



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR
ÁREA DE ODONTOPEDIATRÍA**

**“MANIFESTACIONES ORALES EN EPIDERMÓLISIS BULLOSA HEREDITARIA
SEGÚN SUBTIPO- REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.”**

Fernanda Paz Castrillón Silva

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Ignacio Andrés Araya Cabello

ASESORES

Prof. Dr. Marco Antonio Cornejo Ovalle

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19/007 “Determinación de la asociación
Fenotipo- Genotipo en personas con Epidermólisis Bullosa”**

Santiago - Chile

2021



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

**“MANIFESTACIONES ORALES EN EPIDERMÓLISIS BULLOSA HEREDITARIA
SEGÚN SUBTIPO- REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.”**

Fernanda Paz Castrillón Silva

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Ignacio Andrés Araya Cabello

ASESORES

Prof. Dr. Marco Antonio Cornejo Ovalle

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19/007 “Determinación de la asociación
Fenotipo- Genotipo en personas con Epidermólisis Bullosa”
Santiago - Chile
2021**

Agradecimientos:

Quiero agradecer a:

- *Revisoras de este trabajo de investigación:* Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger, Prof. Dra. Francisca Paola Gamboa Arellan, Dra. Camila Fernanda Paredes Venegas, Francisca Pascal Silva Campos, a quienes agradeceré de manera individual en los siguientes párrafos.
- *Prof. Dra. Susanne Marie Krämer Strenger:* por todo lo que me ha entregado durante estos 4 años. Gracias por todos los conocimientos, valores, enseñanzas y motivación que me entrega con cada proyecto que empezamos juntas. Gracias a usted conocí una parte de la odontología que me motivó en el momento en que pensé que eso no era lo mío, una parte de la odontología que me hizo encontrarle el sentido más profundo a esta carrera, que me hizo mirar las cosas de otra manera y encantarme de una manera única. Siento una profunda admiración por usted como profesional y como persona y quiero agradecerle por haberme acogido en cada uno de sus proyectos y por haberme ayudado y apoyado sobre todo en este último. Estoy inmensamente feliz de terminar esta etapa junto a usted y no me queda nada más que agradecerle y decirle que espero podamos seguir trabajando juntas en un futuro.
- *Prof. Dra. Francisca Paola Gamboa Arellan:* por haber sido gran parte de este proyecto con su alegría característica. Gracias por todo lo que me enseñó durante mi último año universitario, por haberme permitido atender a mi tío en su módulo, por haberme acompañado y apoyado en su atención y por sus lindas palabras de ánimo y consuelo que me dio cuando las necesite.
- *Camila Paredes:* por haber empezado este proyecto de tesis juntas y por toda la ayuda que me diste de principio a fin. Fuiste gran parte de este proyecto de investigación, además de ser una increíble amiga. Agradezco muchísimo haber empezado este camino contigo porque nos hizo pasar más tiempo juntas y fortalecer mucho más nuestra amistad. Siempre estuviste con la mejor disposición para sacar el proyecto adelante, con una sonrisa, una palabra y la motivación necesaria para hacer las cosas de la mejor manera.

Te agradezco por todos los buenos momentos vividos dentro y fuera de la universidad, por todas las conversaciones, los bailes, las risas y tu incondicional motivación.

- *Francisca Pascal Silva Campos*: por haber sido parte de este proyecto, tanto en el papel de revisora como en el de compañera y amiga. Gracias también por todos los años de amistad y momentos vividos. Nunca olvidaré que fuiste la primera a la que nos acercamos los primeros días de universidad y desde ese día has sido una gran compañía y apoyo.
- *Mis padres y familia*: por apoyarme en todas las decisiones que he tomado y por haber estado en mis mejores y peores etapas universitarias. Son el pilar fundamental de mi vida, el cariño que me entregan día a día de distintas maneras me hace seguir adelante cuando las cosas se ponen difíciles. Les agradezco por todos los valores que me enseñaron, por todos sus consejos, por todo el apoyo y ayuda que me dieron durante mi escritura de tesis y por hacer que mi vida este llena de felicidad.
- *Catalina Montero, Fernanda Ramírez, Francisca Silva, Javiere Yañez, Mariana Murúa y Sara Frenkel*: por su amistad incondicional que ha perdurado todos estos años. Gracias por escuchar, acompañar, aconsejar y ayudar en todos los momentos que fueron necesarios. La mayoría de los recuerdos universitarios los tengo con ustedes y claramente en ellos las risas no faltaron. A pesar de que nos conocimos en la universidad esta amistad paso a ser mucho más que eso y les agradezco infinito por todos los momentos vividos tanto dentro de la universidad como fuera.
- *Javier Naveillan*: por todas las veces que me abriste los brazos y me entregaste las palabras de aliento necesarias en los momentos más duros. Gracias por todas las risas y buenos momentos, tu motivación constante, tu apoyo incondicional, tu amor sincero, por tus enseñanzas de vida y por hacerme ver las cosas de otra manera. Siento que contigo aprendí a disfrutar de las cosas más simples sin complicaciones y le agradezco a la vida que nos haya juntado en esta universidad.
- *Amigos y amigas que me dio la universidad*: por todos los momentos vividos que fueron increíbles, por todas las palabras de aliento que nos dábamos en

los pasillos cuando lo necesitamos, por todas las horas clínicas pasadas, tanto buenas como malas, las conversaciones después de las clases o clínica, por toda la ayuda que me brindaron cuando fue necesaria y por hacer que los días malos se conviertan en buenos, en especial los viernes en la tarde. Me llevo infinitos buenos recuerdos junto a ustedes, les deseo lo mejor para el futuro y espero que mantengamos el lindo grupo que tenemos.

- *Familia Ceballos*: por ser mi segunda familia y apoyarme en todo momento. Estuvieron conmigo y fueron testigos de toda esta etapa, siempre dándome toda la motivación y cariño del mundo. Gracias por escucharme, acompañarme en todo momento, ayudarme en lo que necesitara y sobre todo por los momentos que vivimos juntos que han sido esenciales para mantener la motivación durante la cuarentena.
- *Carolina Encina*: por haberme ayudado desde el comienzo con mi tesis. Siempre estuviste dispuesta a enseñarme y ayudarme en lo que necesitara. Me guiaste durante todo el proceso, estabas ahí siempre que lo necesitaba, fuiste mi modelo a seguir y siempre me diste palabras de aliento para seguir con la escritura. Muchas gracias por haber formado parte de este último proceso universitario y por haber entregado tanto sin habernos conocido antes, eres increíble y te agradeceré siempre.
- *Dr. Ignacio Araya*: por toda la ayuda que me brindó durante el proceso de escritura de tesis y anteproyecto. Por siempre estar dispuesto a reunirse conmigo, a pesar de la distancia y la contingencia y por estar dispuesto a enseñarme cosas nuevas en las que no me manejaba. Aprendí mucho con usted y agradezco todo el tiempo y dedicación que le dio a todo este proyecto.
- *Dr. Marco Cornejo*: por haberme guiado en el comienzo de este proceso, por haberme ayudado en la escritura de mi anteproyecto, por enseñarme sobre metodología y por todo el tiempo que dedicó para reunirnos a pesar de estar tan lejos.
- *Amigas de colegio*: por todos los años de amistad que siempre me han dado mucho amor, apoyo y alegría. Sus palabras de aliento y motivación son siempre las mejores y agradezco a la vida que sigan conmigo hasta el día de

hoy.

- *Dra. Gabriela Jeldes*: por haberme acogido como interna en tu hermoso lugar de trabajo, por haber tenido la paciencia y haberle puesto la dedicación y amor que le pusiste para enseñarme tantas cosas. Agradezco muchísimo haber podido compartir estos 3 meses contigo que fueron increíbles tanto en lo personal como en lo profesional. Nunca dejare de agradecerte porque hiciste que mi internado fuera la mejor experiencia profesional que he tenido y porque me enseñaste cosas que sé que me servirán para el resto de la vida.
- *Dra. Daniela Yañez*: por acogerme en tu lugar de trabajo, por permitirme atender contigo y por darme la confianza para atender a tus pacientes. Gracias por haberte dado el tiempo para enseñarme tantas cosas, no solo de conocimiento, sino también de tu experiencia. Estoy infinitamente agradecida y feliz de haberte conocido tanto en lo profesional como en lo personal.
- *Equipo de Cuidados Especiales*: por haberme acogido en el equipo de manera tan cariñosa y profesional. Por haberme mostrado una parte de la odontología que me enamoró y por haberme enseñado una forma distinta de atender a los pacientes. Siento una gran admiración por todo el equipo, por el trabajo que hacen con los pacientes y por la manera en que se relacionan con ellos. Son mi modelo a seguir y agradeceré toda la vida lo que aprendí con ustedes.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. MARCO TEÓRICO:.....	5
3.1 Epidermólisis Bullosa Hereditaria.....	5
3.2 Diagnóstico clínico y clasificación de la enfermedad.....	8
3.3 Ultraestructura de la piel y mucosa oral.....	9
3.4 Manifestaciones clínicas generales.....	13
3.5 Principales tipos de EB:.....	14
3.6 Tratamiento.....	17
3.7 Calidad de vida.....	17
3.8 Manifestaciones orales.....	17
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS:.....	23
5. METODOLOGÍA:.....	23
6. RESULTADOS:.....	36
6.1 Resultado del proceso de selección de artículos:.....	36
6.2 Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales.....	39
6.3 Manifestaciones orales en EB según subtipo de la enfermedad.....	44
6.3.1 Manifestaciones orales en EB Simplex (EBS):.....	44
6.3.1.a EBS localizada (EBS- loc):.....	45
6.3.1.b EBS intermedia (EBS- intermed):.....	46
6.3.1.c EBS severa (EBS- sev):.....	46
6.3.1.d EBS intermedia con distrofia muscular:.....	47
6.3.1.e EBS intermedia con cardiomiopatía:.....	47
6.3.2 Manifestaciones orales en EB de la unión (JEB).....	47
6.3.2.a JEB severa:.....	51
6.3.2.b JEB intermedia:.....	52
6.3.2.c Síndrome LOC:.....	53
6.3.2.d JEB con atresia pilórica (JEB- PA):.....	53
6.3.2.e JEB de inicio tardío:.....	53
6.3.3 Manifestaciones orales en EB Distrófica (DEB):.....	53
6.3.3.a DEB Dominante (DDEB):.....	54

6.3.3.b <i>Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva (RDEB)</i>	55
6.3.3.b.i <i>RDEB Generalizada</i> :	55
6.3.3.b.ii <i>RDEB Inversa</i> :.....	66
6.3.3.b.iii <i>RDEB de inicio tardío</i> :	67
6.3.4 Manifestaciones orales en <i>Epidermólisis Bullosa Kindler (KEB)</i>	67
7. DISCUSIÓN:.....	76
8. CONCLUSIONES:	78
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	79
10. ANEXOS Y APÉNDICES:	110

1. RESUMEN

Antecedentes: La Epidermólisis Bullosa Hereditaria (EB) es el grupo principal dentro de los trastornos genéticos con fragilidad de la piel causados por anomalías estructurales. Se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas y erosiones en la piel y mucosas frente a un mínimo trauma mecánico o fricción y por presentar características orales únicas. A pesar de ser un trastorno poco común, hasta la fecha se han descrito diversas manifestaciones orales encontradas en personas con EB que, además parecen variar según el subtipo, pero aún no se ha publicado en la literatura una revisión sistemática sobre el tema.

Objetivo: Describir el espectro de manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con distintos subtipos de Epidermólisis Bullosa Hereditaria.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura cualitativa siguiendo el protocolo PRISMA. La búsqueda de la literatura incluyó todo tipo de estudio clínico en seres humanos en los que se describían las características clínicas orales de pacientes diagnosticados con EB publicados desde 1947 a marzo del 2020 en cualquier idioma. Las fuentes consultadas incluyeron las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Biblioteca Cochrane, DARE y el registro de ensayos controlados Cochrane (CENTRAL)

Resultados: De 1.162 artículos identificados en la primera búsqueda, 188 fueron incluidos en la revisión sistemática. La frecuencia y severidad de las manifestaciones orales presentes en personas con EB varió según el subtipo de la enfermedad. En EB Simplex (EBS) la frecuencia de úlceras orales varió del 20% al 58,6%. En EB de la unión (JEB) el tejido de granulación peri oral se desarrolló en formas severas durante el primer año de vida y el antecedente de ampollas mayores en la mucosa oral o áreas intraorales de tejido de granulación fue alto, de 83,3% a 91,6%. Además, las cicatrices intraorales fueron poco comunes y se reportó hipoplasia generalizada del esmalte. En EB distrófica (DEB) los hallazgos orales variaron entre sus subtipos. Las lesiones orales estuvieron presentes en el 20% al 90% de los

pacientes, siendo los pacientes con Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva Severa (RDEB-sev) los más afectados. Se observaron consecuencias de cicatrización significativas como microstomía progresiva, ausencia de papilas linguales y arrugas palatinas, anquiloglosia y obliteración del vestíbulo oral. Se reportaron casos de carcinoma de células escamosas en la cavidad oral, siendo la lengua el sitio más afectado. Las puntuaciones de caries fueron significativamente más altas y el apiñamiento dental severo se presentó como una consecuencia de la reducción de la longitud del maxilar en un número importante de estos pacientes. La EB Kindler además de presentar mucosa frágil, microstomía y obliteración parcial del vestíbulo, se observó una mayor prevalencia de periodontitis de inicio temprano y rápida progresión.

Limitaciones: La mayoría de los reportes de la literatura no describían el método usado para obtener el diagnóstico del paciente (resultados de laboratorio) y no utilizaban formularios de evaluación estandarizados para el diagnóstico de las manifestaciones orales.

Conclusiones: Las manifestaciones orales de la Epidermólisis Bullosa Hereditaria tienen patrones únicos de afectación asociados con cada subtipo de este trastorno. Comprender cada subtipo individualmente ayudará a planificar enfoques de tratamiento personalizados a largo plazo.

2. INTRODUCCIÓN

La Epidermólisis Bullosa Hereditaria (EB) es un trastorno genético con fragilidad de la piel causado por mutaciones genéticas de las proteínas estructurales que permiten la adhesión entre las diferentes capas de la piel y de las mucosas del cuerpo. Estas proteínas presentan alteraciones en su estructura o francamente se encuentran ausentes, reduciendo así la resistencia frente al estrés mecánico y provocando clínicamente la formación de ampollas y erosiones frente a un mínimo trauma o fricción. Es así como las personas con EB presentan características orales únicas, por lo que se requiere un enfoque especial de parte del equipo de salud odontológico.

La Asociación Internacional de Investigación sobre Epidermólisis Bullosa Distrófica (DEBRA Internacional) es la red mundial de grupos nacionales que trabajan en nombre de los afectados por la EB, fomentando el acceso a atención médica oportuna y de calidad, otorgando apoyo a las familias, impulsando el desarrollo de tratamientos y curas para la EB y promoviendo la difusión y educación respecto a la enfermedad.

Como parte del primer punto, DEBRA Internacional promueve el desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC) realizadas por profesionales de la salud con experiencia significativa en EB alrededor del mundo. En el año 2012 fue publicada la primera Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados en Salud Oral para pacientes con EB donde se detallan algunas manifestaciones orales presentes en estos pacientes y se puede observar una variación según el subtipo de esta enfermedad. A pesar de esto, hasta ahora no se ha realizado una revisión sistemática de la literatura como tal sobre manifestaciones orales en EB según subtipo. Además, desde esa fecha se han publicado nuevas revisiones de la literatura, series y reportes de casos sobre el tema por lo que se ha vuelto necesario actualizar y ordenar esta nueva evidencia en una revisión sistemática de la literatura, así como también de incluir más expertos de diferentes centros alrededor del mundo en el proceso.

Esta revisión forma parte de la actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados en Salud Oral para pacientes con EB que fue dividida en una serie de 4

artículos diferentes: (1) Revisión sistemática sobre manifestaciones orales en EB, (2) Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados en Salud Oral para niños y adultos con EB, (3) Implantes dentales en RDEB y (4) Anestesia y Sedación para pacientes con EB en la atención dental. El presente trabajo de investigación es el primer artículo de esta serie.

3. MARCO TEÓRICO:

3.1 Epidermólisis Bullosa Hereditaria

Los trastornos genéticos con fragilidad de la piel se caracterizan por anomalías estructurales que reducen la resistencia de la piel frente al estrés mecánico. Dependiendo de la localización del defecto molecular y estructural en la piel, las manifestaciones clínicas pueden incluir ampollas, erosiones, ulceraciones, heridas o cicatrices (Has y cols., 2020)

La Epidermólisis Bullosa Hereditaria (EB) es un grupo importante dentro de estos trastornos y es producida por una alteración en las proteínas que intervienen en la unión de la dermis con la epidermis (Tabla 1). Se caracteriza por la formación de ampollas y erosiones frente a un mínimo trauma mecánico o fricción, como también de manera espontánea. Clínicamente se presentan tanto en piel, como en mucosas, dentro de las cuales está la cavidad oral, nasal, esófago, faringe, tracto genitourinario, ano y conjuntivas. Además, comprende un amplio espectro de fenotipos, variando desde rasgos discretos a un compromiso severo (Baselga, 2001; Bruckner-Tuderman y Has, 2012; Fine y cols., 2014; Has y cols., 2020; Yenamandra y cols., 2017).

Es un trastorno poco común, sin embargo, se presenta en todo el mundo, se da en todas las etnias y no tiene predilección por sexo; por lo que las variaciones encontradas dependen más de la calidad de los registros que de verdaderas diferencias regionales o étnicas (Stellingsma y cols., 2011; Clavería y cols., 2015). Su incidencia estimada en 2016 es de 19,6 por cada millón de nacidos vivos (alrededor de 1: 50.000) y su prevalencia es de 11 casos por millón de habitantes (Fine, 2016). En Chile el 2018 se reportó que viven 235 personas con EB, de los cuales el 60% tiene un tipo leve (EB Simplex), mientras que el otro porcentaje tiene tipos más severos y su prevalencia es de 10 casos por millón de habitantes (DEBRA Chile, s.f.; DEBRA Chile 2018; DEBRA Chile, 2019).

Existen 4 tipos principales de EB: **(1) EB Simplex (EBS)**, **(2) EB de la unión (JEB)**, **(3) EB Distrófica (DEB)** y **(4) EB Kindler (KEB)**. Dentro de ellos se describen 35 subtipos en total, los cuales se definen por su modo de transmisión y una combinación de hallazgos fenotípicos, ultraestructurales, inmunohistoquímicos

y moleculares (Fine y cols., 2008a; Has y cols., 2020).

Los signos y síntomas son variados y dependen del tipo de EB, de la proteína mutada y de la consecuencia funcional de cada mutación; ya que cada subtipo presenta características fenotípicas propias que se detallarán más adelante. Estas, a pesar de que en la mayoría se presentan en el nacimiento, en algunos casos pueden manifestarse luego de las primeras semanas o meses de vida (Lanschuetzer, 2009; Krämer y cols., 2012; DEBRA Chile, 2018).

Es causada por mutaciones en uno de los 16 genes que codifican para proteínas intracelulares, transmembranas o extracelulares involucradas en la adhesión dermo-epitelial o intra-epitelial (Bruckner-Tuderman y Has, 2012). Algunas de ellas son: **queratina 5 y 14, plectina, CD151, BP230, laminina 332, colágeno XVII, colágeno VII, integrina $\alpha 6\beta 4$, y kindlin- 1** (Has y cols., 2020). En la *Tabla 1* se detalla el total de proteínas mutadas en cada subtipo de EB y más adelante en la sección 3.3 (*Ultraestructura de la piel y mucosas*) se describirá la función específica de algunas de estas proteínas para poder comprender de mejor manera las causas que explican las manifestaciones clínicas de este trastorno.

Se transmite con patrones de herencia autosómicos, tanto dominantes como recesivos y en casos menos frecuentes las mutaciones son “de novo”, no heredadas de los progenitores (Pfendner y cols., 2005; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008; Cuadrado-Corrales y cols., 2011). En los subtipos dominantes, aunque el individuo tenga una copia del alelo normal, se observan manifestaciones clínicas producto del alelo defectuoso, produciéndose el trastorno médico y teniendo una probabilidad del 50% en cada embarazo de transmitir la condición. En cambio, en los subtipos recesivos, donde se suelen presentar síntomas más graves, ambos alelos deben estar defectuosos para que la persona manifieste la enfermedad. Generalmente ambos padres son portadores de una mutación en el gen afectado, existiendo un riesgo del 25% en cada embarazo de que tengan un hijo que manifieste la enfermedad (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008; Clavería y cols., 2015).

Tabla 1- Proteínas mutadas en cada subtipo clínico de EB según la última clasificación
(Has y cols., 2020).

Subtipo Clínico de EB	Proteína mutada
(1) EBS Autosómico Dominante	
EBS localizada, EBS intermedia, EBS severa	Queratina 5 y 14
EBS con pigmentación moteada, EBS eritema circinado migratorio	Queratina 5
EBS intermedia	Plectina
EBS intermedia con cardiomiopatía	Kelch- 4
(1) EBS Autosómico Recesivo	
EBS intermedia, EBS intermedia con distrofia muscular, EBS severa con atresia pilórica	Plectina
EBS intermedia o severa	Queratina 5 y 14
EBS localizada o intermedia con deficiencia de BP230	Antígeno penfigoide ampoloso 230 (BP230), syn. BPAG1e
EBS localizada o intermedia con deficiencia de exofilina- 5	Exofilina- 5, syn. Slac2- b
EBS localizada con nefropatía	CD151 (antígeno CD151), syn. tetraspanina 4
(2) JEB	
JEB intermedia, JEB severa, JEB inversa	Laminina 332
JEB intermedia, JEB de inicio tardío	Colágeno Tipo XVII
JEB con atresia pilórica	Integrina $\alpha 6\beta 4$
JEB localizada	Laminina 332, colágeno tipo XVII, integrina $\alpha 6\beta 4$, subunidad $\alpha 3$ Integrina
JEB- Síndrome LOC	Laminina $\alpha 3A$
JEB con enfermedad pulmonar intersticial y síndrome nefrótico	Subunidad $\alpha 3$ Integrina
(3) DEB Autosómico Dominante	
DDEB intermedia, DDEB localizada, DDEB pruriginosa, DDEB self-improving.	Colágeno tipo VII
(3) DEB Autosómico Recesivo	
RDEB severa, RDEB intermedia, RDEB inversa, RDEB localizada, RDEB pruriginosa, RDEB self- improving	Colágeno tipo VII
(3) DEB Dominante y Recesivo (heterocigosidad compuesta)	
DEB severa	Colágeno tipo VII
(4) EB Kindler	Kindlin- 1

3.2 Diagnóstico clínico y clasificación de la enfermedad

El sistema actual de clasificación tiene un enfoque llamado “piel de cebolla”, ya que el proceso es análogo a pelar una. Primero, se debe determinar el tipo principal de EB del paciente, que puede ser: (1) EB Simplex (EBS), (2) EB de la unión (JEB), (3) EB Distrófica (DEB) y (4) EB Kindler (KEB), en base al nivel donde se forma la ampolla. Esto se realiza vía mapeo por inmunofluorescencia y/o microscopía electrónica de transmisión con una biopsia de lesión ampollosa, que de preferencia debe estar recién inducida (Sawamura y cols., 2010; Fine y cols., 2014).

Luego, la subclasificación toma en cuenta las características fenotípicas presentes en el paciente, tales como la distribución y severidad de la afectación cutánea y la presencia de hallazgos útiles para el diagnóstico, como el tejido de granulación exuberante, pigmentación moteada, entre otras. Además, se puede lograr una subclasificación más precisa, en función del modo de transmisión y, si es identificable, por el gen específico involucrado; este último inicialmente determinado por técnicas inmunohistoquímicas como el mapeo por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes de la zona de membrana basal (ZMB) y antígenos epidérmicos. Esto debido a que las muestras de piel de la mayoría de los subtipos de EB varían en la intensidad de la tinción del antígeno de proteínas estructurales específicas, correspondiendo a una mutación dentro de su gen asociado. Luego de esto es necesario un análisis mutacional, solo si está disponible y es asequible (Fine y cols., 2008a, Fine y cols., 2014).

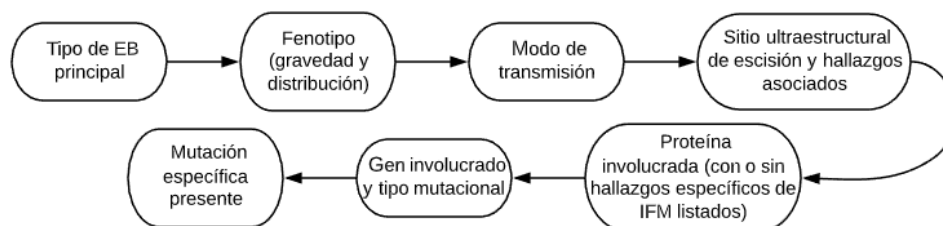


Figura. 1- Esquema del enfoque progresivo de la clasificación de EB (Fine y cols., 2014)

Estas pruebas diagnósticas deben realizarse de manera temprana para mejorar el pronóstico, realizar un buen asesoramiento genético y un diagnóstico prenatal de futuros embarazos de la misma familia. A pesar de la confianza que nos dan estos hallazgos mutacionales, puede haber variaciones entre pacientes con el mismo subtipo de EB, tanto en la severidad como en el curso de la enfermedad, debido a la influencia de factores modeladores genéticos y ambientales (socioeconómicos, individuales y climáticos) (Fine y cols., 2014; C. Has y cols., 2020).

3.3 Ultraestructura de la piel y mucosa oral

Para poder comprender la patogénesis de esta enfermedad en el contexto de este trabajo se debe conocer la ultraestructura de la piel y de la mucosa oral en condiciones normales.

La piel es el órgano que recubre la superficie externa del organismo y está formada por 3 capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis es un epitelio escamoso pluriestratificado, la dermis es el tejido conectivo subyacente y la hipodermis es el tejido encargado de almacenar lípidos. Cada una desempeña funciones específicas y en conjunto cumplen algunas indispensables tales como: protección contra las agresiones ambientales, termorregulación, sensorial, secretora y excretora, inmunológica y producción de vitamina D. La piel se continúa con las membranas mucosas del cuerpo, como la mucosa oral (Kolarsick y cols., 2011; Buendía y cols., 2018).

La mucosa oral es una membrana mucosa de superficie húmeda que recubre la cavidad oral. Está formada por dos capas estructural y embriológicamente diferentes: una superficial, el epitelio, y una subyacente de tejido conectivo, la lámina propia o corion. Además, bajo la lámina propia encontramos la submucosa, donde se encuentran glándulas salivales, vasos, nervios y tejido adiposo. Su epitelio es plano estratificado y puede ser paraqueratinizado, queratinizado o no queratinizado, dependiendo de su localización (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2002).

El epitelio está constituido por queratinocitos, representando más del 95% del total de células, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel y su capa más

externa se forma por la apoptosis de los primeros. El tejido conjuntivo otorga sostén y nutrición al epitelio a través de sus plexos vasculonerviosos y además presenta fibras colágenas y células, como los fibrocitos (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2002; Powell, 2006; Buendía y cols., 2018).

Tanto en la piel como en la mucosa oral, el epitelio y su tejido conectivo subyacente se encuentran unidos por la zona de membrana basal (ZMB), llamada unión dermo-epitelial en la piel. Esta zona es un complejo multiproteínico continuo que forma un entramado que sustenta y fija los queratinocitos al tejido conectivo subyacente, proporcionándole a la piel y a la mucosa oral una adhesión estructural y resistencia a las fuerzas de corte, dándole soporte mecánico al epitelio. Además, mantiene la arquitectura del tejido durante la remodelación y reparación y regula las interacciones epiteliales mesenquimales bajo condiciones fisiológicas y patológicas (Briggaman y Wheeler, 1975; Bruckner-Tuderman y Has, 2014; Buendía y cols., 2018). Esto quiere decir que las principales funciones de la piel y mucosa oral de actuar como barrera y protección dependen en gran medida de esta membrana especializada (Mcgrath y Eady, 2001).

La unión dermo-epitelial está constituida por tres elementos fundamentales: Tonofilamentos de queratina de las células basales, Hemidesmosomas y Membrana basal. Ultraestructuralmente está compuesta por cuatro áreas: (1) *Membranas celulares de los queratinocitos basales*, (2) *Lámina lúcida*, que se encuentra inmediatamente por debajo, (3) *Lámina densa*, bajo la lámina lúcida y (4) *Matriz extracelular dérmica* (Briggaman y Wheeler, 1975; McMillan y Eady, 1996; Shinkuma y cols., 2011; Buendía y cols., 2018).

