F. A., Taşkesen, M., Dündar, S., Bozoğlan, A., Tekin, G. G., & Akdeniz, S. (2017). Aggressive periodontitis associated with kindler syndrome in a large kindler syndrome pedigree. *Turkish Journal of Pediatrics*, 59(1), 56–61. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.01.009>
- Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Barzegar, M., Li, Q., Sotoudeh, S., Yazdanfar, A., Ehsani, A. H., Kajbafzadeh, A. M., Mozafari, N., Ebrahimi Daryani, N., Agha-Hosseini, F., Zeinali, S., & Uitto, J. (2015). The kindler syndrome: A spectrum of FERMT1 mutations in iranian families. In *Journal of Investigative Dermatology* (Vol. 135, Issue 5, pp. 1447–1450). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.9>
- Yuen, W. Y., Lemmink, H. H., Van Dijk-Bos, K. K., Sinke, R. J., & Jonkman, M. F. (2011). Herlitz junctional epidermolysis bullosa: Diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. *British Journal of Dermatology*, 165(6), 1314–1322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10553.x>

## 10. ANEXOS Y APÉNDICES

**Anexo 1:** Formato planilla excel utilizado para registrar los datos obtenidos en la evaluación de cada radiografía, de forma codificada.

CODIGO PACIENTE	EDAD RX	EDAD categorizada	AÑO RX	SEXO código	TIPO EB código	Crítica RX	Caries Si/No	ceo	COP	ceo + COP

CODIGO PACIENTE	AI Si/No	Tipo AI	A. Erupción Si/No	NUMERO A. Erup	Tipo A. Erup 1	Tipo A. Erup 2	Tipo A. Erup 3	Tipo A. Erup 4	Tipo A. Erup 5

CODIGO PACIENTE	A. Posición Si/No	NÚMERO A. Posic	Tipo A. Posición 1	Tipo A. Posición 2	Tipo A. Posición 3	A. Número Si/No	NUMERO A. Num	Tipo A. Número 1	Tipo A. Número 2

CODIGO PACIENTE	Número anomalías	ROM Si/No	Grado ROM sup	Grado ROM inf

\* Rx: radiografía, EB: Epidermolísis Bullosa, ceo: dientes cariados + extraídos + obturados, COP: dientes cariados + obturados + perdidos por caries, AI: amelogénesis imperfecta, A. Erupción: Anomalía de erupción, A. posición: Anomalía de posición, A. número: Anomalía de número, ROM: Reabsorción ósea marginal.