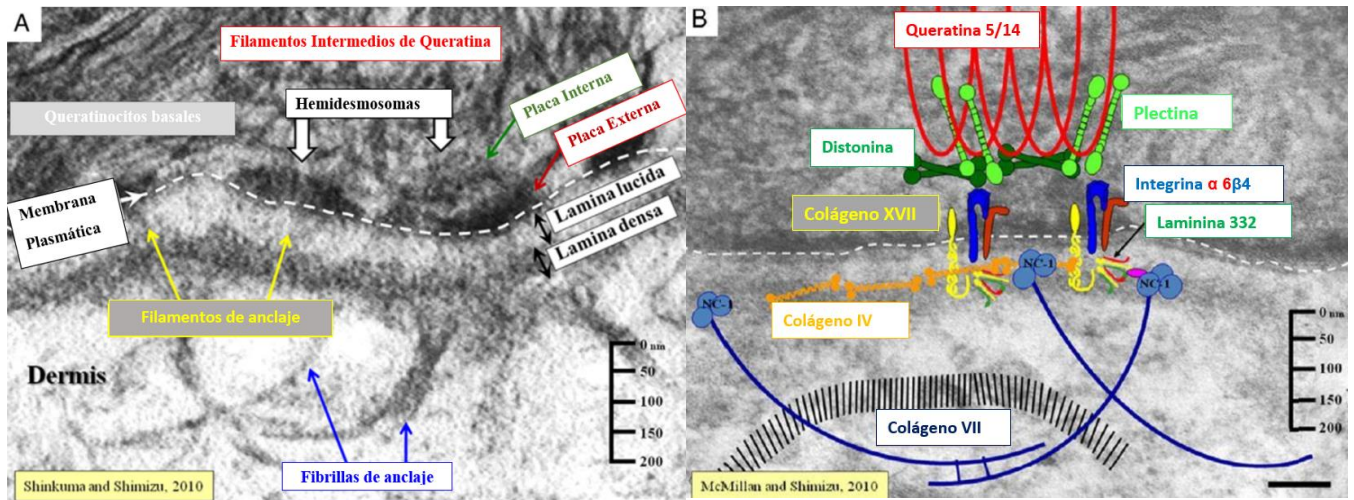


Figura 2 (A y B)- Esquema de las posiciones aproximadas de los principales componentes de la ZMB (McMillan y cols., 2003; Shinkuma y cols., 2011) Traducida al español

En condiciones normales, como se ve representado en la *Figura 2 (A y B)*, los filamentos intermedios de queratina de las células basales, que consisten en **queratina 5 y 14 (Q5 y Q14)**, interactúan con los hemidesmosomas, ensamblajes de proteínas transmembranas e intracelulares, que unen la *membrana plasmática de los queratinocitos basales* al tejido conectivo (Briggaman y Wheeler, 1975; McMillan y Eady, 1996; Buendía y cols., 2018). Éstos muestran una estructura de dos placas que interactúan entre sí: una placa interna, formada por **plectina y distonina** (también llamado BP230), y una placa externa, conformada por **integrina $\alpha 6\beta 4$ y colágeno XVII** (BPAG2 o BP180) (Briggaman y Wheeler, 1975; McMillan y Eady, 1996; Shinkuma y cols., 2011). Este último, expresado por los queratinocitos basales, es de gran importancia ya que a través de su unión con las otras proteínas que forman los hemidesmosomas, une el citoesqueleto de queratina a los hemidesmosomas y a través de la unión que genera entre integrina $\alpha 6$ y **laminina- 332** regula funciones celulares a través de mecanismos de retroalimentación y libera a la célula de la membrana basal para su diferenciación o migración gracias a su eliminación proteolítica (Bruckner-Tuderman y Has,

2014).

Por otra parte, la estabilización de la **integrina $\alpha 6\beta 4$** está dada por **CD151**, una proteína de la superficie basolateral celular, gracias a su unión con la integrina $\alpha 6$ (Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

La membrana basal consta de tres porciones: lámina lúcida, lámina densa y lámina fibroreticular (Buendía y cols., 2018).

- La *lámina lúcida* está constituida principalmente por laminina, fibronectina y colágeno tipo V, que facilitan su unión a la membrana plasmática. Además, es atravesada por filamentos de anclaje, que constan de **laminina- 332 y colágeno XVII**. Ambos se originan en la membrana plasmática y se insertan finalmente dentro de la lámina densa, provocando la unión de ambas láminas (Bruckner-Tuderman y Has, 2014; Buendía y cols., 2018).
- La *lámina densa* está constituida principalmente por colágeno IV, nidógenos 1 y 2, laminina- 511, y perlecan (Bruckner-Tuderman y Has, 2014).
- La lámina fibroreticular se ubica debajo de la lámina densa y consta principalmente de fibrillas de anclaje formadas por **colágeno VII**, las cuales se originan y terminan en la lámina densa para luego extenderse dentro de la *matriz extracelular dérmica* o devolverse a la membrana basal (Bruckner-Tuderman y Has, 2014; Buendía y cols., 2018). La unión del **colágeno VII** a la **laminina- 332** y al colágeno IV asegura el anclaje a la membrana basal, mientras que el unirse al colágeno I le permite ligarse a las fibrillas dérmicas (Villone y cols., 2008). Además de esto, el **colágeno VII** es vital para la re-epitelización ya que influye en las señales que guían la migración de queratinocitos y de manera secundaria regula la migración de fibroblastos y su producción de citoquinas en el tejido de granulación (Bruckner-Tuderman y Has, 2014).

Además de las estructuras anteriormente mencionadas, se ha reconocido una estructura adhesiva adicional, el complejo de adhesión focal, ubicado en la membrana basolateral de los queratinocitos basales. Este une el citoesqueleto actínico a la membrana basal y consiste en Integrina $\alpha 3\beta 1$, colágeno transmembrana XIII y **kindlin-1** (*Figura 3*) (Margadant y cols., 2010).

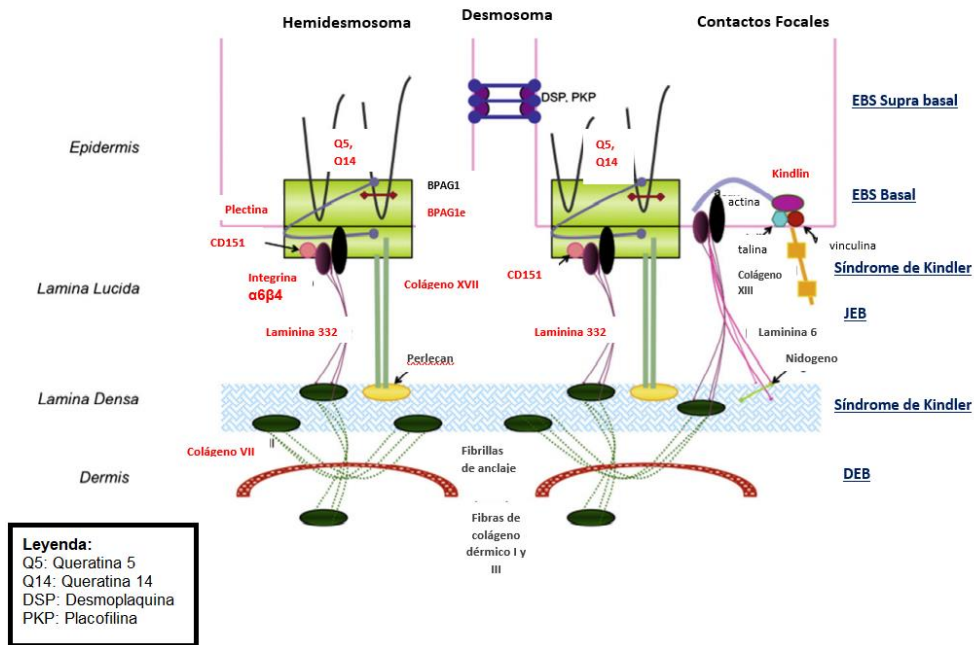


Figura 3- Esquema de la ultraestructura de la zona de membrana basal (ZMB) y sus proteínas traducida al español (Intong y Murrell, 2012). Se muestran en rojo las proteínas mutadas en EB.

Debido a la esencial función y propiedades de las proteínas estructurales recién mencionadas, las alteraciones en cualquiera de estas tienen graves consecuencias para la piel y mucosas, constituyendo las manifestaciones clínicas de la EB.

3.4 Manifestaciones clínicas generales

En la mayoría de los tipos de EB, se forman ampollas tensas con exudado transparente, u ocasionalmente hemorrágico, que pueden provocar áreas erosionadas y exacerbarse por el sudor y los climas cálidos (Schaffer, 1992; Lanschuetzer, 2009). Su cicatrización genera lesiones secundarias que incluyen cicatrización atrófica, anomalías pigmentarias, contracturas y pseudosindactilia. Otros hallazgos incluyen milia, uñas ausentes o distróficas, alopecia, tejido de granulación, ausencia congénita de piel, queratodermia

palmoplantar, pigmentación moteada y nevos pigmentados (Fine y Hintner, 2008). Además, pueden presentar complicaciones **gastrointestinales** (estenosis esofágica, disfagia, odinofagia), **oftálmicas** (ampollas y erosiones conjuntivales y corneales, pannus y/o ectropión corneal, simbléfaron, obstrucción del conducto lagrimal), **respiratorias** (llanto débil y disfonía, estridor), **del crecimiento** (desnutrición, anemia, osteoporosis, osteopenia, retraso del crecimiento) y otras más severas como el **carcinoma escamoso celular (CEC) de la piel** (Fine y cols., 2000; Fine y cols., 2008b; Lai-Cheong y Mcgrath, 2011; Krämer y cols., 2012; Goldschneider y cols., 2014; Laimer y cols., 2015; Mellerio y cols., 2016; Denyer y cols., 2017; Yenamandra y cols., 2017)

3.5 Principales tipos de EB:

3.5.1. Epidermólisis Bullosa Simplex (EBS)

Incluye todos los subtipos que presentan fragilidad mecánica y ampollas confinadas a la epidermis (Fine y cols., 2014). Es el tipo de EB más común e incluye 7 subtipos dominantes y 7 recesivos, siendo los dominantes más prevalentes, sobre todo en países occidentales. Los subtipos más comunes tienen afectada la queratina 5 o 14 (*KRT5* o *KRT14*), que produce la formación de ampollas dentro del citoplasma de queratinocitos basales. Estos son: (1) EBS localizada, antes conocida como Weber- Cockayne, (2) EBS intermedia, antes conocida como intermedia generalizada o Köbner y (3) EBS severa, antes conocida como EBS severa generalizada o Dowling- Meara. Los subtipos menos comunes además pueden presentar mutaciones en los genes que codifican para: plectina (*PLEC*), distonina (*DST*), exofilina- 5 (*EXPH5*), CD151 (*CD151*) y miembro Kelch- like 24 (*KLHL24*) (Ciubotaru y cols., 2003; Takeichi y cols., 2015; He y cols., 2016; Vahidnezhad y cols., 2018; Has y cols., 2020)

El desarrollo de pelo, dientes y uñas suele ser normal, pero presentan una gran frecuencia de ampollas en la piel. Éstas, en el subtipo localizado, se ubican principalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies (Fine y cols., 2014; Clavería y cols., 2015)

3.5.2. Epidermólisis Bullosa de la unión (JEB):

Incluye todos los subtipos en que el desarrollo de las ampollas se produce dentro de la lámina lúcida (Fine y cols., 2014). Es menos común que EBS y DEB y su herencia es autosómica recesiva (Fine, 2016). Sus subtipos principales, (1) JEB intermedia, antes conocida como JEB generalizada intermedia, tipo no Herlitz y (2) JEB severa, antes conocida como JEB generalizada severa, tipo Herlitz, varían considerablemente en su gravedad; mientras la severa se asocia a letalidad temprana (6-24 meses de vida), en la intermedia muchos sobreviven a la edad adulta. Además de estos dos, la nueva clasificación incluye subtipos y trastornos sindrómicos menos comunes (Sawamura y cols., 2010; Has y cols., 2020). Los genes mutados identificados en este tipo codifican para las siguientes proteínas: laminina- 332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), colágeno XVII (*COL17A1*), integrina $\alpha 6\beta 4$ (*ITGA6*, *ITGB4*) e integrina subunidad $\alpha 3$ (*ITGA3*). Las características clínicas de los subtipos más comunes incluyen ampollas en la piel, uñas distróficas o ausentes, anomalías del cuero cabelludo, cicatrices atróficas, contracturas y anomalías pigmentarias. Una característica importante del subtipo severo es el tejido de granulación exuberante en la zona perioral, perinasal, periungueal, facial y axilar. Además, pueden tener complicaciones genitourinarias, oftálmicas, gastrointestinales y del crecimiento (Laimer y cols., 2010; Pipa Vallejo y cols., 2010; Fine y cols., 2014; Clavería y cols., 2015; Laimer y cols., 2015).

3.5.3. Epidermólisis Bullosa Distrófica (DEB)

En todos sus subtipos las ampollas se producen dentro de la zona superior y más superficial de la dermis (Has y cols., 2020). Las estimaciones de su incidencia y prevalencia varían, desde 6 casos por millón de habitantes en Estados Unidos y España, hasta 20 casos por millón en Escocia, reflejando diferencias en el reclutamiento de cohortes en diferentes países (Horn y cols., 1997; Hernández-Martín y cols., 2013; Fine, 2016). Puede ser heredado de manera dominante (DDEB) como recesiva (RDEB); siendo generalmente el fenotipo recesivo más severo que el dominante, sin embargo, existe un solapamiento fenotípico entre ambos. Sus subtipos principales son: (1) DDEB localizada (antes llamada DDEB acral, solo uñas y pretibial), (2) DDEB intermedia (antes llamada DDEB

generalizada), (3) RDEB intermedia (antes llamada RDEB generalizada intermedia, RDEB no Hallopeau- Siemens) y (4) RDEB severa (antes llamada RDEB generalizada severa, Hallopeau- Siemens). Se producen por la mutación del gen *COL7A1*, que codifica para el colágeno VII. Esto provoca una reducción en el número de fibrillas de anclaje, que varía según el subtipo (Tidman y Eady, 1985; Has y cols., 2020).

Los hallazgos clínicos incluyen ampollas en la piel, milia, cicatrices atróficas y uñas distróficas o ausentes y los subtipos severos se asocian a una alta frecuencia de muertes relacionadas con la enfermedad. El subtipo RDEB severa presenta complicaciones genitourinarias, oculares, del crecimiento, cardiomiopatía, anemia, osteoporosis, pseudosindactilia y presencia de tejido de granulación en heridas crónicas (Fine y cols., 2014).

3.5.4. Epidermólisis Bullosa Kindler (KEB)

En este tipo la presencia de ampollas se observa en múltiples niveles, tanto dentro como debajo de la membrana basal y se caracteriza por presentar hallazgos clínicos únicos, como la fotosensibilidad y la poiquilodermia (Lai-Cheong y cols., 2009; Fine y cols., 2014). Es un tipo poco común, con alrededor de 250 individuos reportados en todo el mundo, siendo más común en poblaciones aisladas o consanguíneas. Su modo de transmisión se describe como autosómico recesivo y las mutaciones se producen en el gen *FERMT 1 (KIND1)*, que codifica a una proteína llamada kindlin-1 o Kindlerin (Penagos y cols., 2004; Clavería y cols., 2015; Youssefian y cols., 2015; Has y cols., 2020). Su inicio es en el nacimiento, su distribución en la piel es predominantemente generalizada y la fragilidad de piel y mucosas disminuyen con la edad. Además, presentan queratodermia, atrofia de la piel y anormalidades óseas (Lai-Cheong y McGrath, 2010; Fine y cols., 2014).

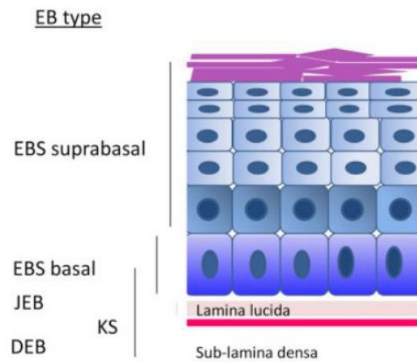


Figura 4- Representación esquemática de la epidermis y membrana basal y nivel en el que se desarrollan las ampollas en cada tipo (Fine y cols., 2014)

3.6 Tratamiento

La terapia actual, en general, es sintomática e incluye baños antisépticos, vendajes funcionales, fisioterapia, correcciones quirúrgicas y educación para la prevención de ampollas, evitando el sobrecalentamiento, prefiriendo ambientes fríos, lubricando la piel y usando tela suave y no irritante (Laimer y cols., 2015). Dentro de las terapias estudiadas está la genética (Mavilio y cols., 2006; De Luca y cols., 2009), la de reemplazo de proteínas (Wong y cols., 2008; Kern y cols., 2009; Remington y cols., 2009; Wagner y cols., 2010) y la de células madre (Wagner y cols., 2010). La primera ha probado ser más compleja de lo previsto, pero las dos últimas han mostrado buenos resultados tanto en ratones como en ensayos clínicos. A pesar de esto se necesitan futuros ensayos clínicos que determinen el verdadero riesgo- beneficio y la aplicabilidad de estas modalidades de tratamiento (Bruckner-Tuderman y Has, 2012).

3.7 Calidad de vida

En condiciones complejas, como la Epidermólisis Bullosa Hereditaria, es importante comprender la carga en la calidad de vida del paciente. Las áreas donde las personas con EB han descrito preocupación incluyen: tener picazón en el pie, tener dolor, tener dificultades para participar/ unirse a otros, la visibilidad de la enfermedad y sentimiento de ser diferente (Van Scheppingen y cols., 2008).

3.8 Manifestaciones orales

Las principales características del territorio maxilofacial descritas en personas con

EB son:

- Bullas: son el hallazgo intraoral característico de EB. En primera instancia se presentan como vesículas pequeñas o hasta grandes lesiones, pudiendo aparecer en cualquier zona de la mucosa intraoral, pero más comúnmente en lengua y paladar, para después dar paso a la ulceración y finalmente la cicatriz. En general producen dolor e incomodidad pudiendo producir limitación en la función como en el caso de ingerir alimentos, mantener la higiene e incluso al recibir tratamiento dental (Vargas y cols., 2005; Fine y cols., 2008a; Stellingsma y cols., 2011; Goldschneider y cols., 2014; Károly y cols., 2017).
- Hipoplasia generalizada del esmalte: se caracteriza por presentar un esmalte de aspecto clínico delgado, rugoso, irregular con bandas o puntos o por presentarse como dientes pequeños con diastemas inter dentarios (Martín y cols., 2012). Se ha observado en estos pacientes lesiones de esmalte que varían desde oquedades generalizadas a una hipoplasia generalizada dejando solo una capa muy delgada de esmalte en la superficie del diente (Wright, 2010).
- Enfermedad Periodontal: se ha reportado con frecuencia periodontitis severa con sangrado espontáneo, zonas erosivas en la encía y gingivitis descamativa en pacientes con KEB (Laimer y cols., 2015; Mocellin y cols., 2016).
- Pérdida de papilas linguales (Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012).
- Alteraciones oclusales: se ha reportado apiñamiento dental, erupción anormal, maloclusiones esqueléticas tipo clase II, relación molar de mordida cruzada y overjet y overbite aumentados. Su presencia se ha asociado a compresión de los maxilares y retraso del crecimiento óseo (Wright, 2010; Krämer y cols., 2012).
- Carcinoma Espino Celular (CEC) oral: los casos reportados en la cavidad oral son escasos e inician como lesiones leucoplásicas. La zona más afectada es la lengua seguida por los labios y el paladar. (Serrano-Martínez y cols., 2003; Stellingsma y cols., 2011; Krämer y cols., 2012). El diagnóstico de CEC está orientado por una

cuidadosa anamnesis, historia clínica y un estudio histopatológico a través de la toma de una biopsia (Muñante y Passeri, 2013).

- Milia: son pequeños quistes queratinosos blancos benignos y superficiales, ≤ 3 mm. Histológicamente, se asemejan a quistes infundibulares en miniatura, que contienen paredes de epitelio escamoso estratificado de varias capas de espesor con una capa de células granulares. Pueden surgir de manera espontánea (milia primaria) o secundaria a otras condiciones o enfermedades, como la Epidermólisis Bullosa (milia secundaria) (Berk y Bayliss, 2008; Wright, 2010).

El tejido cicatricial producido por el proceso de curación propio de las úlceras en labios, lengua y fondo de vestíbulo puede producir:

- Microstomía: limitación de la apertura bucal (Wright, 2010).
- Anquiloglosia: restricción del movimiento de la lengua, resultante de la fusión o adherencia de la lengua al piso de la boca (Walsh y Tunkel, 2017). El diagnóstico no está estandarizado y varía mucho, ya que en la literatura se encuentran diferentes formas de clasificación y medición. Varios autores utilizan los criterios basándose en las características físicas de la anatomía bucal del paciente, siendo la valoración clínica la más indispensable para realizar nuestro diagnóstico (Carreño, 2013).
- Obliteración del vestíbulo oral: obliteración del corredor bucal con el avance de los tejidos blandos causando inmovilidad de los labios (Boyer y Owens, 1961; Buduneli y cols., 2003; Torres y cols., 2011). En la literatura no existe una estandarización en la medición de la profundidad de vestíbulo.
Estas tres últimas afecciones provocan dolor y limitación en las funciones orales como morder, masticar, tragar y hablar (Feijoo y cols., 2011; Giulio Fortuna y cols., 2013; Sharma y cols., 2014).
- Alta prevalencia de lesiones de caries: se ha descrito una alta presencia de ellas en estos pacientes (Harris y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004). Esto se

explica por el dolor y difícil acceso durante la higiene oral y procedimientos dentales debido a la presencia de úlceras y cicatrices y por la disminución del clearance debido a la anquiloglosia y obliteración de vestíbulo oral (Wright, 2010; Stellingsma y cols., 2011; Yenamandra y cols., 2017).

Para la detección de lesiones de caries la inspección visual, con o sin sensación táctil, y medios radiográficos son los métodos más convencionales y rutinarios de los que hace uso la mayoría de los odontólogos. La inspección visual se realiza con buena iluminación, visión directa e indirecta utilizando el tradicional espejo y explorador dental, excepto en lesiones que se encuentran en sus periodos más iniciales (Carrillo, 2018).

Debido a la baja prevalencia de la EB, a la escasez de mallas curriculares de Odontología que incluyan los temas de cuidados especiales en la atención dental y a la poca evidencia científica de alto nivel sobre el tema, es que muchos dentistas tienen un conocimiento limitado sobre este trastorno y una falta de familiaridad con él (Krämer y cols., 2012). Esto trae como consecuencia que muchas veces los dentistas no se sientan cómodos o preparados para atender a estos pacientes, lo que puede complicar o hacer imposible la atención dental por miedos del dentista y del paciente, generándose una barrera de acceso a la atención odontológica para estas personas (Nowak, 1988; Krämer y cols., 2012).

La Asociación Internacional de Investigación sobre Epidermólisis Bullosa Distrófica (DEBRA Internacional) es la red mundial de grupos nacionales que con cerca de 50 sedes alrededor del mundo trabajan en nombre de los afectados por la EB, fomentando el acceso a atención médica oportuna y de calidad, otorgando apoyo a las familias, impulsando el desarrollo de tratamientos y curas para la EB y promoviendo la difusión y educación respecto a la enfermedad (Krämer y cols., 2012). A pesar de esta ayuda, a muchos pacientes, las sedes que otorgan atención dental les queda a una gran distancia de sus hogares, lo que les dificulta recibir atención con la frecuencia necesaria y frente a urgencias dentales deben recurrir al centro de atención más cercano, donde el odontólogo presente no siempre tiene los conocimientos necesarios para la atención (Véliz y cols., 2020).

El tratamiento dental es una parte importante de la atención multidisciplinaria del

paciente con EB, especialmente en los tipos graves. La mantención de una dentición funcional reduce el potencial de daño de los tejidos blandos bucales y esofágicos a través de una masticación más eficiente y además favorece la nutrición (Wright y cols., 1993a).

A pesar de la fragilidad en los tejidos bucales de estos pacientes, se les puede realizar la gran mayoría de las intervenciones odontológicas convencionales siguiendo las recomendaciones descritas actualmente en la literatura. Algunas de ellas son del área de operatoria, prótesis, endodoncia, implantes, ortodoncia, entre otras (Krämer y cols., 2012). No obstante, es una realidad que algunas manifestaciones orales presentes en estos pacientes hacen que para ellos las intervenciones odontológicas complejas sean muchas veces incómodas y dolorosas. Es por esto que la prevención es el cimiento de la atención odontológica para las personas con EB y debe incluir controles según el riesgo de cada persona, instrucción de higiene, sellantes, diagnóstico precoz de defectos del esmalte y lesiones de caries, asesoría de dieta y acceso a fluoruros en caso de ser necesario. Para lograr el enfoque preventivo las personas con EB deben asistir al dentista por primera vez entre los 3 a 6 meses de edad con el fin de mantenerse libres de dolor e infección y así evitar las intervenciones más complejas (Krämer y cols., 2012; Károly y cols., 2017).

En todo este contexto es que el conocimiento de las manifestaciones orales de estos pacientes por parte de todo el equipo de salud a cargo se hace realmente importante. El pediatra, como cabeza de este equipo multidisciplinario, generalmente es el profesional de salud que tiene el primer contacto con ellos desde los primeros meses de vida. Es por esto que debe tener conocimiento y saber reconocer las manifestaciones orales de estos pacientes para poder derivarlos de manera precoz al odontólogo (Vargas y cols., 2005). Este último debe tener un conocimiento amplio sobre este tema para poder educar y orientar de manera oportuna a los padres sobre las características orales que se espera encontrar en sus hijos y para que ellos mismos puedan ayudar y ser parte de las medidas preventivas que deben iniciarse lo antes posible, tanto en casa como en la consulta dental (Vargas y cols., 2005; Torres y cols., 2011). Además de esto, le permitirá realizar exámenes complementarios a tiempo, realizar las derivaciones

oportunas a otras especialidades odontológicas o a fonoaudiología y poder planificar el tratamiento adecuado para cada paciente teniendo en cuenta sus características orales únicas (Krämer y cols., 2020).

Todo esto nos ayudará a prevenir consecuencias importantes que pueden traer estas manifestaciones orales en los pacientes. Algunas de ellas son la disminución del crecimiento óseo en el área maxilofacial, problemas fonoaudiológicos y la limitación de funciones tan básicas como la alimentación (Stellingsma y cols., 2011; Vargas y cols., 2005).

A pesar de lo importante que es el conocimiento de estas manifestaciones la mayoría de la evidencia publicada hasta hace unos años que sustentan las recomendaciones de estos pacientes están basadas en reportes de casos y unas pocas series de casos, habiendo una escasez de publicaciones científicas de mayor nivel como las revisiones sistemáticas (Krämer, 2010). Es en este contexto que DEBRA Internacional, como parte de su misión, confió el desarrollo de guías clínicas a los profesionales de salud con experiencia significativa en EB en todo el mundo (Krämer y cols., 2020). Así es como en el año 2012 fue publicada la primera Guía Práctica Clínica de Cuidados en Salud Oral para pacientes con EB (Krämer y cols., 2012) donde se detallan algunas manifestaciones orales presentes en estos pacientes y podemos darnos cuenta que son diversas y parecen variar según el subtipo de EB. No obstante, hasta ahora no se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre manifestaciones orales en EB según subtipo y desde el 2012, han surgido nuevas publicaciones y reportes de casos con respecto al tema, por lo que se ha vuelto necesario actualizar y ordenar estos nuevos conocimientos en una revisión sistemática que pueda estar al alcance de todos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS:

- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:
¿Cuáles son las manifestaciones orales presentes en los distintos subtipos de Epidermólisis Bullosa Hereditaria?
- OBJETIVO GENERAL:
Describir el espectro de manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con distintos subtipos de Epidermólisis Bullosa Hereditaria.
- OBJETIVOS ESPECIFICOS:
 1. Describir las manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con Epidermólisis Bullosa Simplex y sus subtipos.
 2. Describir las manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con Epidermólisis Bullosa de la Unión y sus subtipos.
 3. Describir las manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con Epidermólisis Bullosa Distrófica y sus subtipos.
 4. Describir las manifestaciones orales presentes en personas diagnosticadas con Epidermólisis Bullosa Kindler.

5. METODOLOGÍA:

En este trabajo de investigación se desarrolló una revisión sistemática cualitativa siguiendo el protocolo PRISMA. A continuación, se detalla de manera ordenada los criterios de selección de los artículos, las bases de datos, estrategia de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión de los estudios utilizados en esta revisión.

- Criterio de selección de los artículos:

- Tema: Artículos en los que se describen las características clínicas orales de pacientes diagnosticados con Epidermólisis Bullosa Hereditaria.

-Periodo de tiempo: publicados entre 1947 y marzo del 2020, ambos años incluidos.

-Estado de publicación: publicados en bases indexadas.

-Idioma: todos los idiomas.

-Diseño: todo tipo de estudio clínico en seres humanos.

➤ Fuentes de información utilizadas:

La búsqueda bibliográfica varió desde 1947 a marzo del 2020. Las fuentes de información consultadas incluyeron las bases de datos electrónicas MEDLINE (1947 a marzo del 2020), EMBASE (1947 al 31 de marzo de 2020), base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (1992 al 31 de marzo de 2020) y el registro de ensayos controlados Cochrane (CENTRAL) (1992 al 31 de marzo de 2020). Se revisaron las listas de referencias de todos los artículos para las citas relevantes. Cuando se identificaron todos los estudios relevantes, se enviaron a los expertos para que los revisaran para verificar que estaban completos.

➤ Estrategia de búsqueda utilizada:

Para identificar estudios para esta revisión, se desarrollaron estrategias de búsqueda detalladas para cada base de datos. Estos se basaron en la estrategia de búsqueda desarrollada para PUBMED y adaptada apropiadamente para cada base de datos.

La estrategia de búsqueda utilizó una combinación de vocabulario controlado y términos de texto libre basados en:

#1 (Epidermolysis Bullosa):ti, ab, kw

- #2 MeSH descriptor explode all trees
- #3 (Dentistry): ti, ab, kw
- #4 MeSH descriptor Oral Health explode all trees
- #5 (Mouth Disease MeSH term)
- #6 (Mouth Disease): ti, ab, kw
- #7 (Mouth Rehabilitation MeSH term)
- #8 (#1 AND #3)
- #9 (#2 OR #3)
- #10 (#1 AND #4)
- #11 (#1 AND #5)
- #12 (#2 AND (#5 OR #7))
- #13 (#1 AND (#4 OR #6 OR #7))
- #14 (#8 AND #6)

➤ Criterios de selección de estudio:

- Criterios de inclusión del estudio: Se incluyeron artículos que (a) presentaban información detallada sobre el diagnóstico de EB del paciente, tanto los que estaban solo basados en clínica como confirmado mediante mapeo de inmunofluorescencia (IFM) o pruebas genéticas y (b) una descripción de las características orales.

- Criterios de exclusión del estudio:

Los criterios usados para excluir un artículo tanto en la primera etapa de selección (basada en el título y el resumen), como en la segunda (revisión de todo el artículo) fueron:

1. El artículo no se relaciona con Epidermólisis Bullosa Hereditaria
2. El artículo incluye pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria, pero no considera aspectos orales.
3. El artículo trata de Epidermólisis Bullosa Hereditaria y sus aspectos orales, pero solo se detalla el tratamiento dental, sin describir las manifestaciones orales.

4. El artículo describe las manifestaciones orales de los pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria, sin embargo, el diagnóstico del subtipo de EB no está bien justificado o está incompleto.
5. El artículo describe las manifestaciones orales de los pacientes con Epidermólisis Bullosa Hereditaria, pero, el método para diagnosticar las manifestaciones orales no está bien descrito o está incompleto.
6. Se repite el mismo caso o cohorte que otro artículo ya incluido, sin aportar información nueva.
7. Revisión de la literatura que no aporta información clínica nueva.

➤ Proceso de selección de artículos:

El equipo investigador que participó en este proceso estuvo conformado por cinco investigadores. Cada artículo identificado en la búsqueda fue evaluado en duplicado por dos de los cinco revisores de manera independiente.

-Primera etapa de selección: basada en el título del artículo y el resumen.

-Segunda etapa de selección: basada en la revisión del texto completo.

Para la realización ordenada de este proceso se utilizó una planilla Excel (**Figura 5**) compartida por los 5 revisores a través de Google Drive para poder ir ingresando los datos en línea. Cada vez que un revisor realizó la evaluación del título y resumen o artículo completo en la primera o segunda etapa de selección, respectivamente, ingresó su nombre en la casilla *Check 1* o *Check 2* según si era el primer investigador que revisaba ese artículo (*Check 1*) o el segundo (*Check 2*). Si el segundo investigador que revisó el artículo estuvo de acuerdo con lo ingresado por el primer investigador con respecto a si el artículo pasaba la selección o no y el motivo, simplemente puso su nombre en la casilla de *Check 2*. En los casos en que el segundo investigador no estuvo de acuerdo con la revisión del primero, anotó su percepción del artículo, en la misma casilla, pero al lado de lo anotado por el primer investigador, seguido por un /. Luego de esto se realizó una reunión de consenso entre los 5 investigadores donde se discutió, hasta llegar a acuerdo, sobre los artículos donde el primer y el segundo investigador que

revisaban el mismo artículo no estaban de acuerdo con la selección.

Nombre del artículo	Primer autor	Año	First stage	Motivo	Check 1	Check 2	Second stage	Motivo	Check 1	Check 2	Comentario
"Pitted" lesions in dermatology syndrome].	A.	2016	si		sk 2020	FC 2020	si		FC 2020	sk 2020	AGREGADO
medicamentosa with epidermolysis].	Barbanera M	1975	no		1 FC 2020	sk 2020			sk 2020	FC 2020	
epidermolysis: predominant role of delayed-epidermolysis].	Huriez C	1972	no		1 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	
epidermolysis].	Huriez C	1972	no		1 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	
a young African girl. (Lyell's toxic epidermal epidermal bullae: presence of cells containing periodontium. Cytological characteristics of the [Anesthesia in epidermolysis bullosa].	Ciesielska M.	1984	si		FG 2020	sk 2020	no	5	sk 2020	FG 2020	
epidermolysis bullosa. Illustration of a clinical congenital aplasia of the skin with epidermolysis meeting June 2, 1978 in Vienna (proceedings)].	Pirame, Y.: Rouault, P.	1963	no		3 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
epidermolysis bullosa. Illustration of a clinical congenital aplasia of the skin with epidermolysis meeting June 2, 1978 in Vienna (proceedings)].	Temime, P.	1967	no		2 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
[Calcium antagonists and gingival hyperplasia].	Lange DE.	1972	no		1 FC 2020	sk 2020			sk 2020	FC 2020	
[Chronic bullous diseases of the mouth].	Bolinches Bolinches R	1974	si		FC 2020	sk 2020	no	3	sk 2020	FC 2020	
bullous epidermolysis in the oral cavity].	Wang C	1989	no		5 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
of "toxic epidermal necrolysis (Lyell)"] report].	Duillo MT	1982	si		FG 2020	sk 2020	no	5	sk 2020	FG 2020	
epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica inflammatory bowel diseases]	Niebauer G	1979	no		3 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
toxic epidermolysis bullosa (Lyell's syndrome). anatomopathological and biological aspects. I. anatomopathological and biological aspects. VII. cases].	Chicco GN.	1988	no		1 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	
combustiformis (communication on Lyell's cavity]	Laskares G.	1978	no		1 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	
	Sokolovskaia EP.	1977	no		5 FC 2020	sk 2020			sk 2020	FC 2020	
	Faninger, A.	1961	no		1 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
	Chéour M	2012	no		3 FC 2020	FG 2018			FG 2018	FC 2020	
	Schirren C	1975	no		3 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	
	Károlyi Z	2000	no		1 FC 2020	sk 2020			sk 2020	FC 2020	
	Spirito, L.	1969	no		1 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
	Delair J	1971	no		1 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
	-	1971	no		1 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
	Saghrouni F	2012	no		1 FC 2020	FG 2018			FG 2018	FC 2020	
	Matanic, V.	1969	no		1 sk 2020	FC 2020			FC 2020	sk 2020	
	Fröhlich S	1985	no		5 FG 2020	sk 2020			sk 2020	FG 2020	

Figura 5- Planilla Excel compartida por los revisores para realizar la primera y segunda etapa de selección.

➤ Proceso de extracción de datos:

La extracción de datos de cada artículo se realizó de forma independiente por cada revisor. Los hallazgos fueron discutidos en una reunión de consenso del equipo investigador. En los puntos donde hubo desacuerdo entre los investigadores se resolvió mediante una discusión extensa entre todos los participantes del equipo hasta que se alcanzó un consenso.

➤ Elementos de datos:

Las principales variables fueron los tipos de EB: (a) EB Simplex, (b) EB de la unión, (c) EB distrófica, (d) EB Kindler. Siempre que era posible, se recopiló la información más detallada sobre el subtipo de EB.

Dentro de la descripción de cada paciente, las características clínicas que se

registraron fueron:

1. Compromiso del tejido peri-oral:
 - a. Microstomía
 - b. Tejido de Granulación
2. Compromiso del tejido blando intra-oral:
 - a. Ulceras orales
 - b. Depapilación de la lengua
 - c. Anquiloglosia
 - d. Obliteración del vestíbulo oral
 - e. Cáncer oral
 - f. Enfermedad periodontal
 - g. Saliva
3. Compromiso del tejido duro:
 - a. Caries
 - b. Hipoplasia del esmalte (localizada o generalizada)
 - c. Anomalías de la erupción
 - d. Alteraciones oclusales
 - e. Madurez dental
 - f. Crecimiento facial
 - g. Atrofia de maxilares u osteoporosis

Además, se consignó toda característica relevante para el estudio que estaba presente y que no estaba descrita en el punteo anterior.

➤ Instrumentos de recolección de la información:

En una primera instancia, para la recolección de datos se utilizó una planilla Excel, mostrada en la **Figura 6**, por cada artículo incluido en la revisión sistemática y por

cada revisor. Este instrumento permitió realizar el proceso de manera ordenada y tener un registro organizado de los datos extraídos por cada artículo a medida que se iba leyendo cada uno de ellos. En esta planilla se registró el tipo y subtipo de EB de el/los pacientes reportados junto con su método diagnóstico, cuando estaba descrito, y las manifestaciones orales descritas junto con su método diagnóstico cuando estaba descrito.

Manifestaciones Orales	Tipo de EB	Subtipo de EB	Método diagnóstico del subtipo de EB	Resultado de manifestaciones orales	Método diagnóstico de manifestación oral
Microstomía					
Tejido de granulación					
Ulceras Orales					
Depapilación de la lengua					
Anquiloglosia					
Obliteración del vestíbulo oral					
Cáncer oral					
Enfermedad Periodontal					
Saliva					
Caries					
Hipoplasia del esmalte (localizada o generalizada)					
Anomalías de la erupción					
Alteraciones oclusales					
Madurez dental					
Crecimiento facial					
Atrofia de maxilares u osteoporosis					
Nueva manifestación					

Figura 6- Formato de planilla Excel utilizada para cada artículo y revisor en la primera etapa de extracción de datos.

Luego que los revisores discutieran en la reunión de consenso sobre los datos extraídos por cada uno se llevó a cabo una segunda etapa que consistió en la organización de los datos extraídos para realizar una escritura ordenada de los resultados según subtipo y manifestación oral. Para esto se traspasaron los datos necesarios desde la planilla Excel recién mostrada a un formulario de Google,

mostrado en la **Figura 7 (A, B, C, D, E y F)**

Este formulario nos permitió, en una tercera etapa transformar las respuestas del formulario a una nueva planilla Excel, mostrada en la **Figura 8**, donde se pueden visualizar los resultados de todos los artículos, agrupados según subtipo y manifestación oral, en una sola planilla.

Esta visualización ordenada de los resultados nos facilitó la redacción de estos.

A

Resultados Revisión sistemática sobre manifestaciones orales en pacientes EB según subtipo

*Obligatorio

1. Tipo de EB *

- EBS
- JEB
- DEB
- Síndrome de Kindler
- Otro: _____

B

2.a. Subtipo de EBS

- EBS localizada
- EBS localizada con nefropatía
- EBS localizada con deficiencia BP230
- EBS localizada con deficiencia de exofilina-5
- EBS intermedia
- EBS intermedia con deficiencia de BP230
- EBS intermedia con deficiencia de exofilina-5
- EBS intermedia con cardiomiopatía
- EBS intermedia con distrofia muscular
- EBS severa
- EBS severa con atresia pilórica
- EBS con pigmentación moteada
- EBS eritema circinado migratorio

C

2.b. Subtipo de JEB

- JEB intermedia
- JEB severa
- JEB inversa
- JEB localizada
- JEB de inicio tardío
- JEB con atresia pilórica
- JEB- Síndrome LOC
- JEB con enfermedad pulmonar intersticial y síndrome nefrótico

D

2.c. Subtipo de DEB

- DDEB intermedia
- DDEB localizada
- DDEB pruriginosa
- DDEB self-improving
- RDEB severa
- RDEB intermedia
- RDEB inversa
- RDEB localizada
- RDEB pruriginosa
- RDEB self- improving
- DEB severa
- DDEB
- RDEB
- RDEB Generalizada
- Otro: _____

<p>3. Manifestación oral *</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Alteraciones oclusales<input type="checkbox"/> Anomalías de la erupción<input type="checkbox"/> Anquilosis<input type="checkbox"/> Atrofia de maxilares u osteoporosis<input type="checkbox"/> Microstomía<input type="checkbox"/> Cáncer oral<input type="checkbox"/> Caries<input type="checkbox"/> Crecimiento facial<input type="checkbox"/> Depilación de la lengua<input type="checkbox"/> Enfermedad Periodontal<input type="checkbox"/> Hipoplasia del esmalte<input type="checkbox"/> Madurez dental<input type="checkbox"/> Obliteración del vestíbulo oral<input type="checkbox"/> Saliva<input type="checkbox"/> Úlceras orales<input type="checkbox"/> Nueva manifestación	E
<p>4. Nombre del artículo *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	F
<p>5. Autores *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	
<p>6. Año de publicación *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	
<p>7. DOI o PMID *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	
<p>8. Resultado *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	

Figura 7 (A, B, C, D, E y F)- Formulario de Google utilizado para la organización de los datos extraídos. Los datos ingresados en el formulario incluyen: tipo y subtipo de EB, manifestación oral, nombre del artículo, autores, año de publicación, DOI o PMID y resultado.

1. Tipo de EB	2.a. Subtipo de EBS	2.b. Subtipo de JEB	2.c. Subtipo de DEB	3. Manifestación oral	4. Nombre del artículo	5. Autores	6. Año de publicación	7. DOI o PMID	8. Resultado
DEB			RDEB generaliz	Anquiloglosia	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	RDEB generaliza
DEB			RDEB generaliz	Depapilación de la	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	RDEB generaliza
DEB			RDEB Generaliz	Microstomía	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	RDEB Generaliza
DEB			RDEB	Nueva manifestac	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	RDEB: todos los
DEB			RDEB generaliz	Obliteración del ve	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	RDEB generaliza
DEB			DDEB	Ulceras orales	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	DDEB: 89.6% de
DEB			DDEB	Ulceras orales	Epidermolysis B	Heddie O. Sei	1989	DOI: 10.1016/C	DEB Dominante:
EBS	EBS severa			Anomalías de la e	Neonatal teeth a	Ushmita Joha	2014	http://dx.doi.org/	Paciente sexo fe
EBS	EBS autosómica recesiva			Cáncer oral	A novel homozyg	J.O. Baek, H.	2010	DOI 10.1111/j.1	Paciente sexo m
EBS	EBS dominante			Cáncer oral	Definitive radioth	Wee Loon Or	2018	doi: 10.1111/aj	Paciente sexo m
EBS	EBS intermedia			Caries	A fixed denture f	L.C. Chuang,	2015	PMID: 266372;	Se observaron ve
EBS	EBS			Nueva manifestac	Cleft Lip and Cle	Figen Ozgur,	2005	DOI: 10.1097/C	Infante de 13 me
EBS	EBS localizada			Ulceras orales	Epidermolysis B	Heddie O. Sei	1989	DOI: 10.1016/C	EBS localizada: r
EBS	EBS intermedia			Ulceras orales	Epidermolysis B	Heddie O. Sei	1989	DOI: 10.1016/	EBS Intermedia:
EBS	EBS severa			Ulceras orales	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	EBS Generalizad
EBS	EBS localizada			Ulceras orales	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	DOI: https://doi.org/	34.7% (n=95) de
EBS	EBS localizada, EBS intermedia, EBS severa.			Ulceras orales	The clinical spec	H.M.HORN A	2000	DOI: 10.1046/j	7 pacientes en to
EBS	EBS intermedia			Ulceras orales	The clinical spec	H.M.HORN A	2000	DOI: 10.1046/j	Del total de 69 in
EBS	EBS localizada			Ulceras orales	The clinical spec	H.M.HORN A	2000	https://doi.org/	De 54 pacientes :
EBS	EBS intermedia			Ulceras orales	A fixed denture f	L.C. Chuang,	2015	PMID: 266372;	Se observó al ex:
EBS	EBS severa			Ulceras orales	Epidermolysis bu	Leah Lalor M	2018	https://doi.org/	3 de 5 pacientes
EBS	EBS severa			Ulceras orales	A homozygous fr	Rebecca K. T	2019	doi: 10.1016/j	Paciente sexo m
EBS	EBS severa			Ulceras orales	Biallelic KRT5 m	Hassan Vahic	2019	https://doi.org/	A veces, estas úl
EBS	EBS severa			Ulceras orales	Neonatal teeth a	Ushmita Joha	2014	DOI: http://dx.doi.org/	1 paciete reporta
JEB		JEB severa		Hipoplasia del esm	Epidermolysis B	Heddie O. Sei	1989	DOI: 10.1016/C	Esmalte hipoplás
JEB		JEB severa		Microstomía	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	Distancia comisu
JEB		JEB intermedia		Microstomía	Oral soft tissues	J. T. Wright, I	1991	https://doi.org/	Control: 44.7 mm
									Medida comisura
									Control: 44.7 mm

Figura 8- Planilla Excel creada a través del formulario Google donde se pueden visualizar los datos extraídos de manera ordenada según subtipo de EB y manifestación oral.



Riesgo de sesgo:

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en esta revisión sistemática a nivel de los estudios. No se aplicó a nivel de los resultados ya que estos son de índole descriptivo y no numérico. Esta evaluación fue realizada por un revisor utilizando la herramienta “Lista de verificación de evaluación crítica” del “Manual para la síntesis de evidencia de IJB (Instituto Joanna Briggs)” para cada diseño de estudio incluido en esta revisión. Para llevar a cabo este proceso se utilizó una planilla Excel que contenía una hoja

distinta para cada diseño de estudio y sus criterios a evaluar.

En la **Figura 9 (A, B, C, D Y E)** se observa una parte de cada hoja de la planilla Excel donde se observan los criterios evaluados para cada diseño de estudio. Cada criterio evaluado podía estar presente, no estar presente o no ser aplicable en ese estudio en particular.

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO						A (Reporte de caso)
¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente?	¿Se describió claramente la historia del paciente y se presentó como una línea de tiempo?	¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados?	¿Se describieron claramente las intervenciones o los procedimientos del tratamiento?	¿Se describió claramente la situación clínica posterior a la intervención?	¿Se identificaron y describieron eventos adversos (daños) o eventos no anticipados?	¿El informe de casos proporciona lecciones para aprender y recordar?

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO									B (Serie de casos)
¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	¿Se midió la afección de manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	¿La serie de casos incluyó por completo a los participantes?	¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?	¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	¿Hubo informes claros de la información demográfica del sitio/ clínica de presentación?	¿Fue apropiado el análisis estadístico?

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO									C (Casos y controles)	
¿Fueron los grupos comparables además de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	¿Se combinaron adecuadamente los casos y los controles?	¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?	¿Se midió la exposición de manera estándar, válida y confiable?	¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y confiable para casos y controles?	¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO									D (Cohorte)	
¿Fueron los dos grupos similares y se reclutaron de la misma población?	¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas a los grupos expuestos y no expuestos?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Los grupos / participantes estaban libres de los resultados al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue lo suficientemente largo para que ocurrieran los resultados?	¿Se completó el seguimiento o, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida durante el seguimiento?	¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO							E (Transversal)	
¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	

Figura 9 (A, B, C, D y E)- Parte de las hojas de planilla Excel utilizadas para realizar la valoración de riesgo de sesgo según diseño de estudio del artículo, donde se observan los criterios evaluados

6. RESULTADOS:

6.1 Resultado del proceso de selección de artículos:

La estrategia de búsqueda utilizada en todas las bases de datos junto a la búsqueda manual identificó **1.162** estudios en total. De ellos 233 estudios duplicados fueron removidos, quedando un número de **929** artículos únicos.

En la primera etapa de selección se excluyeron un total de 552 artículos. El desglose del número de artículos sustraídos por cada criterio de exclusión utilizado fue el siguiente:

- 335 por no tener relación con Epidermólisis Bullosa Hereditaria
- 155 por no considerar aspectos orales.
- 40 por ser una revisión de la literatura que no aporta información clínica nueva.
- 12 por no presentar un diagnóstico del subtipo de EB bien justificado o por presentar un diagnóstico incompleto.
- 5 por detallar el tratamiento dental, pero sin describir las manifestaciones orales.
- 3 porque el método para diagnosticar las manifestaciones orales no estaba bien descrito o estaba incompleto.
- 2 por presentar un caso o cohorte ya incluido en otro artículo sin aportar información nueva.

Luego de excluir estos 552 artículos en la primera etapa de selección, los **377** artículos restantes pasaron a la segunda etapa de selección. En esta etapa se excluyeron 189 artículos en total. El desglose del número de artículos sustraídos en esta etapa de selección según cada criterio de exclusión utilizado fue el siguiente:

- 57 por ser revisiones de la literatura que no aportaban información clínica nueva.
- 47 por no presentar un diagnóstico del subtipo de EB bien justificado o por presentar un diagnóstico incompleto.
- 40 por no considerar aspectos orales.
- 20 por detallar el tratamiento dental, pero sin describir las manifestaciones orales.
- 10 por presentar un caso o cohorte ya incluido en otro artículo sin aportar información nueva.
- 8 porque el método para diagnosticar las manifestaciones orales no estaba bien

descrito o estaba incompleto.

- 7 por no tener relación con Epidermólisis Bullosa Hereditaria.

Al finalizar esta segunda etapa de selección quedó un total de **188** artículos que fueron los que finalmente se incluyeron en la revisión sistemática.

El proceso de selección de artículos se muestra resumido y graficado en el flujograma de la **Figura 10**.

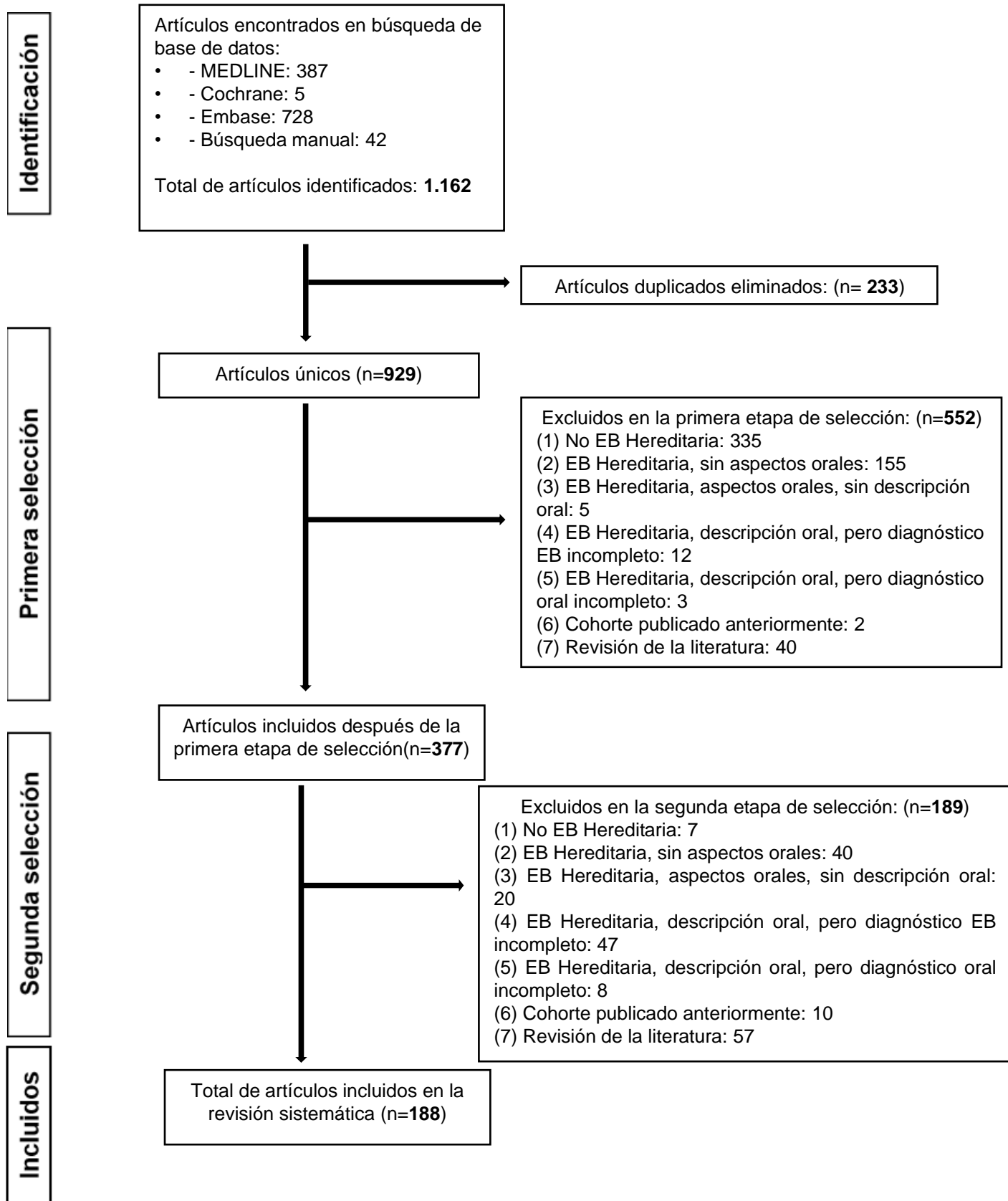


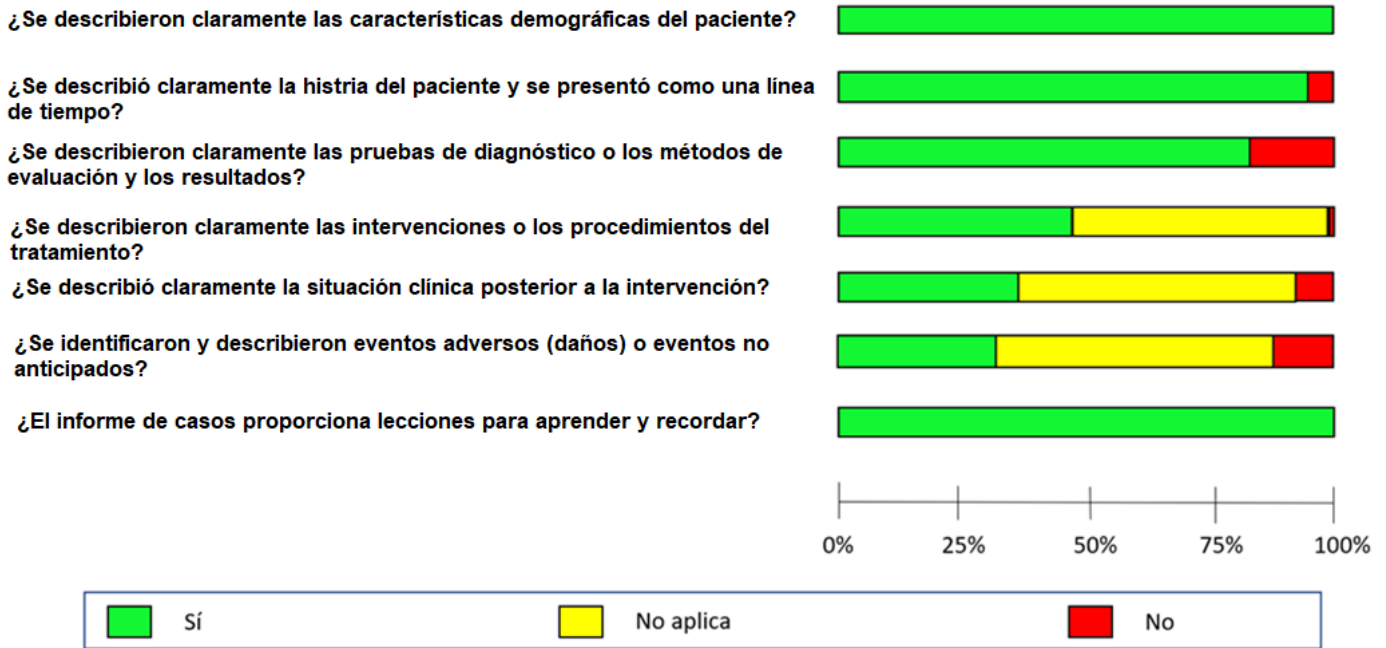
Figura 10- Flujograma del proceso de selección de artículos

6.2 Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales

A continuación, en la **Figura 11 (A, B, C, D Y E)**, se muestran los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales (El resultado de la evaluación de riesgo de sesgo de cada artículo individual se detalla en el **Anexo 6**). Estos se muestran graficados en barras que están coloreadas de manera representativa según el porcentaje obtenido de cada respuesta en cada criterio de evaluación. Además, se muestran separados por diseño de estudio.

A

Reporte de casos



Serie de casos

B



C

Casos y controles

¿Fueron los grupos comparables además de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?



¿Se combinaron adecuadamente los casos y los controles?



¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?



¿Se midió la exposición de manera estándar, válida y confiable?



¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?



¿Se identificaron factores de confusión?



¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?



¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y confiable para casos y controles?



¿Fue el periodo de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?



¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?



0% 25% 50% 75% 100%



Cohorte

D



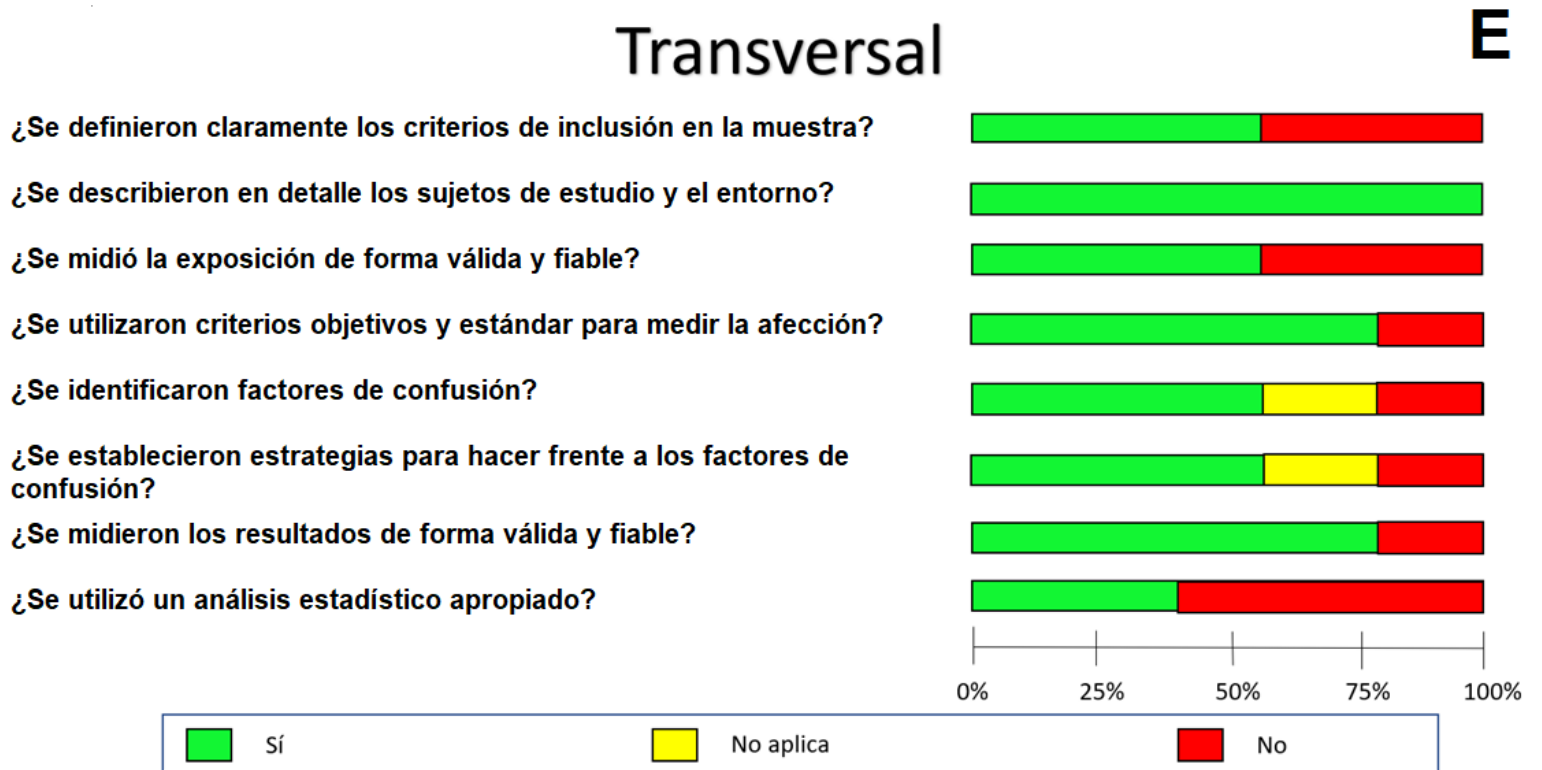


Figura 11 (A, B, C, D y E)- Resultados de la valoración de riesgo de estudios individuales graficados en barra según diseño de estudio

6.3 Manifestaciones orales en EB según subtipo de la enfermedad

El tipo, frecuencia y severidad de las manifestaciones orales en EB varían según subtipo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentaron algún tipo de lesión oral vesiculoampollosa, variando desde un tamaño pequeño, pasando por un tamaño discreto, hasta grandes ampollas y áreas de tejido de granulación. Estas lesiones pueden estar distribuidas en todas las superficies mucosas de la boca. Pacientes con RDEB generalizada eran los más severamente afectados (Wright y cols., 1991a; Wright y cols., 1994).

Los tejidos duros también presentaron distintos grados de compromiso dependiendo del subtipo de EB. Pacientes con JEB presentaban hipoplasia generalizada del esmalte, individuos con RDEB presentaban significativamente más lesiones de caries comparados con otros tipos de EB o pacientes controles (Wright y cols., 1994) y aquellos pacientes con EB Kindler presentaban mayor enfermedad periodontal (Wiebe y cols., 2003).

Un estudio reciente de 101 individuos con EB demostró que las ampollas orales estuvieron presentes en el 97% de los pacientes con RDEB, en el 45% de los pacientes con DDEB, 38% en pacientes con EBS y en un 37% de los pacientes con JEB, mientras que otras características como la microstomía estaban presentes en un 54% de los casos con RDEB, 7% de los con JEB y en ningún paciente con DDEB y EBS (Ergun y cols., 1992).

6.3.1 Manifestaciones orales en EB Simplex (EBS):

La mayoría de la literatura sobre aspectos orales en EBS incluida en esta revisión precede a la última clasificación (2020), es por esto que este texto incluye a EBS como un solo grupo y solo se describió información del subtipo específico cuando estuvo disponible.

Anecdóticamente se reportó un caso de fisura labial unilateral derecha junto a una fisura palatina completa de un infante de 13 meses diagnosticado con EBS (Ozgun y cols., 2005).

- Afectación de tejido blando intraoral:

- *Úlceras orales en EBS*

En el primer reporte de frecuencia de ulceración de la mucosa oral en EBS publicado en 1942 se describió que el 20% de los pacientes presentaba lesiones (Touraine, 1942). Mas adelante, en 1991, una serie de casos reportó una mayor afectación de la mucosa oral en estos pacientes, aunque no siempre determinada mediante un examen clínico directo, ya que algunas veces se determinó mediante la historia o antecedente de ulceración oral. El 40,3% del grupo de 124 pacientes con EBS reportados en esta serie de casos presentaba úlceras orales. Dentro de ellos 95 eran del subtipo EBS localizada y 29 del EBS generalizada. El 34,7% y el 58,6% de cada subtipo respectivamente presentó úlceras orales. Aunque los padres de los participantes o los mismos participantes de esta serie de casos reportaron que la afectación de la mucosa oral era más común durante el periodo perinatal, algunos tuvieron ampollas persistentes durante la primera infancia o incluso más tarde (Wright y cols., 1991a).

- *Cáncer oral*

Se encontraron 2 reportes de pacientes que desarrollaron cáncer en la región maxilofacial. Uno de ellos es el de un paciente de 41 años con EBS con un patrón de herencia autosómico recesivo que desarrolló un carcinoma de células escamosas (CCE) en la lengua, en un sitio de frecuentes ampollas (Baek y cols., 2010). El otro es un reporte único de una persona mayor, de 66 años, con un diagnóstico de carcinoma celular de Merkel en la parótida derecha (Ong y cols., 2019).

6.3.1.a EBS localizada (EBS- loc):

No hay acuerdo en cuanto a la frecuencia de lesiones de mucosa oral en EBS localizada. Mientras que Haber reportó que personas con este subtipo no presentan lesiones en la mucosa oral (Haber y cols., 1985), Wright en 1991 reportó que el 34,7% (33/95) de los pacientes con EBS localizada tenía antecedentes o presencia de ampollas en la mucosa oral al examen clínico (Wright y cols., 1991a). Nueve años más tarde, en el 2000, Horn estudió una serie de 54

pacientes y describió que 4 individuos (7%) experimentaron ampollas intraorales (Horn y Tidman, 2000).

6.3.1.b EBS intermedia (EBS- intermed):

Se ha reconocido que los pacientes con este diagnóstico pueden presentar ampollas intraorales ocasionalmente, que son menos graves que las de otros tipos de EB (Haber y cols., 1985).

En una serie de 69 individuos, 17 de ellos (24%) experimentaron ampollas intraorales (Horn y Tidman, 2000).

En el reporte de caso de una niña de 3 años y 9 meses se describieron varias lesiones blancas y úlceras de varios tamaños en la mucosa bucal y encía, así como varios dientes cariados (Chuang y cols., 2015).

6.3.1.c EBS severa (EBS- sev):

Los pacientes con este diagnóstico presentan más lesiones en mucosa que los dos grupos descritos anteriormente. Una serie de casos reportó antecedentes de lesiones intraorales en el 58,6% (17 de 29) de los individuos con EBS Severa (Wright y cols., 1991a).

La serie reportada por Horn en el 2000 incluyó a 7 pacientes con EBS severa. Los 4 infantes del estudio presentaban ampollas intraorales y llanto ronco; no hay descripción intraoral de los otros 3 pacientes. Sin embargo, se informa que la gravedad de las ampollas disminuyó durante la infancia y la adolescencia en todos los pacientes (Horn y Tidman, 2000). La serie reportada por Lalor en 2018 describió que 3 de 5 pacientes tenían ampollas orales severas como recién nacidos, solo 1 tenía ampollas orales durante la infancia y el quinto paciente no presentaba ampollas en la mucosa (Lalor y cols., 2018). Los reportes de casos únicos también han descrito ampollas y lesiones orales frecuentes y comunes que afectan a todas las áreas de la mucosa oral, incluso unas pocas horas después del nacimiento (Huguen y cols., 2016; Tryon y cols., 2019; Vahidnezhad y cols., 2019). A veces, estas úlceras son tan dolorosas que los pacientes no son capaces de tolerar el cepillado de dientes debido al trauma en la mucosa (Vahidnezhad y cols., 2019). Por otro lado, hay reportes de pacientes que solo reportan ampollas

orales ocasionales (Vahidnezhad y cols., 2019). Anecdóticamente, se ha descrito una paciente con múltiples dientes neonatales y ampollas extensas en su cuerpo y alrededor de su boca (Johar y cols., 2014).

6.3.1.d EBS intermedia con distrofia muscular:

La descripción oral de los individuos con este subtipo de EBS causado por mutaciones en *PLEC* incluían ampollas hemorrágicas en la mucosa oral desde el nacimiento (Argyropoulou y cols., 2018), micrognatía, paladar ojival, policaries y erosiones (Lee y cols., 2017).

6.3.1.e EBS intermedia con cardiomiopatía:

En el 2016, se identificaron por primera vez mutaciones en el gen *KLHL24* en pacientes con EBS (Lin y cols., 2016). La última reclasificación de consenso de EB publicada en 2020 clasifica a los pacientes con mutaciones en el gen *KLHL24* como EBS intermedia con cardiomiopatía. En el paciente descrito en el primer artículo citado en este párrafo, la mucosa oral estaba levemente afectada (Lin y cols., 2016).

Un estudio reciente que incluyó a 7 pacientes informó que el 43% de ellos tenían ulceraciones orales frecuentes (Lee y cols., 2017).

6.3.2 Manifestaciones orales en EB de la unión (JEB)

El último esquema de clasificación de EB (2020) reconoce, además de los 2 subtipos principales, otros subtipos menos comunes y trastornos sindrómicos como JEB localizada, JEB inversa, JEB de inicio tardío, síndrome laringo-onicocutáneo (Síndrome LOC), JEB con atresia pilórica y JEB con enfermedad pulmonar intersticial y síndrome nefrótico (Has y cols., 2020).

Al igual que para EBS, la mayoría de la literatura sobre los aspectos orales de JEB precede a la última clasificación (2020) Se proporcionará una descripción precisa según la disponibilidad de esta.

- Afectación del tejido peri oral
- *Tejido de granulación peri oral*

Las lesiones con tejido de granulación peri oral y peri nasal tiende a desarrollarse entre el sexto y duodécimo mes de vida en pacientes con JEB Severa. Las lesiones se han observado en todos los pacientes con JEB Severa y tendieron a resolverse durante o después de la adolescencia en los pacientes que sobrevivieron (Wright y cols., 1991a). Se cree que este tipo de lesiones son patognomónicas de JEB Severa en pacientes adultos (Pearson y cols., 1974).

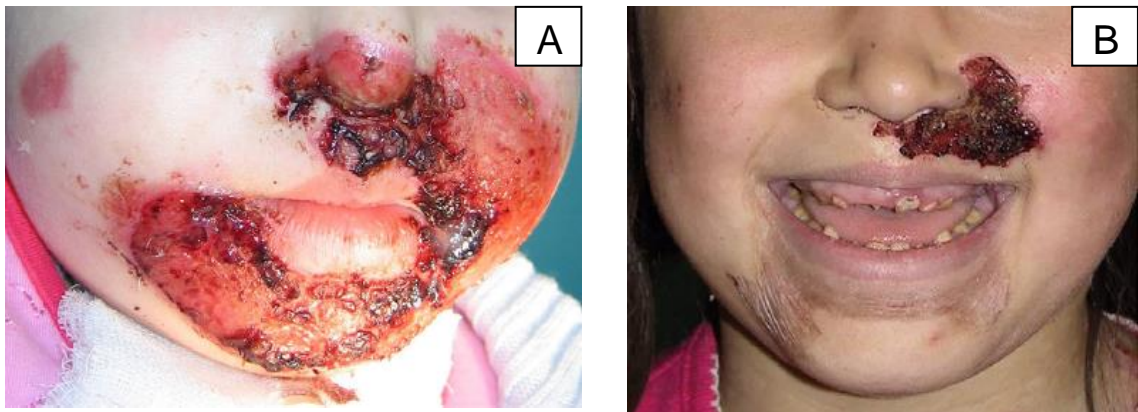


Imagen 1 (A y B). Áreas de tejido de granulación peri oral en pacientes de 2 (A) y 10 (B) años con JEB severa (Krämer y cols., 2020)

- *Microstomía*

Una serie de casos estudió la distancia de comisura a comisura y obtuvo una distancia promedio de 39,2 mm en JEB severa, 46,7 mm en JEB intermedia y 44,7 mm en los controles sanos. Estadísticamente estas diferencias no fueron significativas (Wright y cols., 1991a).

Un estudio de las funciones orales en EB reveló que 3 de 6 pacientes con JEB tenía una apertura bucal limitada (≤ 35 mm) (Stellingsma y cols., 2011).

o Afectación de tejido blando intraoral

Al examen intraoral es poco frecuente encontrar lesiones de la mucosa oral (Carroll y cols., 1983), sin embargo, al indagar sobre la historia de úlceras orales, la mayoría de los pacientes presentaban antecedentes de ampollas o áreas intraorales de tejido de granulación (83,3% en JEB severa, 91,6% en JEB intermedia) (Wright y cols., 1991). Los informes de recién nacidos sugieren que las

ampollas pueden desarrollarse durante la primera semana de vida (Allegaert y Naulaers, 2010). Estas lesiones pueden tardar varias semanas o meses en sanar y algunas incluso tardarán años. Sin embargo, las contracturas por cicatrices son infrecuentes (Crawford y cols., 1976; Wright y cols., 1991a; Wright y cols., 1994).

○ Afectación de tejido duro

- *Hipoplasia de esmalte generalizada*

La hipoplasia de esmalte generalizada ha sido reportada en 59 reportes de casos de personas con JEB (Arwill y cols., 1965; Brain y Wigglesworth, 1968; Lazarus, 1972; Gardner y Hudson, 1975; Crawford y cols., 1976; D'Angelo, 1981; Carroll y cols., 1983; Wright, 1984; Hayashi y cols., 1991; Wright y cols., 1994; Putnam y cols., 1995; Valari y cols., 1995; Wright y cols., 1999; Sadler y cols., 2005; Nakamura y cols., 2006; Brooks y cols., 2008; Blom, 2010; Yuen y cols., 2012; Diociaiuti y cols., 2013; Ungureanu y cols., 2014; Kiritsi y cols., 2015), así como en el 100% de los pacientes con JEB en una serie de casos (n=6 JEB severa, n= 19 JEB intermedia) (Wright y cols., 1993a). La hipoplasia del esmalte se puede observar en las radiografías panorámicas como dientes con formación de esmalte delgado, anormal o severamente distrófico (Carroll y cols., 1983).



Imagen 2. Radiografía panorámica donde se observa un esmalte delgado, anormal y severamente hipoplásico en ambas denticiones de una paciente de 10 años diagnosticada con JEB e hipoplasia generalizada del esmalte (Krämer y cols., 2020)

La severidad de los defectos de esmalte varía de una persona a otra y de un diente a otro. En la serie reportada por Wright el 66,7% de los pacientes presentaba un esmalte rugoso y con poros, mientras que los demás casos presentaban un adelgazamiento generalizado y/o surcos del esmalte (Wright y cols., 1993a; Wright y cols., 1996).

Los pacientes con el subtipo JEB severa han mostrado una tendencia a tener un esmalte delgado ($\approx 40\mu\text{m}$), y sin prismas (Wright y cols., 1993a; Wright y cols., 1996), mientras que los pacientes con otros subtipos de JEB (intermedia), por otro lado, presentan un esmalte más grueso pero poroso y además, su estructura prismática se ha descrito como normal, pero interrumpida por marcadas oquedades en la superficie (Wright y cols., 1993a; Wright y cols., 1996).

Kirkham llevó a cabo una caracterización química del esmalte de los dientes de pacientes con JEB en comparación con el de los dientes de controles no afectados. Los resultados mostraron que el esmalte de los pacientes con JEB tenía un contenido de mineral por volumen de esmalte significativamente reducido, lo que resultaba en hipoplasia del esmalte (Kirkham y cols., 2000).

Se ha descrito que la hipoplasia del esmalte en pacientes con JEB es causada por mutaciones en los genes que codifican para laminina- 332 (LAMA3, LAMB3 y LAMC2), integrina - $\alpha 6\beta 4$ (ITGB4, ITGA6) y colágeno tipo XVII (COL17A1) (McGrath y cols., 1996; Wright y cols., 1996; Jonkman y cols., 2002; Nakamura y cols., 2006; Laimer y Nischler, 2008; Diociaiuti y cols., 2013). Esto se ha explicado debido al papel de estas proteínas en la adhesión celular en el epitelio odontogénico, que da lugar a los ameloblastos, las células que producen el esmalte dental.

La Laminina- 332 juega un papel vital en todas las etapas de la formación del esmalte. En las etapas pre- secretoras y de maduración forma parte de la lámina basal y media la adhesión de los ameloblastos a la matriz de esmalte en la etapa secretora. La adhesión deficiente de ameloblastos da como resultado una filtración de suero hacia el esmalte en desarrollo, lo que provoca una retención de albúmina que inhibe la mineralización de este (Kirkham y cols., 2000; Yuen y cols., 2012). La caracterización química llevada a cabo por Kirkham reveló la presencia de suero de albumina en el esmalte de pacientes con JEB, en contraste con el

esmalte de pacientes control y el esmalte de pacientes con EB Distrófica, donde este no fue detectado (Kirkham y cols., 1996; Kirkham y cols., 2000)

Algunos autores sugieren que la hipoplasia del esmalte generalizada en la EB es patognomónica de la JEB y, por lo tanto, el fenotipo de los dientes puede utilizarse como guía para el diagnóstico del tipo de EB cuando no se dispone de pruebas de laboratorio más precisas (Bohaty y cols., 1998).

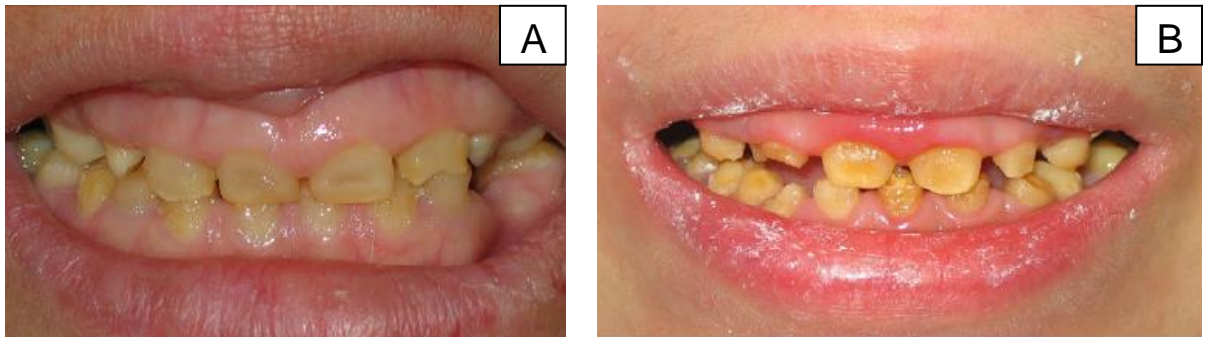


Imagen 3 (A y B). Hipoplasia del esmalte generalizada en pacientes con JEB (Krämer y cols., 2020).

- *Anomalías de la erupción*

Las anomalías en la erupción dentaria han sido descritas en 3 reportes (Crawford y cols., 1976; Wright y cols., 1999; Brooks y cols., 2008). Wright especificó que las anomalías de la erupción pueden afectar a dientes individuales, anteriores y/o posteriores, no necesariamente a la dentición completa (Wright y cols., 1999).

6.3.2.a JEB severa:

Fueron reportadas lesiones orales, incluyendo antecedentes y/o presencia de ampollas, en el 83,3% de un grupo de pacientes con JEB severa (Wright y cols., 1991a).

Han sido descritos en casos individuales la presencia de placas blancas que sangraban al intentar removerlas, úlceras y erosiones en las encías, paladar blando, paladar duro y labios (Kittridge y cols., 2014; Parsapour y cols., 2001).

o Hallazgos menos frecuentes

Se reportó un caso aislado de un niño de 6 años de edad con JEB severa que se había sometido a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas que presentó 2 granulomas piogénicos en la lengua, en distintos sitios, con 8 meses de diferencia. Ambos granulomas se extirparon con éxito sin recurrencia (Cheney-Peters y Lund, 2016).

6.3.2.b JEB intermedia:

Fueron reportadas lesiones orales, incluyendo antecedentes y/o presencia de ampollas, en el 91,6% de un grupo de 12 pacientes (Wright y cols., 1991a). Es posible que las ampollas no estén presentes al momento del examen, pero el paciente puede tener antecedentes positivos de membranas mucosas orales afectadas (Momeni y Pieper, 2005). Hintner, en un reporte de la anteriormente llamada Epidermólisis Bullosa Atrófica Benigna Generalizada GABEB, reportó ampollas y úlceras en la mucosa oral de los pacientes durante la infancia. Estas lesiones tendieron a mejorar después de la pubertad. Pocos pacientes tenían formación continua de ampollas en las membranas mucosas orales. Las erosiones que resultaron de la formación de ampollas siempre sanaron sin dejar cicatrices (Hintner y Wolff, 1982).

En una cohorte de 12 pacientes con JEB intermedia, causada por mutaciones en el gen COL17A1 que codifica colágeno tipo XVII, se informa que 2 pacientes tenían ampollas orales a veces, mientras que un tercer paciente no tenía afectación de las membranas mucosas. No hay información sobre ampollas orales de los otros 9 pacientes. En esta misma cohorte se describió que los 12 pacientes tenían amelogénesis imperfecta (oquedades en el esmalte) (Pasmooij y cols., 2007).

La presencia de defectos del esmalte en portadores de mutaciones en COL17A1 ha sido reportada en dos familias (Murrell y cols., 2007; Almaani y cols., 2009).

Curiosamente, en la familia de una paciente con JEB intermedia causada por una mutación en LAMA3, donde la paciente afectada presentaba erosiones orales ocasionales e hipoplasia del esmalte, dos portadores sanos de las mutaciones nulas de LAMA3 también presentaban defectos en el esmalte, que consistían en rugosidades y poros (Yuen y cols., 2012).

6.3.2.c Síndrome LOC:

Varios informes han descrito la presencia de hipoplasia generalizada del esmalte en estos pacientes, con dientes hipoplásicos amarillos y pequeños (Shabbir y cols., 1986; Ainsworth y cols., 1991; Ainsworth y cols., 1992; Phillips y cols., 1994; Barzegar y cols., 2013; Sarkar y cols., 2015).

6.3.2.d JEB con atresia pilórica (JEB- PA):

Todos los reportes de pacientes con JEB-PA describen hipoplasia generalizada del esmalte (Hayashi y cols., 1991; Valari y cols., 1995) debido a mutaciones en ITGB4, el gen que codifica la proteína integrina $\beta 4$ (Andrea Diociaiuti y cols., 2013).

6.3.2.e JEB de inicio tardío:

La búsqueda sistemática de literatura realizada en este estudio solo identificó 1 artículo que describía las características orales de la JEB de inicio tardío. Aunque el informe no cumple con el criterio de inclusión de un diagnóstico de EB bien documentado (idealmente con análisis de inmunofluorescencia o mutación), se decidió incluir el caso ya que representa la única evidencia disponible para las manifestaciones orales de este subtipo poco común. Dos hermanos con estudios microscópicos electrónicos que apoyaban la JEB (ampolla formada entre la dermis y la epidermis por encima de la membrana dérmica) presentaban un defecto de esmalte amarillento en toda la dentición (Nakar y cols., 1992).

6.3.3 Manifestaciones orales en EB Distrófica (DEB):

El sello distintivo de este tipo de EB son las cicatrices que siguen a la formación de ampollas, tanto en la piel como en una variedad de mucosas (Has y cols., 2020). En comparación a los tipos de EB anteriormente descritos, los pacientes con DEB presentan más manifestaciones orales como consecuencia de la fragilidad en sus mucosas.

Un estudio comparativo publicado en 1992 comparó la microstomía y la anquiloglosia en una cohorte de 246 pacientes con EB, identificando ambas

características solo en individuos afectados por DEB (Travis y cols., 1992).

6.3.3.a DEB Dominante (DDEB):

- Afectación de tejidos blandos

No hay consenso sobre el grado de compromiso de la mucosa oral en DDEB. Un artículo de revisión indicó que el 20% de los pacientes tenía ampollas y milia en la mucosa oral (Touraine, 1942; Andreasen y cols., 1965), mientras que un estudio de casos y controles indicó que el 89,6% (n=37) de los pacientes tenía antecedentes o características clínicas de ampollas en la mucosa oral y que un 49% presentaba milia (Wright y cols., 1991a).

Los reportes de casos individuales varían desde pacientes sin ninguna afectación de la mucosa (Drummond y Jury, 2019) a pacientes con frecuentes ampollas intraorales como resultado de traumatismos menores (Brain y cols., 1999), inflamación gingival severa, lesiones erosivas en la región vestibular de la zona molar mandibular y microstomía (sin medida) (Parushetti y cols., 2013). Es de destacar que las secuelas de cicatrización como la obliteración del vestíbulo y la anquiloglosia no parecen ser complicaciones a largo plazo de las úlceras o ampollas presentes en la mucosa oral de estos pacientes (Wright y cols., 1991a; Parushetti y cols., 2013), sin embargo, sí se ha descrito la reducción y ausencia de encía queratinizada (Brain y cols., 1999).

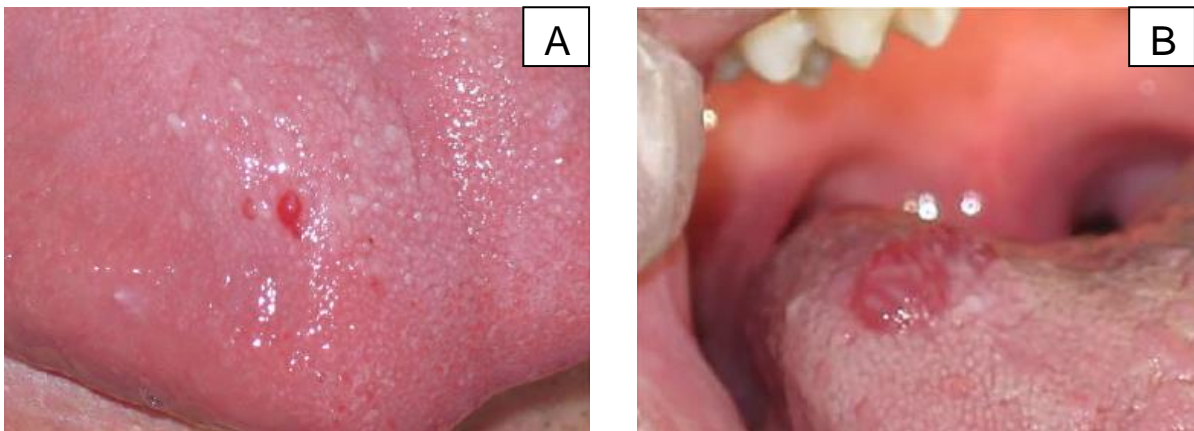


Imagen 4. Ampollas hemorrágicas en lengua de pacientes diagnosticados con DDEB (Krämer y cols., 2020).

- Afectación de tejidos duros

Los pacientes con DDEB no parecen tener un riesgo mayor de desarrollar lesiones de caries (Wright y cols., 1994).

6.3.3.b Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva (RDEB):

A la fecha, se reconocen 6 subtipos de RDEB: RDEB severa, RDEB intermedia, RDEB inversa, RDEB localizada, RDEB pruriginosa y RDEB self- improving (Has y cols., 2020). El subtipo severo presenta las manifestaciones orales más extensas. Dado que los esquemas de clasificación han cambiado en los últimos años y la literatura que describe las características orales a menudo precede a los esquemas de clasificación actuales, existe cierta superposición de las descripciones clínicas.

6.3.3.b.i RDEB Generalizada:

El siguiente párrafo incluye pacientes con RDEB severa y RDEB intermedia.

- Afectación del tejido peri oral

- *Microstomía*

La microstomía progresiva (Wright y cols., 1991; Krämer, 2010) afecta a casi todos los pacientes con RDEB generalizada (Haas, 1968; Reed y cols., 1974; Crawford y cols., 1976; Block y Gross, 1982; Camm y cols., 1991; Wright y cols., 1991a; Moghadam y cols., 1992; Wright y cols., 1994; Harel-raviv y cols., 1995; Finke y cols., 1996; Olsen y Bourke, 1997; Peñarrocha-Diago y cols., 2000; Serrano Martínez y cols., 2001; Serrano-Martínez y cols., 2003; De Benedittis y cols., 2004; Silva y cols., 2004; Pekiner y cols., 2005; Azrak y cols., 2006; Lee y cols., 2007; Peñarrocha y cols., 2007; Oliveira y cols., 2008; Pacheco y cols., 2008; Siqueira y cols., 2008; Stavropoulos y Abramowicz, 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Muller y cols., 2010; Oliveira y cols., 2010; Cuadrado-Corrales y cols., 2011; Reddy y cols., 2011; Rekka y cols., 2011; Stellingsma y cols., 2011; Torres y cols., 2011; Djuric y cols., 2012; Kummer y cols., 2013; Danescu y cols., 2014; Puliyl y cols., 2014; Korolenkova, 2015; Al-Abadi y cols., 2016; Mello y cols., 2016; Delebarre y cols., 2019).

A pesar de esto, esta característica no es exclusiva del subtipo RDEB generalizada ya que también puede estar presente en el subtipo RDEB inversa y JEB severa. (Wright y cols., 1991a; Wright y cols., 1994). Se ha reportado que el grado de microstomía de los pacientes con RDEB severa en más del 80% de los individuos afectados es severa (Peñarrocha-Diago y cols., 2000; Serrano Martínez y cols., 2001; Serrano-Martínez y cols., 2003; Azrak y cols., 2006; Peñarrocha y cols., 2007; Stavropoulos y Abramowicz, 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Korolenkova, 2015).

Se han utilizado diferentes técnicas para medir la microstomía (Wright y cols., 1991a; Serrano Martínez y cols., 2001; Stellingsma y cols., 2011; Leal y cols., 2016), por lo que no es factible comparar los resultados.

La causa exacta de la microstomía en RDEB severa no está clara, aunque parece reflejar la cicatrización de la mucosa labial, bucal y de las comisuras (Block y Gross, 1982; Wright y cols., 1991a; Stavropoulos y Abramowicz, 2008). En varios pacientes pueden palpase las bandas cicatriciales fibrosas en las comisuras (Torres y cols., 2011) y en la mucosa bucal bilateralmente (Puliyel y cols., 2014).

La microstomía puede dar lugar a una amplia variedad de problemas funcionales y estéticos que incluyen dificultades para comer, hablar, mantener la higiene bucal y el compromiso estético del tercio inferior del rostro. Además, el tratamiento odontológico y la anestesia general pueden ser complicados en pacientes con esta manifestación (Wright y cols., 1994; Serrano Martínez y cols., 2001; George y cols., 2009).



Imagen 5. Limitación de la apertura bucal (microstomía) en un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- Afectación de tejido blando intraoral

- *Úlceras y ampollas orales*

La mucosa oral de los pacientes con RDEB generalizada es extremadamente friable y puede desprenderse fácilmente cuando se toca (Haas, 1968; Finke y cols., 1996). La formación de ampollas recurrentes en la mucosa oral fue común, afectando a casi todos los pacientes (Album y cols., 1977; Block y Gross, 1982; Nicopoulou-Karayianni y Patsakas, 1988; Camm y cols., 1991; Harel-raviv y cols., 1995; Olsen y Bourke, 1997; Grover, 2001; Serrano Martínez y cols., 2001; Serrano-Martínez y cols., 2003; Silva y cols., 2004; Pekiner y cols., 2005; Oliveira y cols., 2008; Pacheco y cols., 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Oliveira y cols., 2010; Cuadrado-Corrales y cols., 2011; Rekka y cols., 2011; Reddy y cols., 2011; Torres y cols., 2011; Kummer y cols., 2013; Singh-Rambiritch y cols., 2013; Danescu y cols., 2014; Puliyl y cols., 2014; Korolenkova, 2015; Mello y cols., 2016).

Las ampollas pueden estar llenas de fluido seroso o hemorrágico de sangre y pueden surgir en cualquier superficie de la mucosa oral, especialmente en la lengua (Serrano Martínez y cols., 2001; Oliveira y cols., 2008; Pacheco y cols., 2008).



Imagen 6. Ampolla hemorrágica en la lengua de un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).



Imagen 7. Ampolla con fluido seroso cubriendo 3/5 de la lengua de un recién nacido diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

Algunas de estas lesiones pueden ser causadas por bordes afilados de dientes fracturados/cariados o por restauraciones (Korolenkova, 2015). Los pacientes pueden no permitirle a los clínicos que toquen su mucosa oral por temor a producir nuevas heridas y dolor (Camm y cols., 1991; Muller y cols., 2010). En los recién nacidos estas erosiones pueden hacer que la alimentación oral sea muy desafiante, necesitando muchas veces mamaderas especiales (Pawlaczyk y cols., 2003). Los pacientes adultos pueden tolerar una dieta normal, pero la aparición frecuente de úlceras orales y disfagia puede limitar su dieta a una dieta líquida (Reddy y cols., 2011).



Imagen 8. Ampolla hemorrágica en el paladar de un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- *Ausencia de papilas linguales (Lengua depapilada)*

Las papilas linguales de los pacientes reportados o estudiados estaban ausentes. Esto a menudo se denomina depapilación completa (Boyer y Owens, 1961; Crawford y cols., 1976; Album y cols., 1977; Block y Gross, 1982; Wright y cols., 1991a; Wright y cols., 1993b; Serrano Martínez y cols., 2001; Pekiner y cols., 2005; Azrak y cols., 2006; Oliveira y cols., 2008; Siqueira y cols., 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Reddy y cols., 2011; Torres y cols., 2011; Kummer y cols., 2013; Singh-Rambiritch y cols., 2013; Puliyl y cols., 2014; Al-Abadi y cols., 2016) y se ha descrito como una consecuencia de ampollas y cicatrices orales recurrentes (Wright y cols., 1991a).



Imagen 9. Ausencia de papilas linguales en un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- *Ausencia de rugas palatinas*

La ausencia de rugas palatinas también ha sido descrita en pacientes con RDEB generalizada (Wright y cols., 1991a; Pekiner y cols., 2005; Puliyl y cols., 2014) como una consecuencia de ampollas y cicatrices orales recurrentes (Wright y cols., 1991a).

- *Anquiloglosia*

La anquiloglosia presuntamente secundaria a ulceración es común, de hecho estaba reportada en todos los casos (Reed y cols., 1974; Crawford y cols., 1976; Nicopoulou-Karayianni y Patsakas, 1988; Wright y cols., 1991a; Wright y cols.,

1993b; Wright y cols., 1994; Peñarrocha-Diago y cols., 2000; Serrano Martínez y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Silva y cols., 2004; Azrak y cols., 2006; Peñarrocha y cols., 2007; Oliveira y cols., 2008; Siqueira y cols., 2008; Stavropoulos y Abramowicz, 2008; Oliveira y cols., 2010; Cuadrado-Corrales y cols., 2011; Reddy y cols., 2011; Kummer y cols., 2013; Puliyel y cols., 2014; Korolenkova, 2015; Al-Abadi y cols., 2016; McPhie y cols., 2016).

Un estudio sobre funciones orales en pacientes EB reveló que solo 7 de 10 paciente con RDEB podían sacar la lengua hacia adelante, con un promedio de extensión de la lengua de solo 6 mm más allá de los dientes anteriores. En el mismo estudio, solo 2 de 9 pacientes pudieron colocar la punta de la lengua en la mejilla izquierda y 1 de 8 en la mejilla derecha (Stellingsma y cols., 2011).

Un reporte explicó las dificultades de alimentación de un recién nacido debido a una anquiloglosia severa y la ayuda de una mamadera especial diseñada para bebés con capacidad de succión deteriorada para una alimentación adecuada (McPhie y cols., 2016).



Imagen 10. Anquiloglosia en un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- *Obliteración del vestíbulo oral*

La cicatrización en las formas generalizadas de RDEB puede dar lugar a la obliteración de los vestíbulos labial y bucal (Boyer y Owens, 1961; Crawford y cols., 1976; Nicopoulou-Karayianni y Patsakas, 1988; Wright y cols., 1991a; Wright y cols., 1994; Harel-raviv y cols., 1995; Olsen y Bourke, 1997; Peñarrocha-Diago y

cols., 2000; Serrano Martínez y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Pekiner y cols., 2005; Azrak y cols., 2006; Peñarrocha y cols., 2007; Siqueira y cols., 2008; Oliveira y cols., 2010; Puliyeel y cols., 2014; Korolenkova, 2015; Al-Abadi y cols., 2016; Delebarre y cols., 2019) y, por lo tanto, tiene el potencial de comprometer la higiene bucal del paciente, el tratamiento dental y el uso de prótesis removible.



Imagen 11. Obliteración del vestíbulo oral en un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- *Riesgo de Cáncer*

El carcinoma de células escamosas (CCE) se ha descrito como la principal causa de muerte en pacientes con EB (Fine, 1999). Se han reportado pocos casos que afecten a la cavidad oral. Dentro de ellos la lengua es el sitio más afectado, aunque también se han reportado tumores en el labio y el paladar duro. La edad de diagnóstico osciló entre los 25 y los 54 años. Al menos 3 casos han sido mortales (Schiller, 1960; Reed y cols., 1974; Wright y cols., 1991a; Martinez y cols., 1992). Es de destacar que el CCE oral también se ha descrito en EBS recesiva (Baek y cols., 2010) y en EB Kindler (Lotem y cols., 2001; Saleva y cols., 2018).

- *Enfermedad Periodontal*

Se reportaron extensos depósitos de placa bacteriana y cálculo en la mayoría de los pacientes reportados (Haas, 1968; Crawford y cols., 1976; Harel-raviv y cols., 1995; Olsen y Bourke, 1997; Silva y cols., 2004; Azrak y cols., 2006; Oliveira y

cols., 2008; Pacheco y cols., 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Reddy y cols., 2011; Mello y cols., 2016; Peñarrocha-Oltra y cols., 2020).

En un estudio realizado por Harris y cols. en 2001 la puntuación media de la placa bacteriana medida mediante una modificación del índice de O'Leary reveló valores más altos para los pacientes con DEB (n=23; 18 RDEB, 5 DDEB) en la dentición primaria ($33,7 \pm 31,3$) y la dentición permanente ($28,6 \pm 31,1$) en comparación a un grupo de 23 pacientes control ($1,8 \pm 3,3 / 4,6 \pm 5,6$ respectivamente) (Harris et al., 2001). Además, se encontró que las puntuaciones medias de Gingivitis (utilizando el índice gingival simplificado) eran significativamente mayores en pacientes con DEB (n=23; 18 RDEB, 5 DDEB), tanto en dentición primaria ($21,5 \pm 29$) como en dentición permanente ($27,5 \pm 34,9$), en comparación con el grupo de pacientes control ($0,00/ 2 \pm 4,6$ respectivamente) (Harris y cols., 2001).

A menudo se reportó Gingivitis o inflamación gingival (Oliveira y cols., 2008; Reddy y cols., 2011; Singh-Rambiritch y cols., 2013; Mello y cols., 2016).



Imagen 12. Extensos depósitos de placa bacteriana e inflamación gingival en un paciente diagnosticado con RDEB (Krämer y cols., 2020).

Fortuna en 2015 encontró que el eritema era la lesión gingival más prevalente en pacientes con DEB (66,2%), siendo el subtipo RDEB severa generalizada el que alcanzó la puntuación media más alta (Fortuna y cols., 2015).

Puliyel en 2014 encontró sacos periodontales profundos en el periodontograma.

Sin embargo, se explicó que correspondían a pseudosacos, principalmente en los dientes posteriores. Además, encontró inflamación y sangrado gingival en todos los dientes, además de una gran acumulación de placa bacteriana y cálculo, especialmente en la superficie lingual y vestibular de los dientes posteriores mandibulares. Había ausencia de recesiones gingivales (Puliyel y cols., 2014).

Solo Al- Abadi ha reportado una movilidad aumentada y pérdida de hueso alveolar de los dientes anteriores inferiores (Al-Abadi y cols., 2016).

A pesar de esto no parece haber un riesgo mayor de afectación de la membrana periodontal ni del hueso en pacientes con RDEB (Harel-raviv y cols., 1995).

Un estudio retrospectivo sobre implantes dentales en pacientes con RDEB publicado por Peñarrocha en 2020 demostró una tasa de supervivencia clínica del implante de 97,5%. A pesar de esto, el 50% de los implantes presentaba signos de inflamación y se observó sangrado al sondaje en el 67,5% de ellos. La profundidad al sondaje se mantuvo en 1- 3 mm en el 96,2% de los implantes y el 52,5% mostro una retracción de la mucosa periimplantaria de 0 mm tras un seguimiento medio de 7,7 años. La presencia de mucosa queratinizada en la zona vestibular de los implantes se observó en el 62% de los casos, mientras que el 38% restante no presentaba mucosa queratinizada (tejido blando periimplantario móvil) La pérdida ósea periimplantaria tras 7,7 años de seguimiento fue de solo $1,65 \pm 0,54$ mm (Peñarrocha-Oltra y cols., 2020).

- *Saliva*

Un estudio realizado por Leal y colaboradores en 2016 comparó la hidratación de las mucosas, el flujo salival, el pH y la capacidad buffer de los individuos con EB con un grupo de pacientes control y no encontró diferencias significativas entre los dos grupos (Leal y cols., 2016).

Una investigación realizada por Wright no encontró cambios en el flujo salival. En esa cohorte de pacientes con RDEB se observaron niveles significativamente elevados de IgA salival, albúmina y proteínas totales; muy probablemente relacionado con la alta prevalencia de ampollas orales. No se encontró evidencia que apoye una asociación entre la función salival y caries dental (Wright y cols., 1991b).

- Afectación de tejidos duros

- *Caries*

Los pacientes con RDEB tienen índices de lesiones de caries significativamente más altas (índice COPD (Cariados- Obturados- Perdidos) que los pacientes control (Wright y cols., 1994; Harris y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Korolenkova, 2015; Leal y cols., 2016).

Los reportes de casos individuales también destacan a menudo una mayor presencia de dientes cariados (Block y Gross, 1982; Camm y cols., 1991; Finke y cols., 1996; Pekiner y cols., 2005; Oliveira y cols., 2008; Pacheco y cols., 2008; Lindemeyer y cols., 2009; Cuadrado-Corrales y cols., 2011; Reddy y cols., 2011; Rekka y cols., 2011; Singh-Rambiritch y cols., 2013; Danescu y cols., 2014; Al-Abadi y cols., 2016).

Se ha reportado que algunos pacientes han tenido dolor (Rekka y cols., 2011; Al-Abadi y cols., 2016), abscesos (Serrano Martínez y cols., 2001; Rekka y cols., 2011; Al-Abadi y cols., 2016) y/o celulitis secundaria a una infección periapical (Album y cols., 1977; Rekka y cols., 2011); mientras otros pacientes habían perdido toda su dentición por caries (Block y Gross, 1982; Lee y cols., 2007; Muller y cols., 2010) presentando además rebordes alveolares muy pequeños (Muller y cols., 2010).

Se han observado extensas lesiones de caries específicamente en la superficie lingual de dientes mandibulares posteriores (Puliyel y cols., 2014).

Un estudio sobre el contenido mineral, de carbonato, proteínas y la composición de aminoácidos del esmalte de dientes de pacientes con RDEB mostro que no existe una alteración química en su estructura (Kirkham y cols., 1996).

Los factores de riesgo asociados con este índice de caries elevado incluyen: dieta blanda, apertura bucal limitada y contractura de los dedos que dificultan la mantención de la higiene bucal (Leal y cols., 2016).

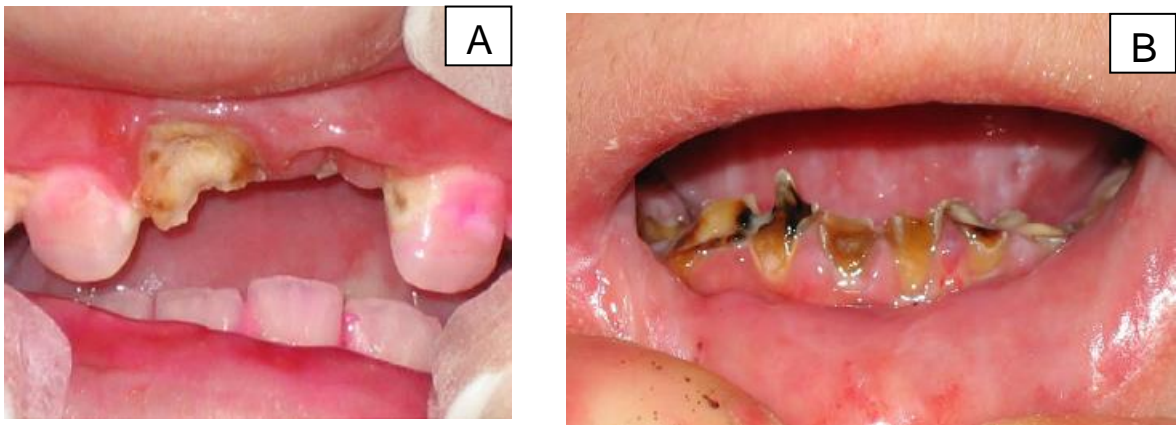


Imagen 13 (A y B). Múltiples y extensas lesiones de caries en pacientes de 12 (A) y 20 (B) años diagnosticados con RDEB (Krämer y cols., 2020).

- *Alteraciones oclusales*

Se han descrito una variedad de anomalías oclusales en RDEB que incluyen aumento de overjet o resalte, overbite o escalón (Serrano Martínez y cols., 2001), apiñamiento severo (Camm y cols., 1991; Wright y cols., 1991a; Serrano Martínez y cols., 2001; De Benedittis y cols., 2004; Pacheco y cols., 2008; Korolenkova, 2015), relación molar de mordida cruzada (De Benedittis y cols., 2004; Pacheco y cols., 2008) y maloclusión de tipo clase II esquelética (Serrano Martínez y cols., 2001; Pacheco y cols., 2008).

Un estudio cefalométrico de 42 pacientes con RDEB encontró que la longitud mandibular era significativamente menor en esta cohorte de pacientes (Shah y cols., 2002), lo que agregó peso a la sugerencia de que la desproporción dentoalveolar significativa y el apiñamiento dental son características de la RDEB.

- *Madurez dental y agenesias*

Se han publicado dos estudios sobre la madurez y el desarrollo dentario en pacientes con RDEB y no se encontraron retrasos significativos del desarrollo (Kostara y cols., 2000; Liversidge y cols., 2005). Se ha reportado agenesia de un

único diente en 3 casos (Lindemeyer y cols., 2009; Torres y cols., 2011). No es posible establecer si la incidencia es diferente a la de la población general.

- *Crecimiento facial*

Un análisis cefalométrico de 42 pacientes con RDEB severa reveló que el grupo de pacientes con este subtipo de EB presentaba una longitud maxilar, longitud mandibular, altura facial media y altura facial inferior significativamente reducidas en comparación con los valores normales publicados. Además, los ángulos nasolabiales y de la silla eran significativamente mayores en pacientes RDEB (Shah y cols., 2002).

Los cambios en el esqueleto facial pueden reflejar una ingesta nutricional reducida (problemas de alimentación) y, por consiguiente, una reducción del crecimiento óseo (Shah y cols., 2002).

- *Salud ósea / Osteoporosis*

La osteoporosis se ha identificado cada vez más en pacientes con esta forma de RDEB (Fewtrell y cols., 2006). En un estudio realizado por Peñarrocha y colaboradores los registros radiográficos que consistían en radiografías panorámicas y tomografías computarizadas de la mandíbula revelaron una atrofia ósea extensa en 6 de 6 pacientes (Peñarrocha y cols., 2007). Durante la cirugía, se encontró que los rebordes alveolares de estos pacientes en todos los casos estaban atróficos (Peñarrocha-Diago y cols., 2000; Peñarrocha y cols., 2007).

o Hallazgos menos frecuentes

Se reportó un sialolito que medía 8 x 7 mm en la glándula submandibular de una mujer de 17 años con RDEB. La extracción fue un desafío debido a su microstomía y anquiloglosia (Primo y cols., 2013).

6.3.3.b.ii RDEB Inversa:

El subtipo RDEB Inversa es una forma poco común de EB. Los pacientes presentaron ampollas en las mucosas (especialmente sublinguales), anquiloglosia, ausencia de papilas linguales, ausencia de arrugas palatinas, obliteración parcial

del vestíbulo y microstomía secundaria a cicatrización y milia oral (Pearson y Paller, 1988; Wright y cols., 1993b; Lin y cols., 1995; Danescu y cols., 2014).

Cabe destacar la afectación esofágica y la disfagia que afectaba al 90% de un grupo de 10 pacientes (Wright y cols., 1993b).

- Afectación de tejidos duros

En un estudio que incluía 10 pacientes diagnosticados con este subtipo se reportó una prevalencia significativamente mayor de lesiones de caries (COPS: 50,9) en estos pacientes en comparación con el grupo de pacientes control (COPS: 12,8)

Las anomalías de esmalte solo se han reportado en 1 paciente que tenía un defecto del esmalte localizado en un diente, que probablemente ocurrió por una causa no relacionada a EB (Wright y cols., 1993b)

6.3.3.b.iii RDEB de inicio tardío:

Se han descrito las características orales de una paciente de 54 años de edad con RDEB de inicio tardío, que presentaba microstomía progresiva (apertura bucal de 25 mm), dolor en la mandíbula y cicatrices gingivales (Schauer y cols., 2018).

6.3.4 Manifestaciones orales en Epidermólisis Bullosa Kindler (KEB)

- Afectación del tejido peri oral

Las áreas peri orales pueden presentarse con erosiones, costras y quelitis crónica (Ricketts y cols., 1997; Lotem y cols., 2001; Chimenos-Küstner y cols., 2003; Lanschuetzer y cols., 2003; Mansur y cols., 2007; Has y cols., 2008; Yazdanfar y Hashemi, 2009; Zhou y cols., 2009; Ghosh y cols., 2010; Wada y cols., 2012; Anwar y cols., 2014; Krishna y cols., 2014; Saleva y cols., 2018; Souldi y cols., 2018).

Anecdóticamente, se ha reportado en una paciente de 7 años quelitis glandular en el labio inferior (Krishna y cols., 2014).

- *Microstomía*

Se ha reportado microstomía, probablemente debido a fibrosis de las comisuras orales, en varios pacientes con KEB (Hacham-Zadeh y Garfunkel, 1985; Wiebe y

cols., 1996; Ricketts y cols., 1997; Suga y cols., 2000; Lanschuetzer y cols., 2003; Sharma y cols., 2003; Wiebe y cols., 2008; Zhou y cols., 2009; Ohashi y cols., 2015; Souldi y cols., 2018; Gkaitatzi y cols., 2019). Sin embargo, muchos pacientes no se quejan de este problema funcional. No se han identificado estudios sobre la gravedad o prevalencia de esta característica oral en este tipo de EB.

○ Afectación de tejidos blandos intraorales

Mientras que algunos pacientes, particularmente los más jóvenes, no reportaron afectación de la mucosa oral (Gupta y cols., 2011; Lennartz y cols., 2012; Diociaiuti y cols., 2016; Kartal y cols., 2015), otros reportaron pocas úlceras (Khan y Fazal, 2008; Ghosh y cols., 2010) y un tercer grupo de pacientes presentaban mucosa frágil y úlceras dolorosas diseminadas por toda la mucosa oral, afectando el reborde alveolar, el paladar blando, labio y piso de la boca (Ghosh y cols., 2010; Barbosa y cols., 2016; Saleva y cols., 2018; Gkaitatzi y cols., 2019).

Pequeñas series de casos presentan resultados desiguales: en una serie solo 1 de 3 pacientes tenía afectación de la mucosa, (Kantheti y cols., 2016) mientras que en otras series, como la reportada por Mandiratta y Malik (n=2) y la reportada por Anwar y colaboradores (n=5), el total de los pacientes presentaba ulceración bucal (Anwar y cols., 2014; Mendiratta y Malik, 2018).

- *Obliteración del vestíbulo oral*

La obliteración parcial del vestíbulo oral, también descrita como “sinequias entre labios y encías”, “adherencias entre labios y encía” o “atrofia de la mucosa bucal” ha sido descrita en varios pacientes con KEB (Hacham-Zadeh y Garfunkel, 1985; Wiebe y cols., 1996; Ricketts y cols., 1997; Suga y cols., 2000; Lotem y cols., 2001; Lanschuetzer y cols., 2003; Ashton y cols., 2004; Angelova-Fischer y cols., 2005; Mansur y cols., 2007; Malik y cols., 2010; Ohashi y cols., 2015; Kargar y cols., 2018; Saleva y cols., 2018).

- *Enfermedad Periodontal*

Todos los estudios encontrados en esta revisión preceden a la nueva clasificación

periodontal del año 2018, por lo que se mencionan diagnósticos basados en la clasificación antigua.

Se ha prestado especial atención a la enfermedad periodontal, que inicialmente se reportó en dos pacientes (Wiebe y cols., 1996; Ricketts y cols., 1997). Posteriormente se comparó una serie de 18 pacientes con este tipo de EB con controles sanos que reveló que los pacientes con KEB tienen una mayor prevalencia (72% v / s 46%), aparición más temprana y progresión más rápida de la Periodontitis (Wiebe y cols., 2003).

La misma cohorte de Penagos en 2004 fue seguida y publicada con 26 individuos, de los cuales el 81% desarrolló Periodontitis severa con pérdida prematura de los dientes (Penagos y cols., 2004).

Múltiples reportes de pacientes únicos también destacan la salud gingival como una preocupación importante (Lotem y cols., 2001; Saleva y cols., 2018), incluyendo una paciente de 14 años que perdió todos sus dientes debido a una Periodontitis severa (Mansur y cols., 2007).



Imagen 14. Inflamación gingival generalizada en un paciente de 13 años diagnosticado con EB Kindler (Krämer y cols., 2020).

La mayoría de las descripciones de la enfermedad periodontal en pacientes con EB Kindler fueron publicadas por equipos médicos, por lo tanto usan descripciones más generales tales como: halitosis (Khan y Fazal, 2008; Ghosh y cols., 2010), gingivitis (Chimenos-Küstner y cols., 2003; Angelova-Fischer y cols., 2005; Zhou y

cols., 2009; Ghosh y cols., 2010; Malik y cols., 2010; Gökalp y Önder, 2012; Wada y cols., 2012; Dobrev y Vutova, 2015; Kargar y cols., 2018; Mendiratta y Malik, 2018; Roda y cols., 2018), gingivitis severa (Sharma y cols., 2003; Ghosh y cols., 2010; Techanukul y cols., 2011; Gomathy, 2013), estomatitis erosiva (Almeida y cols., 2013), gingivitis descamativa (Ricketts y cols., 1997; Chimenos-Küstner y cols., 2003; Gkaitatzi y cols., 2019), sangrado fácil (Ricketts y cols., 1997; Suga y cols., 2000; Angelova-Fischer y cols., 2005; Yazdanfar y Hashemi, 2009; Ghosh y cols., 2010; Mendes y cols., 2012; Gao y cols., 2015; Mendiratta y Malik, 2018), hipertrofia gingival (El Fekih y cols., 2011; Anwar y cols., 2014), periodontitis (Kavala y cols., 2007; Has y cols., 2008; Yazdanfar y Hashemi, 2009; Ghosh y cols., 2010; Anwar y cols., 2014; Krishna y cols., 2014; Chmel y cols., 2015; Dobrev y Vutova, 2015; Downey y cols., 2017; Kantheti y cols., 2016; Atzori y cols., 2018; Mendiratta y Malik, 2018; Souldi y cols., 2018; Gkaitatzi y cols., 2019), periodontitis severa (Mansur y cols., 2007; Mendes y cols., 2012; Gomathy, 2013; Gao y cols., 2015; Kartal y cols., 2015; Gkaitatzi y cols., 2019), pérdida ósea periodontal severa (Ricketts y cols., 1997), "dientes perdidos", "pérdida de dientes" o "mala conservación de los dientes" (Suga y cols., 2000; Chimenos-Küstner y cols., 2003; Sharma y cols., 2003; Emanuel y cols., 2006; Mansur y cols., 2007; Has y cols., 2008; Mendes y cols., 2012; Chmel y cols., 2015; Dobrev y Vutova, 2015; Gao y cols., 2015; Kartal y cols., 2015; Souldi y cols., 2018; Gkaitatzi y cols., 2019) y encías con áreas pseudomembranosas necróticas y sangrantes (Kartal y cols., 2015).

Curiosamente, y en contraste con la RDEB donde se informa ampliamente sobre la mala higiene de los pacientes, solo unos pocos informes describen una mala higiene dental en pacientes con este tipo; aunque la severidad de la enfermedad periodontal en la EB Kindler era más compleja (Sharma y cols., 2003; Mendiratta y Malik, 2018). Las series de casos reportadas hasta la fecha han mostrado lo siguiente: 4 de 5 pacientes egipcios, de 9 a 18 años, presentaban encías hipertróficas sangrantes, con Periodontitis leve a severa y pérdida de dientes en el paciente de mayor edad (Nofal y cols., 2008). Un pedigrí Palestino de 18 pacientes mostró que los 6 más jóvenes presentaban afectación oral mínima, 6 de mediana edad mostraban afectación oral moderada y los 6 de mayor edad presentaban una

afectación oral severa con enfermedad periodontal crónica, gingivitis descamativa y múltiples lesiones de caries (El hachem y cols., 2015).

La cohorte más grande reportada hasta ahora, que incluía 62 pacientes analizados sistemáticamente por Has y colaboradores en el 2011, presentó datos clínicos y genéticos. Los hallazgos incluían una afectación de la mucosa oral muy común, con un 83% (49 de 59) de los pacientes afectados, ya sea con sangrado, Periodontitis o microstomía. Al analizar los resultados por edad, se encontró que todos los pacientes mayores de 20 años tenían afectación de la mucosa oral (33/33), mientras que, en el grupo de 2 a 20 años, 17 de 26 pacientes tenían la mucosa oral afectada (Has y cols., 2011).

Los reportes escritos por dentistas, y más específicamente por periodoncistas, brindan más información sobre los aspectos periodontales de este tipo de EB.

Una paciente de 16 años con EB Kindler presentaba enfermedad periodontal avanzada de inicio precoz. Su encía sangraba excesivamente durante el cepillado de dientes e incluso de forma espontánea. Todos sus dientes primarios se exfoliaron entre los 4 y 7 años de edad y el incisivo central mandibular derecho permanente se exfolió espontáneamente a los 10 años de edad. Tras la realización de un examen oral se le asignó el diagnóstico de Periodontitis asociada a enfermedad sistémica (Wiebe y Larjava, 1999).

Una serie de casos de 5 pacientes emparentados de 6 a 14 años analizó las características clínicas, periodontales (periodontograma) y radiográficas. Se identificó microstomía en todos los pacientes. Mediante la anamnesis se determinó que al paciente de mayor edad se le extrajeron los dos primeros molares mandibulares debido a pérdida ósea y recesión gingival. La radiografía panorámica reveló reabsorción ósea alveolar en los 4 pacientes de 6 a 12 años de edad y reabsorción ósea alveolar severa en el paciente de 14 años. El examen periodontal mostró inflamación gingival severa, con sacos periodontales (> 4 mm) en los pacientes de 6 a 10 años y Periodontitis agresiva en los pacientes de 12 y 14 años con sacos periodontales profundos (≥ 7 mm). La encía de los pacientes era delgada y frágil, y el epitelio se desprendía con una abrasión menor. Las conclusiones clínicas sacadas de este estudio indican que el tratamiento periodontal y el cuidado dental regular centrado en una buena higiene bucal

pueden mejorar la salud periodontal de estos pacientes y la tasa de pérdida de hueso alveolar puede reducirse. Las visitas regulares al dentista son muy importantes para controlar la Gingivitis descamativa y la Periodontitis agresiva en pacientes con EB Kindler (Yildirim y cols., 2017).



Imagen 15. Periodontitis en un paciente de 33 años diagnosticado con EB Kindler (Krämer y cols., 2020).

- *Riesgo de cáncer*

El carcinoma de células escamosas (CCE) también puede presentarse en pacientes con EB Kindler. Hasta la fecha, se han reportado al menos 7 casos de CCE oral (Lotem y cols., 2001; Lanschuetzer y cols., 2003; Ashton y cols., 2004; Has y cols., 2006; Caldeira y cols., 2016; Saleva y cols., 2018; Souldi y cols., 2018), dos de los cuales fueron fatales (Saleva y cols., 2018; Souldi y cols., 2018). La edad de diagnóstico ha oscilado entre los 34 y los 53 años de edad y los sitios afectados incluyen paladar duro (uno de los casos se extiende hasta la mejilla derecha) (Lotem y cols., 2001; Souldi y cols., 2018), mucosa bucal (Caldeira y cols., 2016), labio superior (Lanschuetzer y cols., 2003; Ashton y cols., 2004) y labio inferior (Has y cols., 2006; Saleva y cols., 2018).

- o Afectación de tejidos duros

- *Caries*

Las lesiones de caries solo se mencionaron en 2 reportes (Malik y cols., 2010; Krishna y cols., 2014).

No hay indicios de que los pacientes con EB Kindler tengan una prevalencia de

caries diferente a la de la población sana.

De interés, se ha reportado solo una vez la rehabilitación oral con implantes dentales en estos pacientes, con fracaso a los 6 años (Chimenos-Küst y cols., 2003).

- Otros Hallazgos:

Manifestaciones como la pigmentación reticular en la mejilla (Chimenos-Küstner y cols., 2003; Wada y cols., 2012) pápulas hiperqueratósicas blancas en la mucosa bucal (Mas-Vidal y cols., 2010; Gkaitatzi y cols., 2019) y la xerostomía (Chimenos-Küstner y cols., 2003) son los hallazgos menos frecuentes.

Penagos en 2004 solo encontró leucoqueratosis de la mucosa oral en 3 de 26 pacientes, lo que respalda la afirmación de que este hallazgo es bastante infrecuente (Penagos y cols., 2004).

Tabla 2- Principales manifestaciones orales de los 4 tipos de EB y sus subtipos principales.

Abreviación NDPC¹: No hay Diferencia con Población Control (Wright y cols., 1994)

	EB Simplex	EB de la unión	EB Distrófica Dominante	EB Distrófica Recesiva	EB Kindler
<i>Tejido peri oral</i>	Puede presentar úlceras y erosiones en la cara	Tejido de granulación peri oral y peri nasal (principalmente en niños con subtipos severos)	Puede presentar algunas úlceras y erosiones en la cara	La mayoría de los pacientes presenta úlceras y erosiones en diferentes etapas de cicatrización en el rostro	Se pueden observar erosiones, costras y quelitis.
<i>Microstomía</i>	No reportado	Ha sido reportado en el 50%- 67% de los pacientes.	No reportado	Desarrollan microstomía progresiva. Severa en el 80% de los pacientes.	Puede estar presente. No todos los pacientes desarrollan esta manifestación.
<i>Úlceras orales</i>	Antecedentes de úlceras: EBS localizada: 7%-35% de los pacientes. EBS intermedia: 24%-43% de los pacientes. EBS severa: 59%-80% de los pacientes	Pocas lesiones al examen, gran porcentaje de antecedentes de grandes ampollas intraorales o tejido de granulación: 83%- 91%. Proceso de curación lento, la cicatrización intraoral es poco común.	Presente en el 20%- 90% de los pacientes.	Presente en el 97% de los pacientes, puede afectar a todas las superficies intraorales.	Varía entre pacientes, desde ausencia de úlceras hasta úlceras dolorosas en toda la mucosa oral.
<i>Lengua depapilada</i>	No reportado	No reportado	No reportado	Las papilas linguales están ausentes. También se reporta la ausencia de rugas palatinas.	No reportado
<i>Anquiloglosia</i>	No se observaron cicatrices significativas	No se observaron cicatrices significativas	No se observaron cicatrices significativas	Es común, puede afectar a todos los pacientes.	No se observaron cicatrices significativas
<i>Obliteración del vestíbulo oral</i>	No se observaron cicatrices significativas	No se observaron cicatrices significativas	Se ha reportado reducción de encía queratinizada.	Es común la obliteración del vestíbulo severa, puede afectar a todos los pacientes.	Ha sido descrito en varios pacientes la obliteración parcial del vestíbulo

<i>Cáncer oral de células escamosas (COCE)</i>	Solo se ha reportado 1 caso de 41 años de edad.	No reportado	No reportado	Ha sido reportado en lengua, labios y paladar duro. La edad varió entre 25 a 54 años.	Ha sido reportado en paladar duro, mucosa bucal, labio superior e inferior. La edad varió entre 34 a 55 años.
<i>Enfermedad periodontal</i>	No reportado	Se ha observado hiperplasia gingival en el 50% de los pacientes.	Frecuentemente se observan extensos depósitos de placa bacteriana y gingivitis.	Frecuentemente se observan extensos depósitos de placa bacteriana y gingivitis.	Alta prevalencia, inicio temprano y rápida progresión de la enfermedad.
<i>Lesiones de caries</i>	NDPC ¹	NDPC ¹	NDPC ¹	Índices de caries más altos significativos	No reportado
<i>Hipoplasia generalizada del esmalte</i>	No reportado	Hipoplasia Generalizada del Esmalte en todos los pacientes. El tipo y severidad varía desde poros hasta adelgazamiento y surcos generalizados del esmalte.	No reportado	No reportado	No reportado
<i>Anomalías de erupción</i>	No reportado	Puede estar presente	No reportado	No reportado	No reportado
<i>Alteraciones Oclusales</i>	No reportado	No reportado	No reportado	Se han observado en estudios cefalométricos mandíbulas más pequeñas. Apiñamiento dental severo es reportado con frecuencia.	No reportado

7. DISCUSIÓN:

La evidencia recopilada en esta revisión sistemática demuestra que las manifestaciones orales varían según el tipo y subtipo de EB. Mientras que los pacientes con JEB, por ejemplo, presentan hipoplasia generalizada del esmalte como principal característica clínica; los individuos con RDEB presentan mucosa extremadamente frágil y graves consecuencias de cicatrización, como la microstomía y la anquiloglosia, y aquellos con EB Kindler tienen enfermedad periodontal de inicio temprano y rápida progresión. Esto es muy relevante, ya que ayuda a planificar el tratamiento de cada paciente de manera personalizada teniendo en cuenta sus características clínicas únicas. Aunque Epidermólisis Bullosa es el nombre genérico de la afección, para el odontólogo, el diagnóstico preciso del tipo y subtipo es de suma importancia debido a las variaciones que existen en las manifestaciones según tipo y subtipo. Este conocimiento le ayudará a comenzar una atención odontológica temprana con enfoque preventivo, realizar una oportuna derivación dental y organizar el plan de atención a largo plazo de cada paciente. Si bien esta atención a largo plazo puede ser dirigida por el odontopediatra en edades tempranas y el dentista de cuidados especiales en la edad adulta; la información recopilada en esta revisión ayudará guiando a los equipos a incluir los especialistas necesarios para cada subtipo de EB, por ejemplo un rehabilitador oral en los equipos que atienden a pacientes con EB de la unión, ortodoncistas en los equipos que atienden a niños con RDEB y periodoncistas en los equipos que atienden a pacientes con EB Kindler.

Una limitación importante de este trabajo es la falta de información precisa sobre las pruebas de laboratorio de diagnóstico realizadas en varios de los informes de casos. Por ejemplo, a menudo se describe el diagnóstico clínico, pero no hay mapeo de inmunofluorescencia o resultados de análisis de mutación que lo respalden. Por otro lado, algunos informes incluyen análisis de mutaciones (por ejemplo, mutación en el gen COL7A1) pero no especifican el subtipo clínico de DEB con el que vive el paciente. Para superar estas limitaciones, se alienta a los odontólogos a que informen sus casos clínicos con información diagnóstica precisa, incluidas todas las pruebas de laboratorio para respaldarla, así como a

considerar el último esquema de clasificación de EB. Esto debido a que es difícil realizar una descripción de las manifestaciones orales tan precisa por subtipo definido en la última clasificación cuando la mayoría de los artículos presenta un diagnóstico de acuerdo con los esquemas de clasificación anteriores.

Una segunda limitación es la falta de formularios estandarizados para la evaluación de las manifestaciones orales únicas de la EB, como obliteración del vestíbulo, anquiloglosia, microstomía, ausencia de papilas linguales y arrugas palatinas. Hasta la fecha existe la puntuación de gravedad orofaríngea de EB, (Fortuna y cols., 2013) sin embargo, esa puntuación evalúa la gravedad de la afección y no describe las características clínicas, por lo que un formulario estandarizado de evaluación oral para pacientes EB sería de gran beneficio para esta comunidad.

Esta revisión sistemática destaca, además, la importancia de la atención multidisciplinaria. Los equipos médicos y dentales deben comunicarse sobre los aspectos diagnósticos precisos tanto del estado de la piel como de los aspectos bucales de estos pacientes, ya que con el aumento de longevidad de las personas con EB la mantención de su salud oral toma gran importancia. Es en este contexto que el cuidado dental y los controles frecuentes son importantes para prevenir un extenso deterioro de los tejidos mucosos orales, identificar de manera temprana transformaciones malignas de ciertas lesiones y evitar el avance de ciertas enfermedades orales. La EB Kindler es un muy buen ejemplo, ya que la evaluación especializada de un periodoncista a tiempo mejorará el diagnóstico, el plan de tratamiento y el pronóstico del paciente.

8. CONCLUSIONES:

- Las manifestaciones orales de la Epidermólisis Bullosa Hereditaria tienen patrones únicos asociados a cada subtipo de la condición.
- Los pacientes con Epidermólisis Bullosa Simplex presentan una frecuencia de úlceras orales del 7%- 35% en el subtipo localizado, 24%- 43% en el intermedio y 59%- 80% en el severo.
- Los pacientes con Epidermólisis Bullosa de la Unión presentan en un 100% hipoplasia generalizada del esmalte y se cree que el tejido de granulación peri-oral es una manifestación patognomónica del subtipo severo.
- Los pacientes con Epidermólisis Bullosa Distrófica presentan una frecuencia de úlceras orales del 20%- 90% en el subtipo dominante y de un 97% en el subtipo recesivo.
- Los pacientes con Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva son los más afectados, presentando microstomía progresiva, ausencia de papilas linguales y rugas palatinas, anquiloglosia, obliteración del vestíbulo oral, apiñamiento dental y mayores índices de lesiones de caries.
- Los pacientes con Epidermólisis Bullosa Kindler presentan una mayor prevalencia, inicio temprano y progresión más rápida de enfermedad periodontal.
- Comprender cada subtipo individualmente ayudará al equipo clínico a planificar enfoques de tratamiento personalizados a largo plazo junto con un equipo multidisciplinario.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Ainsworth, J. ., Shabbir, G., A.F, S., & F., C. (1992). Multisystem disorder of Punjabi children exhibiting spontaneous dermal and submucosal granulation tissue formation: LOGIC syndrome. *Clin Dysmorphol .*, 1, 3–15.
- Ainsworth, J. R., Spencer, A. F., Dudgeon, J., Geddes, N. K., & Lee, W. R. (1991). Laryngeal and ocular granulation tissue formation in two punjabi children: LOGic syndrome. *Eye (Basingstoke)*, 5(6), 717–722. <https://doi.org/10.1038/eye.1991.132>
- Al-Abadi, A., Al-Azri, S. A., Bakathir, A., & Al-Riyami, Y. (2016). Dental and anaesthetic challenges in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16(4), e495–e499. <https://doi.org/10.18295/squmj.2016.16.04.016>
- Album, M., Gaisin, A., Terry Lee, K. ., Buck, B., Sharrar, W., & Gill, F. (1977). Epidermolysis bullosa dystrophica. *Anaesthesia*, 38(11), 1106–1106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1983.tb12504.x>
- Allegaert, K., & Naulaers, G. (2010). Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa. *Paediatric Anaesthesia*, 20(10), 972–973. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03396.x>
- Almaani, N., Liu, L., Dopping-Hepenstal, P. J. C., Lovell, P. A., Lai-Cheong, J. E., Graham, R. M., Mellerio, J. E., & McGrath, J. A. (2009). Autosomal dominant junctional epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, 160(5), 1094–1097. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08977.x>
- Almeida Jr, H. L. de, Heckler, G. T., Fong, K., Lai-Cheong, J., & McGrath, J. (2013). Sporadic Kindler Syndrome with a novel mutation. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(6 suppl 1), 212–215. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132173>
- Andreasen, J. ., Hjorting-Hansen, E., Ulmanky, M., & Pindborg, J. . (1965). MILIA FORMATION IN ORAL LESIONS IN EPIDERMOLYSIS BULLOSA *Epidermolysis bullosa is a rare condition affecting the skin and mucous membranes . From a clinical point of view three main types are known : simplex , dystrophic and Ichth ali s . Ep idermolys. 4, 37–41.*

- Angelova-Fischer, I., Kazandjieva, S., Vassileva, S., & Dourmishev, A. (2005). Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. *Acta Dermatoven APA*, *14*(2), 2–7.
- Anwar, M., Ghafoor, R., Illah, S., & Mir, F. (2014). *Kindler ' s Syndrome : A Report of Five Cases in a Family*. *24*(10), 763–765.
- Argyropoulou, Z., Liu, L., Ozoemena, L., Branco, C. C., Senra, R., Reis-Rego, Â., & Mota-Vieira, L. (2018). A novel PLEC nonsense homozygous mutation (c.7159G > T; p.Glu2387*) causes epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy and diffuse alopecia: A case report. *BMC Dermatology*, *18*(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1186/s12895-018-0069-x>
- Arwill, T., Bergenholtz, A., & Olsson, O. (1965). Epidermolysis bullosa hereditaria. III. A histologic study of changes in teeth in the polydysplastic dystrophic and lethal forms. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, *19*(5), 723–744.
<https://doi.org/10.1159/000307653>
- Ashton, G. H. S., McLean, W. H. I., South, A. P., Oyama, N., Smith, F. J. D., Al-Suwaid, R., Ismaily, A. Al, Atherton, D. J., Harwood, C. A., Leigh, I. M., Moss, C., Didona, B., Zambruno, G., Patrizi, A., Eady, R. A. J., & McGrath, J. A. (2004). Recurrent Mutations in Kindlin-1, a Novel Keratinocyte Focal Contact Protein, in the Autosomal Recessive Skin Fragility and Photosensitivity Disorder, Kindler Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology*, *122*(1), 78–83.
<https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2003.22136.x>
- Atzori, L., Lai, M., Lappi, A., Brundu, M. A., & Rongioletti, F. (2018). Erosive pustular dermatosis of the scalp and Kindler syndrome: a new association. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *32*(3), e102–e104.
<https://doi.org/10.1111/jdv.14577>
- Azrak, B., Kaevel, K., Hofmann, L., Gleissner, C., & Willershausen, B. (2006). Dystrophic epidermolysis bullosa: Oral findings and problems. *Special Care in Dentistry*, *26*(3), 111–115. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2006.tb01433.x>
- Baek, J. O., Lee, H. Y., Oh, S. W., Lee, J. S., Kim, S. C., Lee, J. R., & Roh, J. Y. (2010). A novel homozygous keratin 14 mutation in a patient with autosomal

recessive epidermolysis bullosa simplex and squamous cell carcinoma of the tongue: Gene Corner. *British Journal of Dermatology*, 162(4), 880–882.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09614.x>

Barbosa, N. M., Visioli, F., Martins, M. D., Martins, M. A. T., & Munerato, M. C. (2016). Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings. *Special Care in Dentistry*, 36(4), 223–230.
<https://doi.org/10.1111/scd.12165>

Barzegar, M., Mozafari, N., Kariminejad, A., Asadikani, Z., Ozoemena, L., & McGrath, J. A. (2013). A new homozygous nonsense mutation in LAMA3A underlying laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *British Journal of Dermatology*, 169(6), 1353–1356. <https://doi.org/10.1111/bjd.12522>

Baselga, E. (2001). *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica (2a. ed., Vol.2)* (Editorial).

Berk, D. R., & Bayliss, S. J. (2008). Milia: A review and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(6), 1050–1063.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.034>

Block, M., & Gross, B. (1982). Epidermolysis Bullosa Dystrophica. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 30(3), 192. <https://doi.org/10.1177/003591573703000303>

Bohaty, B., Spencer, P., Dunlap, C., & Wandera, A. (1998). Epidermolysis bullosa: Case report of appropriate classification of subtype because of an early dental exam. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 22(3), 243–245.
<http://europepmc.org/article/med/9641100>

Boyer, H., & Owens, R. (1961). *Epidermolysis Bullosa: a rare disease of dental interest*.

Brain, E. B., & Wigglesworth, J. S. (1968). Developing teeth in epidermolysis bullosa hereditaria letalis. A histological study. *British Dental Journal*, 124(6), 255–260.

Brain, J. H., Paul, B. F., & Assad, D. A. (1999). Periodontal Plastic Surgery in a Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patient: Review and Case Report. *Journal of Periodontology*, 70(11), 1392–1396. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.11.1392>

Briggaman, R., & Wheeler, C. (1975). *The epidermal-dermal Junction*.

- 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>
- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2012). Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *The Journal of Investigative Dermatology*, *132*(E1). <https://doi.org/10.1038/skinbio.2012.2>
- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2014). Disorders of the cutaneous basement membrane zone-The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology*, *33*, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.07.007>
- Buduneli, E., Ilgenli, T., Buduneli, N., & Özdemir, F. (2003). Acellular dermal matrix allograft used to gain attached gingiva in a case of epidermolysis bullosa. *Journal of Clinical Periodontology*, *30*(11), 1011–1015. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00398.x>
- Buendía, A., Mazuecos, J., & Camacho, F. (2018). Anatomía y fisiología de la piel. In *Manual de dermatología 2° edición.: Vol. I* (Issue 4). <https://doi.org/10.1001/jama.1947.02890040060037>
- Caldeira, A., Trinca, W. C., Flores, T. P., Costa, A. B., Brito, C. de S., Weigert, K. L., Matos, M. S., Nicolini, C., & Obst, F. M. (2016). A Kindler syndrome-associated squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, *21*(6), 532–536. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.004>
- Camm, J. H., Col, L., Gray, S. E., & Mayes, T. C. (1991). *Combined medical-dental treatment of an epidermolysis bullosa patient*. *I*(4), 148–150.
- Carreño, K. (2013). *Anquiloglosia o lengua atada: diagnóstico, manejo clínico, complicaciones y tratamiento*.
- Carrillo, C. (2018). Recursos actuales en el diagnóstico de caries. *Revista ADM*, *75*(6), 334–339.
- 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>
- Cheney-Peters, D., & Lund, T. C. (2016). Oral Pyogenic Granuloma after Bone Marrow Transplant in the Pediatric/Adolescent Population: Report of 5 Cases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 38(7), 570–573. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000593>
- Chimenos-Küstner, E., Fernández, R., Lopez, J., & Rodriguez, E. (2003). Kindler syndrome: A clinical case. *Med. Oral.*, 8, 38–44.
- 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>
- Chuang, L. C., Hsu, C. L., & Lin, S. Y. (2015). A fixed denture for a child with epidermolysis bullosa simplex. *European Journal of Paediatric Dentistry: Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry*, 16(4), 315–318.
- Ciubotaru, D., Reuven, B., Baty, D., Indelman, M., Pfendner, E., Petronius, D., Moualem, H., Kanaan, M., Amitai, D., Mclean, I., Uitto, J., & Sprecher, E. (2003). Epidermolysis Bullosa Simplex in Israel. *ARCH DERMATOL*, 139(7314), 498–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)90617-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)90617-2)
- Clavería, R., Clark, C., Peña, M., & Iii, S. (2015). *Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermólisis bullosa y su repercusión en la cavidad oral*. 18(8), 995–1005.
- 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>

D'Angelo, M. (1981). [Oral lesions in epidermolysis bullosa]. *Minerva Stomatol.*, 30, 169–174.

Danescu, S., Has, C., Senila, S., Ungureanu, L., & Cosgarea, R. (2014). Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype-phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(5), 899–903.
<https://doi.org/10.1111/jdv.12709>

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 Luca, M., Pellegrini, G., & Mavilio, F. (2009). Gene therapy of inherited skin adhesion disorders: A critical overview. *British Journal of Dermatology*, 161(1), 19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09243.x>

DEBRA Chile. (n.d.). *Aprendamos de EB*. <https://debrachile.cl/aprendamos-de-eb.pdf>

DEBRA Chile. (2018). *Qué es la Epidermolisis Bulosa*.
<https://debrachile.cl/epidermolisis-bulosa/la-epidermolisis-bulosa/>

DEBRA Chile. (2019). *PRESENTACIÓN ESTÁNDAR DE MEMORIA Y BALANCE DE ORGANIZACIONES DE LA SOCIEDAD CIVIL*. <https://debrachile.cl/fecu-debra.pdf>

Delebarre, H., Chiaverini, C., Vandersteen, C., & Savoldelli, C. (2019). Orofacial management for epidermolysis bullosa during wisdom tooth removal surgery: A technical note. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120(5), 467–470. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.03.007>

Denyer, J., Pillay, E., & Clapham, J. (2017). Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*.

Diociaiuti, A., Zambruno, G., Giancristoforo, S., Proto, V., Boldrini, R., Castiglia, D., & El Hachem, M. (2016). Acral skin atrophy in an infant: an early clue to Kindler

syndrome diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 1045–1046. <https://doi.org/10.1111/jdv.13099>

Diociaiuti, Andrea, Castiglia, D., Morini, F., Boldrini, R., Fortugno, P., Zambruno, G., & El-Hachem, M. (2013). Long-term follow-up of a spontaneously improving patient with junctional epidermolysis bullosa associated with ITGB4 c.3977-19T>a splicing mutation. *Acta Dermato-Venereologica*, 93(1), 116–118. <https://doi.org/10.2340/00015555-1381>

Dobrev, H. P., & Vutova, N. I. (2015). Nailfold capillaroscopic changes in Kindler syndrome. *Intractable and Rare Diseases Research*, 4(4), 214–216. <https://doi.org/10.5582/irdr.2015.01038>

Downey, C., Rio, M., Escamez, M. ., & Baselga, E. (2017). Keratosis punctate: A clinical manifestation of kindler syndrome. *Pediatr. Dermatol*, 34, S130–S130.

Drummond, S., & Jury, C. (2019). Dystrophic epidermolysis bullosa in a patient with thalidomide-induced phocomelia. *The British Journal of Dermatology*, 180(5), e146–e177. <https://doi.org/10.1111/bjd.17718>

El Fekih, N., Mahfoudh, A., Zekri, S., Kharfi, M., Fazaa, B., Jaafoura, M. H., & Kamoun, M. R. (2011). Le syndrome de Kindler, particularités cliniques etultrasturcturales à travers trois nouvelles observations familiales. *Annales de Pathologie*, 31(4), 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2011.05.009>

El hachem, M., Diociaiuti, A., Proto, V., Fortugno, P., Zambruno, G., Castiglia, D., & Naim, M. (2015). Kindler syndrome with severe mucosal involvement in a large Palestinian pedigree. *Eur. J. Dermatol*, 25, 14–19.

Emanuel, P. O., Rudikoff, D., & Phelps, R. G. (2006). Aggressive squamous cell carcinoma in Kindler syndrome. *Skinmed*, 5(6), 305–307. <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2006.05369.x>

Ergun, G. A., Lin, A. N., Dannenberg, A. J., & Martin Carter, D. (1992). Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa: A study of 101 patients. In *Medicine (United States)* (Vol. 71, Issue 3, pp. 121–127). <https://doi.org/10.1097/00005792-199205000-00002>

- Feijoo, J., Bugallo, J., Limeres, J., Peñarrocha, D., Peñarrocha, M., & Diz, P. (2011). Inherited epidermolysis bullosa. *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia*, 149(6), 651–662. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0321>
- Fewtrell, M. S., Allgrove, J., Gordon, I., Brain, C., Atherton, D., Harper, J., Mellerio, J. E., & Martinez, A. E. (2006). Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, 154(5), 959–962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07123.x>
- Fine, Ñ. J., Johnson, Ñ. L. B., Weiner, Ñ. M., Suchindran, Ñ. C., & Al, F. E. T. (2008b). *Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa : Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. 147–158.
- Fine, J., & Hintner, H. (2008c). Life with Epidermolysis Bullosa (EB). In *Life with Epidermolysis Bullosa (EB)*. <https://doi.org/10.1007/978-3-211-79271-1>
- Fine, J.D. (1999). Premature Death in Inherited Epidermolysis Bullosa. In *Epidermolysis Bullosa. Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry* (pp. 206–224).
- Fine, Jo David. (2016). Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis Bullosa registry. *JAMA Dermatology*, 152(11), 1231–1238. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2473>
- Fine, Jo David, 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, Jo David, 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. (2008a). 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, Jo David, 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>

Finke, C., Haas, N., & Czarnetzki, B. M. (1996). Wertigkeit Der Zahnärztlichen Behandlung Bei Der Interdisziplinären Betreuung Eines Kindes Mit Epidermolysis Bullosa Dystrophica Hereditaria (Hallopeau-Siemens). *Hautarzt*, 47(4), 307–310. <https://doi.org/10.1007/s001050050421>

Fortuna, G., Aria, M., Cepeda-Valdes, R., Pollio, A., Moreno-Trevino, M. G., & Salas-Alanís, J. C. (2015). Clinical features of gingival lesions in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: A cross-sectional study. *Australian Dental Journal*, 60(1), 18–23. <https://doi.org/10.1111/adj.12264>

Fortuna, Giulio, Lozada-Nur, F., Pollio, A., Aria, M., Cepeda-Valdes, R., Marinkovich, M. P., Bruckner, A. L., & Salas-Alanís, J. C. (2013). Patterns of oral mucosa lesions in patients with epidermolysis bullosa: Comparison and agreement between oral medicine and dermatology. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 42(10), 733–740. <https://doi.org/10.1111/jop.12094>

Gao, Y., Bai, J. li, Liu, X. yan, Qu, Y. jin, Cao, Y. yan, Wang, J. cai, Jin, Y. wei, Wang, H., & Song, F. (2015). A novel large deletion mutation of FERMT1 gene in a Chinese patient with Kindler syndrome. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 16(11), 957–962. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500080>

Gardner, D. G., & Hudson, C. D. (1975). The disturbances in odontogenesis in epidermolysis bullosa hereditaria letalis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 40(4), 483–493. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(75\)90246-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(75)90246-7)

- George, M., Martinez, A. E., Mellerio, J. E., & Nandi, R. (2009). Maxillary alveolar process fracture complicating intubation in a patient with epidermolysis bullosa. *Paediatric Anaesthesia*, *19*(7), 706–707. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.02995.x>
- Ghosh, S. K., Bandyopadhyay, D., Das, J., Chatterjee, G., & Sarkar, S. (2010). Kindler's syndrome: A case series of three Indian children. *Indian Journal of Dermatology*, *55*(4), 393–396. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.74568>
- Gkaitatzi, M., Kalloniati, E., Has, C., Kiritsi, D., Spiliopoulos, T., & Georgiou, S. (2019). Kindler syndrome: A rare case report from Greece. *Oxford Medical Case Reports*, *2019*(2), 103–105. <https://doi.org/10.1093/omcr/omz003>
- Gökalp, H., & Önder, M. (2012). Kindler syndrome; new FERMT-1 gene mutation and breast cancer. *Turkiye Klinikleri Dermatoloji*, *22*(1), 67–70.
- Goldschneider, K. R., Good, J., Harrop, E., Liossi, C., Lynch-Jordan, A., Martinez, A. E., Maxwell, L. G., & Stanko-Lopp, D. (2014). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: Best care practice guidelines. *BMC Medicine*, *12*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0178-2>
- Gomathy, S. (2013). Kindler syndrome in India. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *68*(4), AB175. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.722>
- Gómez de Ferraris, M., & Campos Muñoz, A. (2002). Histología y embriología bucodental. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 8, Issue 9, pp. 111–150). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Grover, S. (2001). Generalised recessive dystrophic epidermolysis bullosa in two sisters. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, *67*(4), 205–206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664745>
- Gupta, V., Dogra, D., Gupta, N., & Parveen, S. (2011). Kindler's syndrome with long thick cuticles and mottled hyperpigmentation. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, *77*(1), 64–66. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74989>
- Haas, C. . (1968). Epidermolysis bullosa dystrophica. Report of a case. *Oral Surg. Oral*

Med. Oral Pathol, 26, 291–5.

- Haber, R. M., Ramsay, C. A., & Boxall, L. B. H. (1985). Epidermolysis bullosa simplex with keratoderma of the palms and soles. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 12(6), 1040–1044. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)70134-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)70134-X)
- Hacham-Zadeh, S., & Garfunkel, A. A. (1985). Kindler syndrome in two related Kurdish families. *American Journal of Medical Genetics*, 20(1), 43–48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320200107>
- Harel-raviv, M., Bernier, S., & Gornitsky, M. (1995). Oral epidermolysis bullosa in adults. *Spec. Care Dentist*, 15(4), 144–148.
- Harris, J., Lucas, V., Bryan, R., & Roberts, G. (2001). Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *American Academy of Pediatric Dentistry*, 23:5(213), 438–443. <https://doi.org/10.31729/jnma.3791>
- 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. In *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
- 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>
- Has, Cristina, Wessagowit, V., Pascucci, M., Baer, C., Didona, B., Wilhelm, C., Pedicelli, C., Locatelli, A., Kohlhase, J., Ashton, G. H. S., Tadini, G., Zambruno, G., Bruckner-Tuderman, L., McGrath, J. A., & Castiglia, D. (2006). Molecular basis of Kindler syndrome in Italy: Novel and recurrent Alu/Alu recombination, splice site, nonsense, and frameshift mutations in the KIND1 gene. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(8), 1776–1783. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700339>

- Has, Cristina, Yordanova, I., Balabanova, M., & Herz, C. (2008). A novel large FERMT1 (KIND1) gene deletion in Kindler syndrome. *Journal of Dermatological Science*, 52(3), 209–211. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.07.004>
- Hayashi, A. H., Galliani, C. A., & Gillis, D. A. (1991). Congenital pyloric atresia and junctional epidermolysis bullosa: A report of long-term survival and a review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery*, 26(11), 1341–1345. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(91\)90616-2](https://doi.org/10.1016/0022-3468(91)90616-2)
- He, Y., Maier, K., Leppert, J., Hausser, I., Schwieger-Briel, A., Weibel, L., Theiler, M., Kiritsi, D., Busch, H., Boerries, M., Hannula-Jouppi, K., Heikkilä, H., Tasanen, K., Castiglia, D., Zambruno, G., & Has, C. (2016). Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility. *American Journal of Human Genetics*, 99(6), 1395–1404. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.005>
- Hernandez-Martín, A., Aranegui, B., Escámez, M. J., De Lucas, R., Vicente, A., Rodríguez-Díaz, E., Bernabeu-Wittel, J., Gonzalez-Hermosa, R., García-Patos, V., Ginarte, M., Mascaró, J. M., Corredera, C., Baselga, E., Santiago, J. L., Chaves, A., Román, C., Évole, M., Martin-Santiago, A., Torrelo, A., ... García-Doval, I. (2013). Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: A population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 104(10), 890–896. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.03.006>
- Hintner, H., & Wolff, K. (1982). Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Advances in Dermatology*, 118, 375–84. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1996.tb00614.x>
- Horn, H. M., Priestley, G. C., Eady, R. A. J., & Tidman, M. J. (1997). The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *British Journal of Dermatology*, 136(4), 560–564. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1235.x>
- Horn, H. M., & Tidman, M. J. (2000). The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. *British Journal of Dermatology*, 142(2), 468–472. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04607.x>
- Huguen, J., Fraitag, S., Misery, L., & Abasq-Thomas, C. (2016). Kaposi varicelliform

- eruption in a patient with epidermolysis bullosa simplex generalized severe. *JAAD Case Reports*, 2(3), 209–211. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2016.03.008>
- 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>
- Johar, U., Jain, D., & Edge, C. J. (2014). Neonatal teeth associated with Epidermolysis Bullosa: A case report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(8), e116. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.07.221>
- Jonkman, M. F., Pas, H. H., Nijenhuis, M., Kloosterhuis, G., & Van der Steege, G. (2002). Deletion of a cytoplasmic domain of integrin $\beta 4$ causes epidermolysis bullosa simplex. *Journal of Investigative Dermatology*, 119(6), 1275–1281. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19609.x>
- Kantheti, P., Kubba, A., Prabhu, A., Batrani, M., & Hiremagalore, R. (2016). Two novel mutations in KIND1 in Indian patients with Kindler syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*, 42(1), 95–97. <https://doi.org/10.1111/ced.12946>
- Kargar, S., Shiryazdi, S. M., Neamatzadeh, H., & Ramazani, V. (2018). Kindler syndrome: The case of two Iranian sisters. *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia*, 153(1), 111–114. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.16.04887-2>
- Károly, B. B., Gabriella, E., Gyula, I., József, P., Pálma, S., & Márk, A. (2017). Az epidermolysis bullosa szájüregi tünetei és annak ellátása. *Orvosi Hetilap*, 158(40), 1577–1583. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30844>
- Kartal, D., Borlu, M., Has, C., & Fölster-Holst, R. (2015). A novel mutation in the FERMT1 gene in Turkish siblings with Kindler syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(7), 1233–1235. <https://doi.org/10.1111/jdv.13163>
- Kavala, M., Sibel, S., Can, B., & Albayrak, O. (2007). Kindler sendromu: Olgu sunumu. *Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi*, 43(2), 68–69.
- Kern, J. S., Loeckermann, S., Fritsch, A., Hausser, I., Roth, W., Magin, T. M., Mack, C., Müller, M. L., Paul, O., Ruther, P., & Bruckner-Tuderman, L. (2009). Mechanisms

of fibroblast cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa: High stability of collagen VII favors long-term skin integrity. *Molecular Therapy*, 17(9), 1605–1615. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.144>

Khan, I., & Fazal, S. (2008). Kindler's syndrome: a case report. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 2(18), 49–52.

Kirkham, J., Robinson, C., Strafford, S. M., Shore, R. C., Bonass, W. A., Brookes, S. J., & Wright, J. T. (1996). The chemical composition of tooth enamel in Recessive Dystrophic epidermolysis bullosa: significance with respect to dental caries. *Archives of Oral Biology*, 75(5), 1672–1678. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(00\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(00)00003-0)

Kirkham, J., Robinson, C., Strafford, S. M., Shore, R. C., Bonass, W. A., Brookes, S. J., & Wright, J. T. (2000). The chemical composition of tooth enamel in junctional epidermolysis bullosa. *Archives of Oral Biology*, 45(5), 377–386. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(00\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(00)00003-0)

Kittridge, A., Patel, R., Novoa, R., & Tamburro, J. (2014). Herlitz junctional epidermolysis bullosa with a novel mutation in LAMB3. *Pediatric Dermatology*, 31(4), 530–532. <https://doi.org/10.1111/pde.12018>

Kolarsick, P., Kolarsick, M., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Dermatology Nursing / Dermatology Nurses' Association*, 17(1), 62. https://doi.org/10.4324/9780203450505_chapter_1

Korolenkova, M. V. (2015). Dental treatment in children with dystrophic form of epidermolysis bullosa. *Stomatologija*, 94(2), 34–36. <https://doi.org/10.17116/stomat201594234-36>

Kostara, A., Roberts, G. J., & Gelbier, M. (2000). Dental maturity in children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Pediatric Dentistry*, 22(5), 385–388.

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. (2010). Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics*, 28(2), 303–309.

<https://doi.org/10.1016/j.det.2010.02.021>

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>

Krishna, C. V., Parmar, N. V., & Has, C. (2014). Kindler syndrome with severe mucosal involvement in childhood. *Clinical and Experimental Dermatology*, 39(3), 340–343.

<https://doi.org/10.1111/ced.12293>

Kummer, T. R., Müller, H., Shaefer, S., Zimmermann, B., & Miranda, C. (2013). Oral manifestations and challenges in dental treatment of epidermolysis bullosa dystrophica. *J Dent Child (Chic)* ., 80, 97–100.

Lai-Cheong, J. E., Tanaka, A., Hawche, G., Emanuel, P., Maari, C., Taskesen, M., Akdeniz, S., Liu, L., & McGrath, J. A. (2009). Kindler syndrome: A focal adhesion genodermatosis. *British Journal of Dermatology*, 160(2), 233–242.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08976.x>

Lai-Cheong, Joey E., & McGrath, J. A. (2011). What is Kindler syndrome? *Skinmed*, 9, 145–146.

Lai-Cheong, Joey E., & McGrath, J. A. (2010). Kindler Syndrome. *Dermatologic Clinics*, 28(1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.013>

Laimer, M., & Nischler, E. (2008). Intraoral disease. In *Life with Epidermolysis Bullosa (EB) Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy* (pp. 150–166).

Laimer, Martin, Lanschuetzer, C. M., Diem, A., & Bauer, J. W. (2010). Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. *Dermatologic Clinics*, 28(1), 55–60.

<https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.006>

- Laimer, Martin, Proding, C., & Bauer, J. W. (2015). Hereditäre Epidermolysen. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 13(11), 1125–1134.
<https://doi.org/10.1111/ddg.12774>
- Lalor, L., Titeux, M., Palisson, F., Fuentes, I., Yubero, M. J., Tasanen, K., Huilaja, L., Has, C., Tadini, G., Haggstrom, A. N., Hovnanian, A., & Lucky, A. W. (2018). Epidermolysis bullosa simplex–generalized severe type due to keratin 5 p.Glu477Lys mutation: Genotype-phenotype correlation and in silico modeling analysis. *Pediatric Dermatology*, 36(1), 132–138.
<https://doi.org/10.1111/pde.13722>
- Lanschuetzer, C. M. (2009). General aspects. In *Life with Epidermolysis Bullosa (EB)* (pp. 1–4).
- Lanschuetzer, C. M., Muss, W. H., Emberger, M., Pohla-Gubo, G., Klausegger, A., Bauer, J. W., & Hintner, H. (2003). Characteristic immunohistochemical and ultrastructural findings indicate that Kindler’s syndrome is an apoptotic skin disorder. *Journal of Cutaneous Pathology*, 30(9), 553–560.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2003.00119.x>
- Lazarus, G. (1972). Collagenase and connective tissue metabolism in epidermolysis bullosa. *The Journal of Investigative Dermatology*, 58(4).
- 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>
- Lee, I., Hurst, A., Wong, B., & Tian, C. (2017). Novel compound heterozygous mutations in PLEC gene causing epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy, case series of two affected sisters. *Neuromuscular Disorders*, 27(2017),

S112–S113. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.078>

- Lennartz, L., Has, C., & Lehmann, P. (2012). Kongenitale bullöse Poikilodermie (Kindler-Syndrom) - neue Mutation. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, *10*(12), 919–920. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.08050.x>
- Lin, A. N., Smith, L. T., & Fine, J. D. (1995). Dystrophic epidermolysis bullosa inversa: Report of two cases with further correlation between electron microscopic and immunofluorescence studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *33*(2 PART 2), 361–365. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91434-X](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91434-X)
- Lin, Z., Li, S., Feng, C., Yang, S., Wang, H., Ma, D., Zhang, J., Gou, M., Bu, D., Zhang, T., Kong, X., Wang, X., Sarig, O., Ren, Y., Dai, L., Liu, H., Zhang, J., Li, F., Hu, Y., ... Tan, X. (2016). Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nature Genetics*, *48*(12), 1504–1516. <https://doi.org/10.1038/ng.3701>
- 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>
- Lotem, M., Raben, M., Zeltser, R., Landau, M., Sela, M., Wygoda, M., & Tochner, Z. (2001). Kindler syndrome complicated by squamous cell carcinoma of the hard palate: successful treatment with high-dose radiation therapy and granulocyte±macrophage colony-stimulating factor. *British Journal of Dermatology*, *144*, 1262–1295.
- Malik, L. M., Azfar, N. A., Jamil, A., & Jahangir, M. (2010). A case of Kindler syndrome with florid scabies. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, *20*(1), 45–49.
- Mansur, A. T., Elcioglu, N. H., Aydingöz, I. E., Akkaya, A. D., Serdar, Z. A., Herz, C.,

- Bruckner-Tuderman, L., & Has, C. (2007). Novel and recurrent KIND1 mutations in two patients with Kindler syndrome and severe mucosal involvement. *Acta Dermato-Venereologica*, *87*(6), 563–565. <https://doi.org/10.2340/00015555-0314>
- Margadant, C., Charafeddine, R. A., & Sonnenberg, A. (2010). Unique and redundant functions of integrins in the epidermis. *The FASEB Journal*, *24*(11), 4133–4152. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151449>
- Martín, J., Sánchez-Domínguez, B., Tarilonte, M., Castellanos, L., Llamas, J., López, F., & Segura, J. (2012). Anomalías y displasias dentarias de origen. *Avances En Odontostomatología*, *28*(6), 287–301.
- Martinez, L., Goodman, P., & Crow, W. (1992). *Squamous Cell Carcinoma of the maxillary sinus and palate in Epidermolysis Bullosa: CT Demonstration*.
- Mas-Vidal, A., Coto-Segura, P., García-Varona, A., & Santos-Juanes, J. (2010). Porphyrria cutanea tarda induced by olmesartan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *24*(8), 977–978. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03549.x>
- Mavilio, F., Pellegrini, G., Ferrari, S., Di Nunzio, F., Di Iorio, E., Recchia, A., Maruggi, G., Ferrari, G., Provasi, E., Bonini, C., Capurro, S., Conti, A., Magnoni, C., Giannetti, A., & De Luca, M. (2006). Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nature Medicine*, *12*(12), 1397–1402. <https://doi.org/10.1038/nm1504>
- Mcgrath, J. A., & Eady, R. A. J. (2001). *Recent Advances in the Molecular Basis of Inherited Skin Disease*. 43.
- McGrath, J. A., Gatalica, B., Li, K., Dunnill, M. G. S., McMillan, J. R., Christiano, A. M., Eady, R. A. J., & Uitto, J. (1996). Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. *American Journal of Pathology*, *148*(6), 1787–1796.
- McMillan, J. R., Akiyama, M., & Shimizu, H. (2003). Epidermal basement membrane zone components: Ultrastructural distribution and molecular interactions. *Journal of*

Dermatological Science, 31(3), 169–177. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(03\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(03)00045-8)

- McMillan, J. R., & Eady, R. A. J. (1996). Hemidesmosome ontogeny in digit skin of the human fetus. *Archives of Dermatological Research*, 288(2), 91–97. <https://doi.org/10.1007/BF02505050>
- McPhie, A., Merkel, K., Lossius, M., Giordano, B. P., & Kelly, M. N. (2016). Newborn Infant With Epidermolysis Bullosa and Ankyloglossia. *Journal of Pediatric Health Care*, 30(4), 390–395. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.12.005>
- Mellerio, J. E., Robertson, S. J., Bernardis, C., Diem, A., Fine, J. D., George, R., Goldberg, D., Halmos, G. B., Harries, M., Jonkman, M. F., Lucky, A., Martinez, A. E., Maubec, E., Morris, S., Murrell, D. F., Palisson, F., Pillay, E. I., Robson, A., Salas-Alanis, J. C., & McGrath, J. A. (2016). Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: Best clinical practice guidelines. *British Journal of Dermatology*, 174(1), 56–67. <https://doi.org/10.1111/bjd.14104>
- Mello, B. Z. F., Neto, N. L., Kobayashi, T. Y., Mello, M. B. A., Ambrosio, E. C. P., Yaedú, R. Y. F., Machado, M. A. A. M., & Oliveira, T. M. (2016). General anesthesia for dental care management of a patient with epidermolysis bullosa: 24-month follow-up. *Special Care in Dentistry*, 36(4), 237–240. <https://doi.org/10.1111/scd.12170>
- Mendes, L., Nogueira, L., Vilasboas, V., Talhari, C., Talhari, S., & Santos, M. (2012). Kindler syndrome - Report of two cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(5), 779–781. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000500020>
- Mendiratta, V., & Malik, M. (2018). Kindler Syndrome. *Indian Pediatrics*, 55(1), 85. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1239-y>
- Ministerio de Sanidad & Consumo. (2008). *Guía de atención clínica integral de la epidermólisis bullosa hereditaria*.
- Mocellin, N., Visioli, F., Martins, M. D., Martins, M. A. T., & Munerato, M. C. (2016). Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature

- findings. *Special Care in Dentistry*, 36(4), 223–230.
<https://doi.org/10.1111/scd.12165>
- Moghadam, B. ., Gier, R. ., B.K, M., & R.E, G. (1992). Epidermolysis bullosa: oral management and case reports. *ASDC J. Dent. Child.*, 59, 66–69.
- Momeni, A., & Pieper, K. (2005). Junctional epidermolysis bullosa: A case report. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 15(2), 146–150.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2005.00622.x>
- Muller, F., Bergendal, B., Wahlmann, U., & Wagner, W. (2010). Implant-supported fixed dental prostheses in an edentulous patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *The International Journal of Prosthodontics*, 23(1), 42–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20234891>
- Muñante, J., & Passeri, L. (2013). *Carcinoma Espinocelular : Prevención y Diagnóstico Precoz en Odontología*. 16(1), 36–39.
- Murrell, D. F., Pasmooij, A. M. G., Pas, H. H., Marr, P., Klingberg, S., Pfendner, E., Uitto, J., Sadowski, S., Collins, F., Widmer, R., & Jonkman, M. F. (2007). Retrospective diagnosis of fatal BP180-deficient non-herlitz junctional epidermolysis bullosa suggested by immunofluorescence (IF) antigen-mapping of parental carriers bearing enamel defects [3]. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(7), 1772–1775. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700766>
- Nakamura, H., Sawamura, D., Goto, M., Nakamura, H., Kida, M., Ariga, T., Sakiyama, Y., Tomizawa, K., Mitsui, H., Tamaki, K., & Shimizu, H. (2006). Analysis of the COL17A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfecta. *International Journal of Molecular Medicine*, 18(2), 333–337.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.18.2.333>
- Nakar, S., Ingber, A., Kremer, I., Hodak, E., Garty, B. Z., Ben-David, E., David, M., & Shohat, M. (1992). Late-onset localized junctional epidermolysis bullosa and mental retardation: A distinct autosomal recessive syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 43(5), 776–779. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430503>
- Nicopoulou-Karayianni, E., & Patsakas, A. (1988). [Epidermolysis bullosa dystrofica.

Report of a case]. *Hell. Stomatol. Chron*, 32, 152–154.

- Nofal, E., Assaf, M., & Elmosalamy, K. (2008). Kindler syndrome: A study of five Egyptian cases with evaluation of severity. *International Journal of Dermatology*, 47(7), 658–662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03721.x>
- Nowak, A. J. (1988). Oropharyngeal Lesions and Their Management in Epidermolysis Bullosa. *Archives of Dermatology*, 124(5), 742–745. <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670050086028>
- Ohashi, A., Kiniwa, Y., & Okuyama, R. (2015). A case of Kindler syndrome with severe esophageal stenosis. *International Journal of Dermatology*, 54, e94–e108.
- Oliveira, M. A., Ortega, K. L., Martins, F. M., Maluf, P. S. Z., & Magalhães, M. G. (2010). Recessive dystrophic epidermolysis bullosa-oral rehabilitation using stereolithography and immediate endosseous implants. *Special Care in Dentistry*, 30(1), 23–26. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2009.00117.x>
- Oliveira, T. M., Sakai, V. T., Candido, L. A., Silva, S. M. B., & Machado, M. A. A. M. (2008). Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *Journal of Applied Oral Science*, 16(1), 81–85. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572008000100016>
- Olsen, C. B., & Bourke, L. R. (1997). Recessive dystrophic Epidermolysis bullosa. Two case reports with 20-year follow-up. *Australian Dental Journal*, 42(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00087.x>
- Ong, W. L., Bailey, E., McCormack, C., Weston, L., Morgan, V., & McDowell, L. (2019). Definitive radiotherapy for Merkel cell carcinoma in the setting of epidermolysis bullosa simplex. *Australasian Journal of Dermatology*, 60(2), 153–154. <https://doi.org/10.1111/ajd.12960>
- Ozgur, F., Sonmez, E., & Tuncbilek, G. (2005). Cleft Lip and Cleft Palate Closure in 13 Month-old Female with Epidermolysis Bullosa. *J. Craniofacial. Surg.*, 16, 843–847.
- Pacheco, W., Marques, R., & Araugio, D. S. (2008). Orthodontic treatment of a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case report. *Special Care in Dentistry*, 28(4), 136–139. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00028.x>

- Parsapour, K., Reep, M. D., Mohammed, L., Church, A., & Shwayder, T. (2001). Herlitz junctional epidermolysis bullosa presenting at birth with anonychia: A case report and review of H-JEB. *Pediatric Dermatology*, *18*(3), 217–222. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.018003217.x>
- Parushetti, A. D., Agrawal, J. M., Nanjannawar, L. G., & Agrawal, M. S. (2013). Oral manifestations of epidermolysis bullosa dystrophica: A rare genetic disease. *BMJ Case Reports*, 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007963>
- Pasmooij, A. M. G., Pas, H. H., Jansen, G. H. L., Lemmink, H. H., & Jonkman, M. F. (2007). Localized and generalized forms of blistering in junctional epidermolysis bullosa due to COL17A1 mutations in the Netherlands. *British Journal of Dermatology*, *156*(5), 861–870. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07730.x>
- Pawlaczyk, M., Jaworska, A., Kornacka, M., Kowalewzki, C., Biczysko, W., & Szczapa, J. (2003). Dystrophic epidermolysis bullosa Hallopeau-Siemens and localized congenital absence of the skin in the neonate. *Przegl. Dermatol*, *90*, 465–469.
- Pearson, R. W., & Paller, A. S. (1988). Dermolytic (Dystrophic) Epidermolysis Bullosa Inversa. *Archives of Dermatology*, *124*(4), 544–547. <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670040046020>
- Pearson, R. W., Potter, B., & Strauss, F. (1974). Epidermolysis Bullosa Hereditaria Letalis: Clinical and Histological Manifestations and Course of the Disease. *Archives of Dermatology*, *109*(3), 349–355. <https://doi.org/10.1001/archderm.1974.01630030009001>
- 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>
- Peñarrocha-Diago, M., Serrano, C., Sanchis, J. M., Silvestre, F. J., & Bagán, J. V.

- (2000). Placement of endosseous implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 90(5), 587–590. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.110438>
- Peñarrocha-Oltra, D., Agustín-Panadero, R., Serra-Pastor, B., Peñarrocha-Diago, M., & Peñarrocha-Diago, M. (2020). Oral rehabilitation with dental implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A retrospective study with 2-15 years of follow-up. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(2), e262–e267. <https://doi.org/10.4317/medoral.23331>
- Peñarrocha, M., Larrazábal, C., Balaguer, J., Serrano, C., Silvestre, J., & Bagán, J.-V. (2007). Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implant-supported superstructure. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22(4), 651–655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17929528>
- Pfendner, E. G., Sadowski, S. G., & Uitto, J. (2005). Epidermolysis bullosa simplex: Recurrent and de novo mutations in the KRT5 and KRT14 genes, phenotype/genotype correlations, and implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(2), 239–243. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23818.x>
- Phillips, R. J., Atherton, D. J., Gibbs, M. L., Strobel, S., & Lake, B. D. (1994). Laryngo-onycho-cutaneous syndrome: An inherited epithelial defect. *Archives of Disease in Childhood*, 70(4), 319–326. <https://doi.org/10.1136/adc.70.4.319>
- Pipa Vallejo, A., López-Arranz Monje, E., González García, M., Ortiz Mauriz, J., & Pipa Muñoz, M. (2010). Epidermolísis ampollosa de la unión: Implicación oral. A propósito de un caso. *Avances En Odontoestomatología*, 26(2), 81–89. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852010000200003>
- Powell, J. (2006). Skin physiology. *Women's Health Medicine*, 3(3), 130–133. <https://doi.org/10.1383/wohm.2006.3.3.130>
- Primo, B. T., Da Costa, D. J., Stringhini, D. J., Rebellato, N. L. B., De Moraes, R. S., Müller, P. R., & Carneiro, V. L. (2013). Sialolithiasis in the duct of submandibular gland: A case report in patient with epidermolysis bullosa. *Journal of Contemporary*

- Dental Practice*, 14(2), 339–344. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1324>
- Puliyel, D., Chiu, C., & Habibian, M. (2014). Restorative and periodontal challenges in adults with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Calif Dent Assoc*, 42, 313–8.
- Putnam, J. ., Sferra, G. ., Carter, D. ., & Lin, A. . (1995). Dental problems in junctional epidermolysis bullosa: report of a case with treatment considerations. *Ann. Dent*, 54, 14–17.
- Reddy, S., Kaushik, A., & Lanjekar, A. (2011). Dystrophic epidermolysis bullosa: Report of a case with electron microscopic study. *Indian Journal of Dermatology*, 56(4), 456. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.84718>
- Reed, W. B., College, J., Francis, M. J. O., Zachariae, H., Mohs, F., Sher, M. A., & Sneddon, I. B. (1974). Epidermolysis Bullosa Dystrophica With Epidermal Neoplasms. *Archives of Dermatology*, 110(6), 894–902. <https://doi.org/10.1001/archderm.1974.01630120044009>
- Rekka, P., Swathi, S., Prabhu, Vr., & Ramesh. (2011). Dental and anesthetic management of a child with epidermolysis bullosa. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(2), 155. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.84690>
- Remington, J., Wang, X., Hou, Y., Zhou, H., Burnett, J., Muirhead, T., Uitto, J., Keene, D. R., Woodley, D. T., & Chen, M. (2009). Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Molecular Therapy*, 17(1), 26–33. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.234>
- Ricketts, D. N. J., Morgan, C. L., McGregor, J. M., & Morgan, P. R. (1997). Kindler syndrome: A rare cause of desquamative lesions of the gingiva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 84(5), 488–491. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90263-8](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90263-8)
- Sadler, E., Laimer, M., Diem, A., Klausegger, A., Pohla-Gubo, G., Muss, W., Hachleitner, J., Stadlhuber, R., Bauer, J. W., & Hintner, H. (2005). Zahnveränderungen bei junktionaler epidermolysis bullosa - Bericht über eine

- patientin mit einer mutation im LAMB3-gen. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 3(5), 359–363. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05703.x>
- Saleva, M., Has, C., He, Y., Vassileva, S., Balabanova, M., & Miteva, L. (2018). Natural history of kindler syndrome and propensity for skin cancer - Case report and literature review. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 16(3), 338–341. <https://doi.org/10.1111/ddg.13435>
- Sarkar, S., Kumar, R., & Nandi, M. (2015). A Rare Skin Disorder Misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian Journal of Pediatrics*, 83(7), 742–743. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1922-0>
- Sawamura, D., Nakano, H., & Matsuzaki, Y. (2010). Overview of epidermolysis bullosa. *Journal of Dermatology*, 37(3), 214–219. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00800.x>
- Schaffer, S. (1992). Head and neck manifestations of Epidermolysis Bullosa. *Laryngoscope*, 121(SUPPL. 4), S62. <https://doi.org/10.1002/lary.21932>
- Schauer, F., Hoffmann, J., Fischer, J., & Has, C. (2018). Oral manifestations as the main feature of late-onset recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Schiller, F. (1960). Tongue carcinoma in epidermolysis bullosa dystrophical. *Arch Klin Exp Dermatol*, 209, 643–651.
- Serrano-Martínez, M. C., Bagán, J. V., Silvestre, F. J., & Viquer, M. T. (2003). Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Diseases*, 9(5), 264–268. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.03971.x>
- Serrano Martínez, C., Silvestre Donat, F. ., Bagán Sebastián, J. ., Peñarrocha-Diago, M., & Alió Sanz, J. . (2001). Epidermólisis ampollosa hereditaria a propósito del manejo odontológico de tres casos clínicos. *Med. Oral.*, 6, 48–56.
- Shabbir, G., Hassan, M., & Kazmi, A. (1986). (2) *Laryngo-onycho-cutaneous syndrome: A study of 22 cases*. Biomédica: Revista Del Instituto Nacional de Salud. https://www.researchgate.net/publication/313396986_Laryngo-onycho-cutaneous_syndrome_A_study_of_22_cases

- 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, R., Mahajan, V., Sharma, N. L., & Sharma, A. K. (2003). Kindler syndrome. *International Journal of Dermatology*, 42, 727–32.
- Sharma S., Mohan, M., & J., B. (2014). Dental considerations in hereditary epidermolysis bullosa. *N Y State Dent J* .
- 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, P., Candido, L., & Cruz, R. A. (2004). E P I D E R M O L Y S I S B U L L O S A Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa : Review of the literature and case reports. *Spec Care Dentist*, 24, 22–27.
- Singh-Rambiritch, S., Mokhine, I. M., & Wood, N. H. (2013). Oral Medicine Case Book 48: epidermolysis bullosa. *SADJ : Journal of the South African Dental Association = Tydskrif van Die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging*, 68(3), 132–134.
- Siqueira, M. A., De Souza Silva, J., De Paula E Silva, F. W. G., Díaz-Serrano, K. V., De Freitas, A. C., & De Queiroz, A. M. (2008). Dental treatment in a patient with epidermolysis bullosa. *Special Care in Dentistry*, 28(3), 92–95. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00012.x>
- Souldi, H., Bajja, M. Y., & Mahtar, M. (2018). Kindler syndrome complicated by invasive squamous cell carcinoma of the palate. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(1), 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.05.003>
- Stavropoulos, F., & Abramowicz, S. (2008). Management of the Oral Surgery Patient Diagnosed With Epidermolysis Bullosa: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(3), 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.672>

- Stellingsma, C., Dijkstra, P. U., Dijkstra, J., Duipmans, J. C., Jonkman, M. F., & Dekker, R. (2011). Restrictions in oral functions caused by oral manifestations of epidermolysis bullosa. *European Journal of Dermatology*, *21*(3), 405–409. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1356>
- Suga, Y., Tsuboi, R., Hashimoto, Y., Yaguchi, H., & Ogawa, H. (2000). A Japanese case of Kindler syndrome. *International Journal of Dermatology*, *39*(4), 284–286. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00962.x>
- Takeichi, T., Nanda, A., Liu, L., Aristodemou, S., McMillan, J. R., Sugiura, K., Akiyama, M., Al-Ajmi, H., Simpson, M. A., & McGrath, J. A. (2015). Founder mutation in dystonin-e underlying autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex in Kuwait. *British Journal of Dermatology*, *172*(2), 527–531. <https://doi.org/10.1111/bjd.13294>
- Techanukul, T., Sethuraman, G., Zlotogorski, A., Horev, L., Macarov, M., Trainer, A., Fong, K., Lens, M., Medenica, L., Ramesh, V., Mcgrath, J. A., & Lai-Cheong, J. E. (2011). Novel and recurrent FERMT1 gene mutations in kindler syndrome. *Acta Dermato-Venereologica*, *91*(3), 267–270. <https://doi.org/10.2340/00015555-1063>
- Tidman, M. J., & Eady, R. A. J. (1985). Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique. In *Journal of Investigative Dermatology* (Vol. 84, Issue 5, pp. 374–377). <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12265460>
- 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>
- Touraine, M. . (1942). Classification des epidermolyses bulleuses. *Ann. Dermatol Syph.*, *8*, 138–144.
- Travis, S. P. L., Turnbull, A. J., Thompson, R. P. H., McGrath, J. A., Schofield, O. M., Eady, R. A. J., Chan, O., Fitzgerald O'Connor, A., & Mayou, B. (1992). Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *The Lancet*, *340*(8834–8835), 1505–1506. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92759-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92759-9)

- Tryon, R. K., Tolar, J., Preusser, S. M., Riddle, M. J., Keene, D. R., Bower, M., Thyagarajan, B., & Ebens, C. L. (2019). A homozygous frameshift variant in the KRT5 gene is compatible with life and results in severe recessive epidermolysis bullosa simplex. *JAAD Case Reports*, *5*(7), 576–579. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.03.025>
- Vahidnezhad, H., Youssefian, L., Daneshpazhooh, M., Mahmoudi, H., Kariminejad, A., Fischer, J., Christiansen, J., Schneider, H., Guy, A., Liu, L., McGrath, J. A., Has, C., & Uitto, J. (2019). Biallelic KRT5 mutations in autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex, including a complete human keratin 5 “knock-out.” *Matrix Biology*, *83*(xxxx), 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.002>
- Vahidnezhad, H., Youssefian, L., Saeidian, A. H., Mahmoudi, H., Touati, A., Abiri, M., Kajbafzadeh, A. M., Aristodemou, S., Liu, L., McGrath, J. A., Ertel, A., Londin, E., Kariminejad, A., Zeinali, S., Fortina, P., & Uitto, J. (2018). Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biology*, *66*, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.003>
- Valari, M. D., Phillips, R. J., Lake, B. D., & Harper, J. I. (1995). Junctional epidermolysis bullosa and pyloric atresia: A distinct entity. Clinical and pathological studies in five patients. *British Journal of Dermatology*, *133*(5), 732–736. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02747.x>
- Van Scheppingen, C., Lettinga, A. T., Duipmans, J. C., Maathuis, C. G. B., & Jonkman, M. F. (2008). Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: A qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Dermato-Venereologica*, *88*(2), 143–150. <https://doi.org/10.2340/00015555-0376>
- Vargas D., A., Palomer R., L., & Palisson E., F. (2005). Manifestaciones orales de la epidermolisis bulosa en el niño. *Revista Chilena de Pediatría*, *76*(6), 612–616. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062005000600009>
- Véliz, S., Huber, H., Yubero, M. J., Fuentes, I., Alsayer, F., & Krämer, S. M. (2020). Early teeth extraction in patients with generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case series. *Special Care in Dentistry*, *40*(6), 561–565.

<https://doi.org/10.1111/scd.12515>

- Villone, D., Fritsch, A., Koch, M., Bruckner-Tuderman, L., Hansen, U., & Bruckner, P. (2008). Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: Anchoring fibril-collagen VII tightly binds to banded collagen fibrils. *Journal of Biological Chemistry*, 283(36), 24506–24513.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M802415200>
- Wada, M., Masuda, K., Tsuruta, D., Tamai, K., Lai-Cheong, J. E., McGrath, J. A., & Katoh, N. (2012). Case of Kindler syndrome resulting from mutation in the FERMT1 gene. *Journal of Dermatology*, 39(12), 1057–1058.
<https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01598.x>
- Wagner, J. E., Ishida-Yamamoto, A., McGrath, J. A., Hordinsky, M., Keene, D. R., Woodley, D. T., Chen, M., Riddle, M. J., Osborn, M. J., Lund, T., Dolan, M., Blazar, B. R., & Tolar, J. (2010). Bone Marrow Transplantation for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *New England Journal of Medicine*, 363(7), 629–639.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0910501>
- Walsh, J., & Tunkel, D. (2017). Diagnosis and treatment of ankyloglossia in newborns and infants: A review. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 143(10), 1032–1039. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.0948>
- 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>
- Wiebe, Colin B., Petricca, G., Häkkinen, L., Jiang, G., Wu, C., & Larjava, H. S. (2008). Kindler Syndrome and Periodontal Disease: Review of the Literature and a 12-Year Follow-Up Case. *Journal of Periodontology*, 79(5), 961–966.
<https://doi.org/10.1902/jop.2008.070167>

- Wiebe, Colin B., Silver, J. G., & Larjava, H. S. (1996). Early-Onset Periodontitis Associated With Weary-Kindler Syndrome: A Case Report. *Journal of Periodontology*, 67(10), 1004–1010. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.10.1004>
- Wong, T., Gammon, L., Liu, L., Mellerio, J. E., Dopping-Hepenstal, P. J. C., Pacy, J., Elia, G., Jeffery, R., Leigh, I. M., Navsaria, H., & McGrath, J. A. (2008). Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(9), 2179–2189. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.78>
- 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. (1991a). 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., Fine, J. D., Johnson, L. B., & Steinmetz, T. T. (1993b). Oral involvement of recessive dystrophic epidermolysis bullosa inversa. *American Journal of Medical Genetics*, 47(8), 1184–1188. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470811>
- Wright, J. T., Hall, K. I., Deaton, T. G., & Fine, J. D. (1996). Structural and compositional alteration of tooth enamel in hereditary epidermolysis bullosa. *Connective Tissue Research*, 35(1–4), 33–41.
- Wright, J. T., Johnson, L. B., & Fine, J. D. (1993a). 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. (1984). Epidermolysis bullosa: Dental and anesthetic management of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 57(2), 155–157. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90204-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90204-4)
- Wright, J. Timothy. (2010). Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatol Clin*. 2010 January, 28(1), 159–164. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Wright, J. Timothy, Cashion, S., & Hoover, R. (1999). The esthetic stainless steel crown bridge: Report of two cases. *Pediatric Dentistry*, 21(2), 137–141.
- Wright, J. Timothy, Childens, N. K., Evans, K. L., Johnson, L. B., & Fine, J. D. (1991b).

Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 71(5), 553–559. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90361-F](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90361-F)

Yazdanfar, A., & Hashemi, B. (2009). Kindler syndrome: Report of three cases in a family and a brief review. *International Journal of Dermatology*, 48(2), 145–149. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03936.x>

Yenamandra, V. K., Moss, C., Sreenivas, V., Khan, M., Sivasubbu, S., Sharma, V. K., & Sethuraman, G. (2017). Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*, 176(6), 1624–1632. <https://doi.org/10.1111/bjd.15221>

Yildirim, 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/turkjped.2017.01.009>

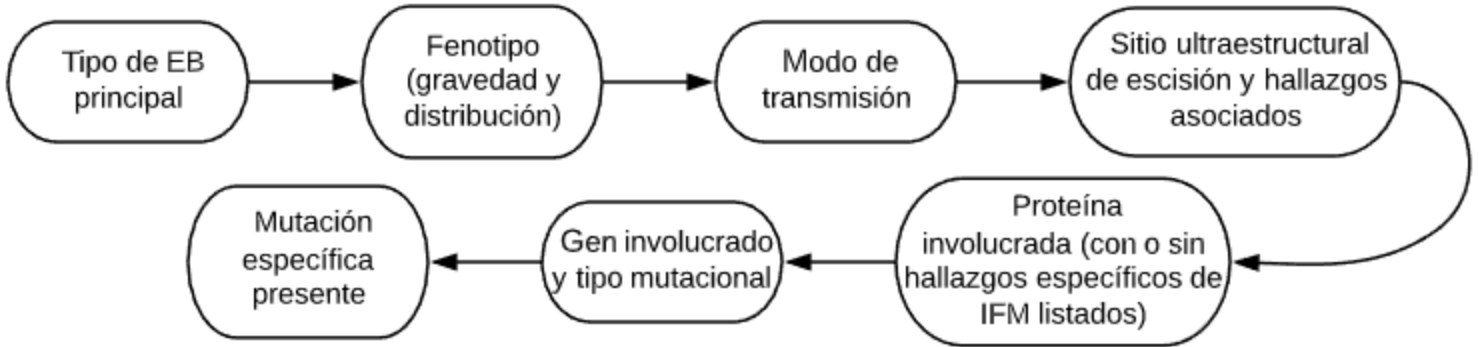
Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Barzegar, M., Li, Q., Sotoudeh, S., Yazdanfar, A., Ehsani, A. H., Kajbafzadeh, A. M., Mozafari, N., Ebrahimi Daryani, N., Agha-Hosseini, F., Zeinali, S., & Uitto, J. (2015). The kindler syndrome: A spectrum of FERMT1 mutations in Iranian families. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(5), 1447–1450. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.9>

Yuen, W. Y., Pasmooij, A. M. G., Stellingsma, C., & Jonkman, M. F. (2012). Enamel defects in carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Dermato-Venereologica*, 92(6), 695–696. <https://doi.org/10.2340/00015555-1341>

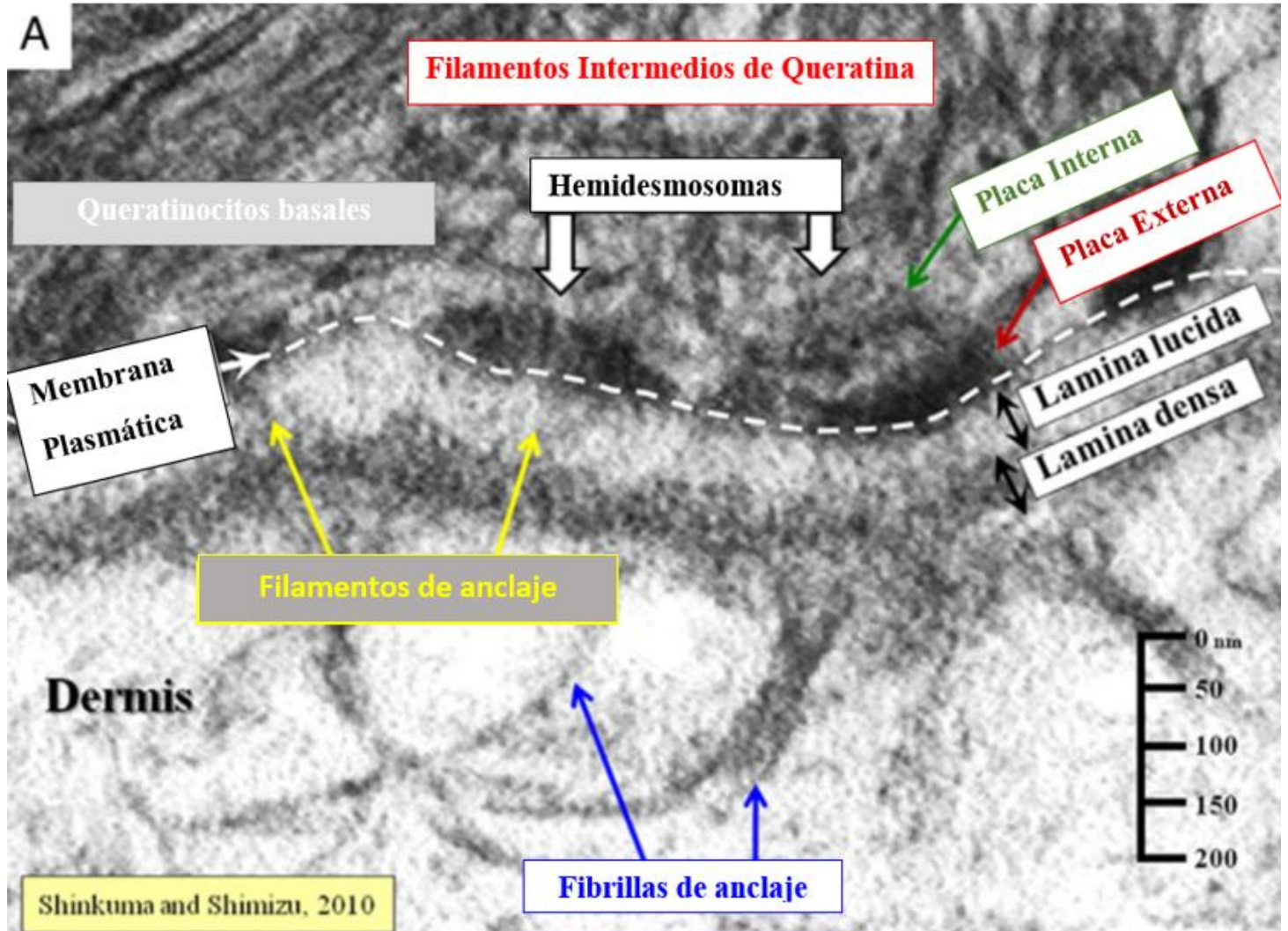
Zhou, C., Song, S., & Zhang, J. (2009). A novel 3017-bp deletion mutation in the FERMT1 (KIND1) gene in a Chinese family with Kindler syndrome. *British Journal of Dermatology*, 160(5), 1119–1122. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09052.x>

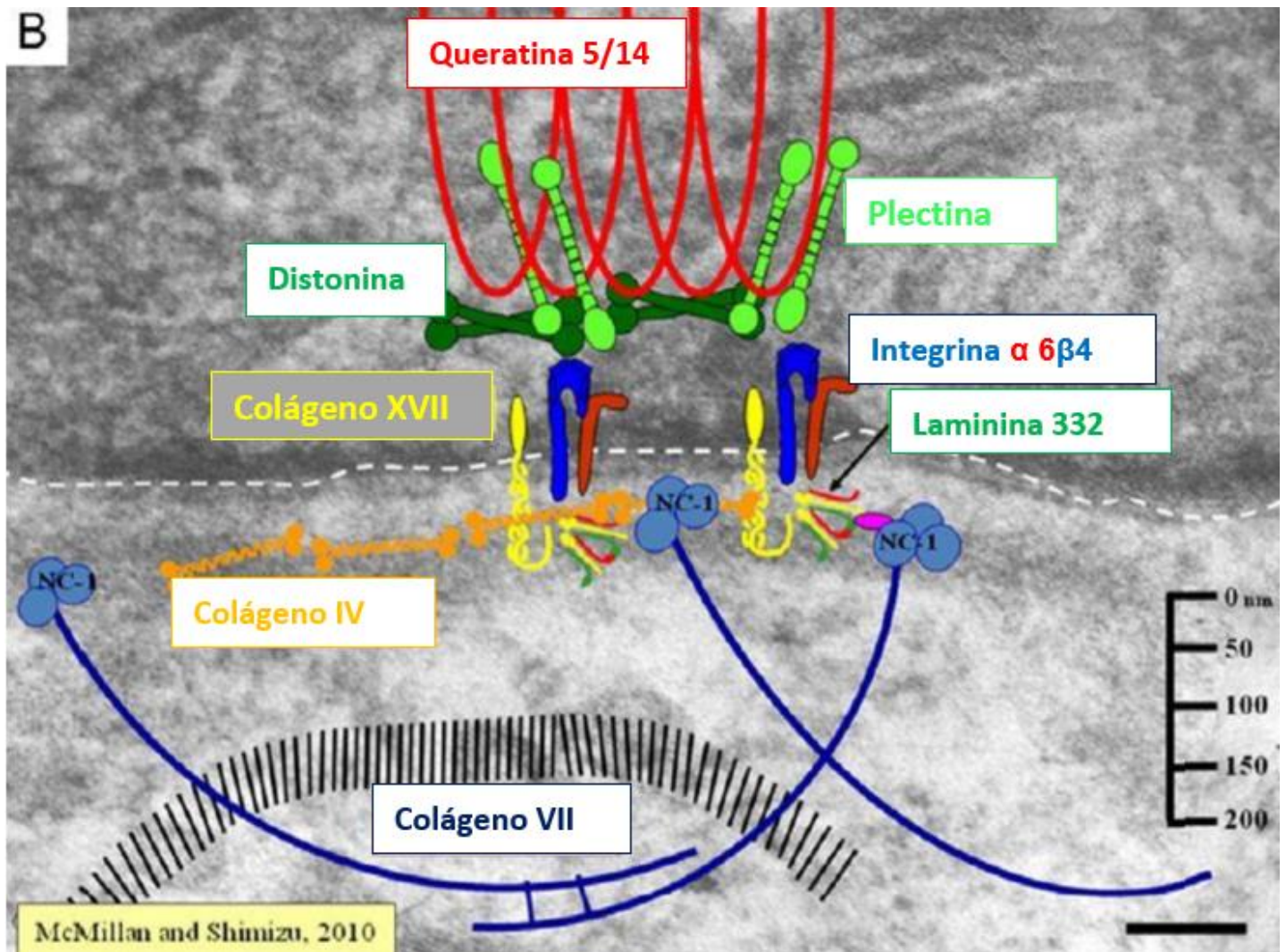
10. ANEXOS Y APÉNDICES:

Anexo 1: Ampliación del esquema (Figura 1): Esquema del enfoque progresivo de la clasificación de EB (Fine y cols., 2014)

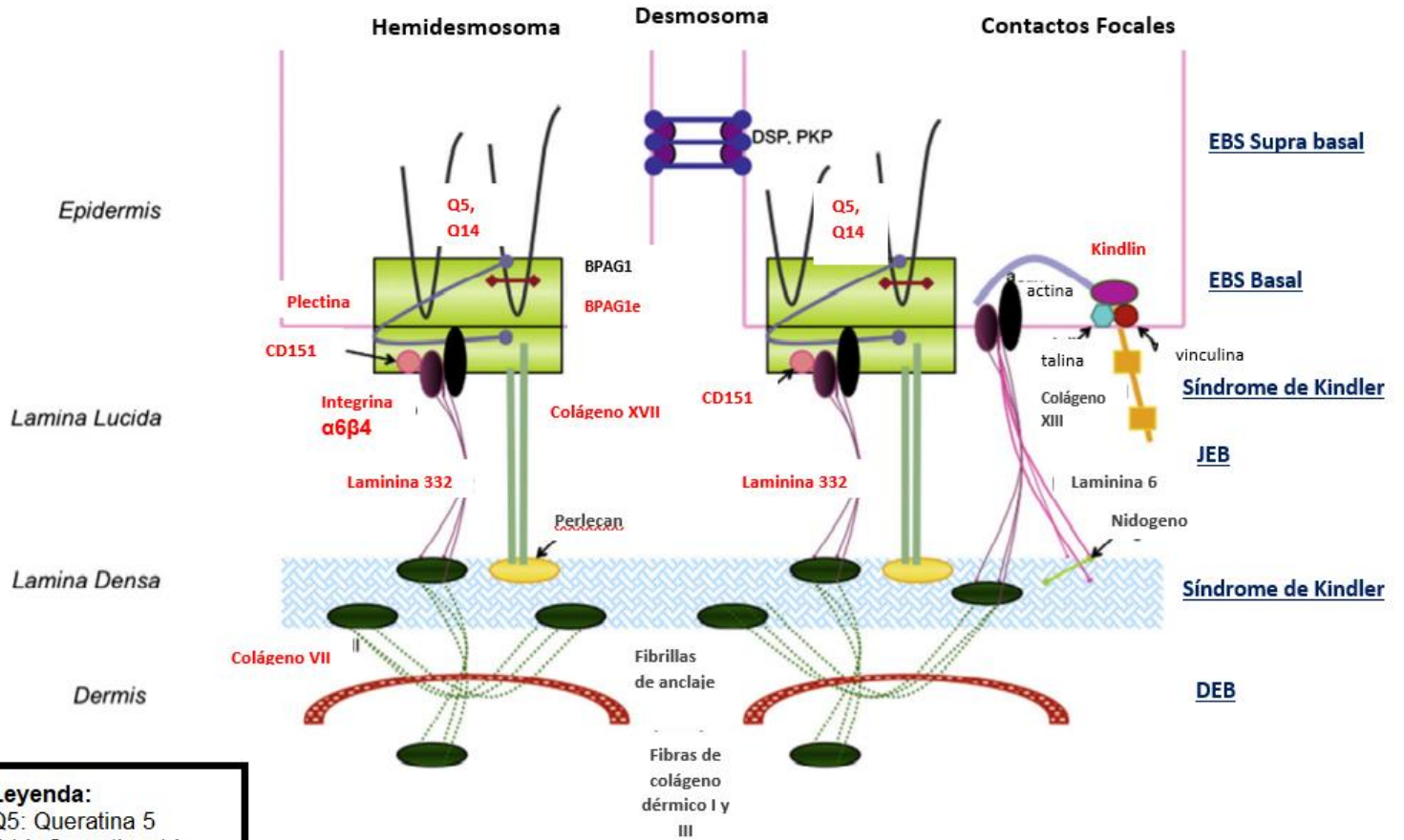


Anexo 2: Ampliación del esquema (Figura 2 (A y B)): Esquema de las posiciones aproximadas de los principales componentes de la ZMB (McMillan y cols., 2003; Shinkuma y cols., 2011) Traducida al español





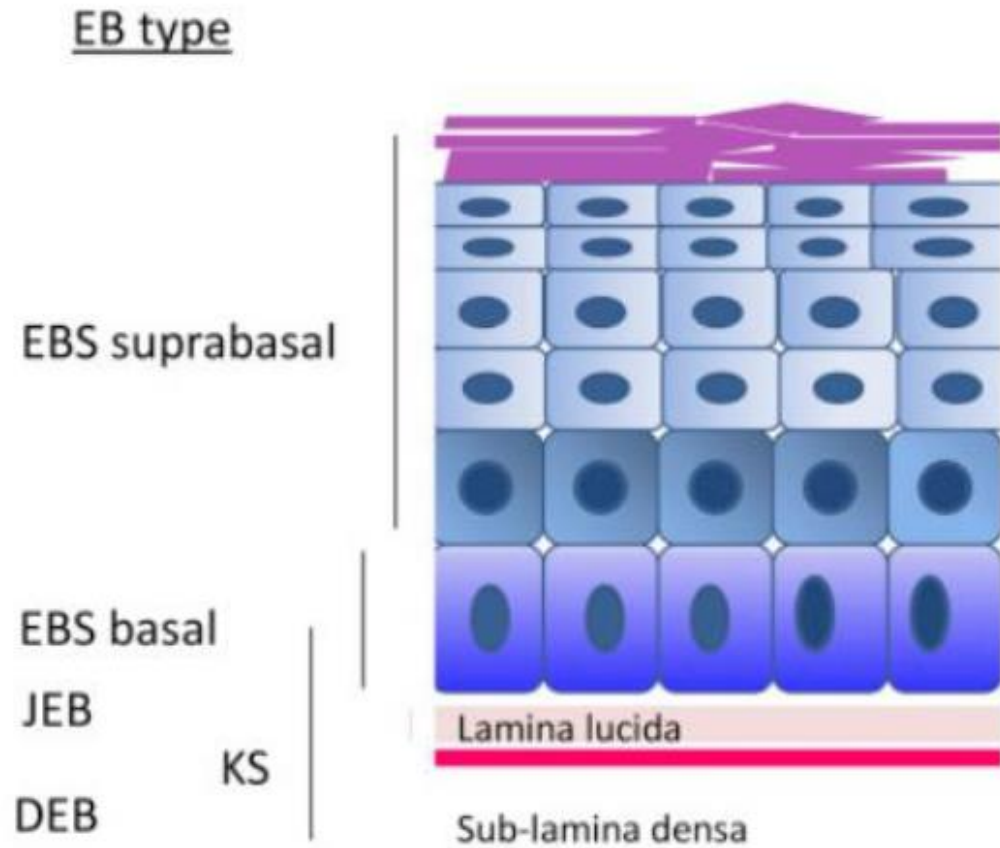
Anexo 3: Ampliación del esquema (Figura 3): Esquema de la ultraestructura de la zona de membrana basal (ZMB) y sus proteínas. Traducida al español (Intong y Murrell, 2012). Se muestran en rojo las proteínas mutadas en EB.



Leyenda:

Q5: Queratina 5
 Q14: Queratina 14
 DSP: Desmoplaquina
 PKP: Placofilina

Anexo 4: Ampliación del esquema (Figura 4): Representación esquemática de la epidermis y membrana basal y nivel en el que se desarrollan las ampollas en cada tipo (Fine y cols., 2014)



Anexo 5: Ampliación del esquema (Figura 6): Formato de planilla Excel utilizada para cada artículo y revisor en la primera etapa de extracción de datos.

Manifestaciones Orales	Tipo de EB	Subtipo de EB	Método diagnóstico del subtipo de EB	Resultado de manifestaciones orales	Método diagnóstico de manifestación oral
Microstomía					
Tejido de granulación					
Úlceras Orales					
Depilación de la lengua					
Anquilosis					
Obliteración del vestíbulo oral					
Cáncer oral					
Enfermedad Periodontal					
Saliva					
Caries					
Hipoplasia del esmalte (localizada o generalizada)					
Anomalías de la erupción					
Alteraciones oclusales					
Madurez dental					
Crecimiento facial					
Atrofia de maxilares u osteoporosis					
Nueva manifestación					

Anexo 6.1: Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales por estudio (Reporte de caso)

	¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente?	¿Se describió claramente la historia del paciente y se presentó como una línea de tiempo?	¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados?	¿Se describieron claramente las intervenciones o los procedimientos del tratamiento?	¿Se describió claramente la situación clínica posterior a la intervención?	¿Se identificaron y describieron eventos adversos (daños) o eventos no anticipados?	¿El informe de casos proporciona lecciones para aprender y recordar?
Lin 2016	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	SÍ
Carroll 1983	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Arwill 1965	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	?	SÍ
Gardner 1975	SÍ	NO	SÍ	?	?	?	SÍ
Wright 1984	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Hayashi 1991	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Valari 1995	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Sadler 2005	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Brooks 2008	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ
Yuen 2012	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Diociaiuti 2013	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Ungureanu 2014	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Kiritsi 2015	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
McGrath 1996	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	SÍ
Jonkman 2002	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Allegaert 2010	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Parsapour 2001	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Kittridge 2014	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	SÍ	SÍ
Cheney-Peters 2016	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Momeni 2005	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Hintner 1982	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ
Pasmooij 2007	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Murrell 2007	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Almaani 2009	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Phillips 1994	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Barzegar 2013	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Sarkar 2015	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Nakar 1992	SÍ	SÍ	NO	?	?	?	SÍ
Drummond 2019	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Brain 1999	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Parushetti 2013	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ
Haas 1968	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Reed 1974	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Block 1982	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Camm 1991	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

Argyropoulou 2018	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ
Downey 2017	SÍ	SÍ	SÍ	?	?	?	SÍ

Anexo 6.2: Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales por estudio (Serie de casos)

	¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	¿Se midió la afección de manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	¿La serie de casos incluyó por completo a los participantes ?	¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?	¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	¿Hubo informes claros de la información demográfica del sitio/ clínica de presentación ?	¿Fue apropiado el análisis estadístico?
Crawford 1976	No	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No	SÍ
Peñarrocha-Diago 2000	SÍ	No	No	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No
Serrano Martínez 2003	SÍ	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No	SÍ
Ashton 2004	No	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No	No
Penagos 2004	No	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No
El Hachem 2015	No	SÍ	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	?	SÍ	No
Yildirim 2017	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No	No
Ergun 1992	No	SÍ	SÍ	No	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No
Horn 2000	No	No	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No
Shabbir 1986	SÍ	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	?	SÍ	No
Danescu 2014	No	No	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No

Anexo 6.3: Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales por estudio (Casos y controles)

	¿Fueron los grupos comparables además de la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	¿Se combinaron adecuadamente los casos y los controles?	¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?	¿Se midió la exposición de manera estándar, válida y confiable?	¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y confiable para casos y controles?	¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?
Wright 1991a	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí
Wright 1994	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí
Lazarus 1972	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	No
Nakamura 2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	No
Wright 1993a	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí
Kirkham 2000	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí
Kirkham 1996	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	No
Leal 2016	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí
Harris 2001	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	?	Sí
Wright 1991b	No	Sí	Sí	?	?	No	No	Sí	?	Sí
Shah 2002	Sí	Sí	Sí	?	?	No	No	Sí	?	Sí
Kostara 2000	Sí	Sí	Sí	?	?	Sí	Sí	Sí	?	Sí
Fewtrell 2006	No	Sí	Sí	?	?	Sí	Sí	Sí	?	Sí
Wright 1993b	Sí	Sí	Sí	?	?	No	No	Sí	?	Sí
Wiebe 2003	Sí	Sí	No	?	?	No	No	Sí	?	No
Wright 1996	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	?	Sí

Anexo 6.4: Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales por estudio (Cohorte)

	¿Fueron los dos grupos similares y se reclutaron de la misma población?	¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas a los grupos expuestos y no expuestos?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Los grupos / participantes estaban libres de los resultados al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue lo suficientemente largo para que ocurrieran los resultados?	¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida durante el seguimiento?	¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?
Lee 2017	No	?	Sí	?	?	?	Sí	?	?	?	?
De Benedittis 2004	No	Sí	Sí	No	No	?	Sí	?	?	?	No
Peñarrocha 2007	Sí	Sí	?	?	?	Sí	Sí	Sí	Sí	?	No
Peñarrocha- Ultra 2020	Sí	?	Sí	?	?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

Anexo 6.5: Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo en estudios individuales por estudio (Transversal)

	¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?
Stellingsma 2011	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Travis 1992	Sí	Sí	No aplica	Sí	No	No	No	No
Fortuna 2015	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Liversidge 2005	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
Has 2011	No	Sí	No aplica	Sí	?	?	Sí	No

