

Epidermólisis ampollar distrófica. Presentación de un caso.

Dystrophic epidermolysis bullosa. A case study

Dr. Juan Manuel Takane Torres
Coordinador de la Licenciatura en Odontología.
Universidad de Cuautitlán Izcalli

Dra. María Laura Álvarez Aguirre
Profesor del área de Odontopediatría.
Universidad de Cuautitlán Izcalli (UCI)

Dr. René Erick Daza García
Profesor del área de Odontopediatría.
Universidad de Cuautitlán Izcalli (UCI)

Yonathan Loreto Blancas Mendoza
Pasante de la Licenciatura en Odontología
Universidad de Cuautitlán Izcalli

Recibido: Octubre de 2011.

Aceptado para publicación: Noviembre de 2011

Resumen

La Epidermólisis Ampollar (EA) es un grupo de desórdenes determinados genéticamente caracterizados por el desarrollo de ampollas en piel y mucosas al mínimo traumatismo. Se clasificada en tres tipos: simple, unión y distrófica. Las epidermólisis ampollas distrófica (EAD) son causadas por mutaciones en el gen COL 7A1 que codifica la producción del colágeno tipo VII localizado en las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica.

Dentro de sus hallazgos intraorales más mencionados se encuentran: un alto riesgo de padecer caries dental y enfermedad periodontal, anomalías dentales (tamaño y forma) microstomía, presencia de ampollas, gingivitis eritematosa crónica, estomatodinia, entre otros. Se presenta el caso de una paciente femenina de 6 años con Epidermólisis Ampollosa Distrófica Recesiva.

Palabras clave: *Caries, epidermólisis ampollar, dentinogénesis, amelogénesis, salud bucal, hábitos alimenticios.*

Abstract

Epidermolysis Bullosa (EB) is a group of genetically determined disorders characterized by blistering in the skin and mucosa following slight trauma. They are classified into three types: simplex, junctional and dystrophic. Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is caused by mutations in the COL 7A1 gene that encodes the production of localized Type VII collagen production in the anchoring fibrils of the dermo-epidermal junction. Amongst the most notable of its intraoral are: a high risk of dental caries and periodontal disease, dental anomalies (size and shape), microstomia, iatrogenic blistering, chronic erythematous gingivitis, stomatodynia. The case of a six-year-old female patient with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa is presented

Keywords: *Caries, epidermolysis bullosa, dentinogenesis, amelogenesis, dental health habits.*

Introducción

La Epidermólisis Ampollar (EA) es un grupo de desórdenes determinados genéticamente y caracterizados por la excesiva susceptibilidad de la piel y mucosas de separarse de su tejido

subyacente a consecuencia de un trauma mecánico menor.^{1,2}

Los pacientes con EB tienen una alteración de la unión dermoepidérmica, la cual causa fragilidad epitelial y provoca en general ampollas que después se convertirán en úlceras cutáneas.^{1,3,4}

Además de afectar la piel puede afectar las mucosas de la cavidad oral, esófago, cavidad nasal, faringe, tracto genitourinario, zona peri anal y conjuntivas.¹ Se agrupa en tres tipos principales: Simple, de Unión y Distrófica (Cuadro 1) y más de 20 subtipos clínicos.⁵

Clasificación de los principales tipos de EB	
Tipos	Localización
Simple (epidermolítica)	Las lesiones se observan en la capa basal de la epidermis
De Unión	Las lesiones ocurren en la lámina lúcida de la membrana basal epidérmica
Distrófica	Las lesiones ocurren en la sublámina densa

Cuadro1. Clasificación de los tipos de EB basada en su localización a nivel histológico (epidermis y/o membrana basal dermoepidérmica).

La EA es una enfermedad rara y afecta de 1 en 50.000 y a 1 en 500.000 nacidos vivos a nivel mundial.³

Epidermolisis Ampollar Distrófica (EAD): La epidermolisis ampollar distrófica es una enfermedad genética en que una proteína estructural de la piel está total o parcialmente ausente. La causa de ello es la mutación en el gen de colágeno tipo VII (COL 7 A1) localizado en las fibrillas de anclaje de la unión en la membrana basal. Cuadro 1.^{1,6,7}

Las formas Distróficas de EA se caracterizan por cicatrices con retracción debido a que las ampollas se forman bajo la lámina densa, a nivel de las fibras de anclaje. Cuadro 2.

La EAD puede ser heredada de forma autosómica dominante o recesiva y presenta una extensa variabilidad en el espectro clínico de su severidad.

- EA Distrófica recesiva tipo de Hallopeau-Siemens (EADR-HS): es una de las formas más severas. Presenta frecuentemente fusión de los dedos en las manos y los pies. Estos pacientes también desarrollan estenosis esofágica así como erosiones en las córneas. Su presentación clínica se complica por el desarrollo excepcionalmente agresivo de carcinomas espinocelulares, principalmente en las manos y pies, con alto riesgo de metástasis a edades tempranas.
- EA Distrófica recesiva no Hallopeau-Siemens (EADR-nHS) y dominante (EADD)

son las formas menos severas de EAD. Muestran ampollas y erosiones significativas, sin embargo, presentan menos complicaciones que en los subtipos anteriores.^{7,8}

Diagnóstico

La clínica es de gran ayuda, sin embargo un diagnóstico más certero se obtiene por el análisis de una biopsia de piel. El nivel de separación o clivaje del tejido se determina utilizando microscopía electrónica de transmisión y/o antígenos de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica y a través de estudios de anticuerpos específicos para la EA.^{8,9,10}

Pronóstico

La EB presenta una gran variabilidad en su severidad. Los pacientes con las formas más leves pueden tener periodos de discapacidad temporal, pero pueden llevar vidas normales. Las formas más severas de EA pueden ser devastadoras física y emocionalmente, con la consecuencia de que el paciente esté totalmente inhabilitado y discapacitado. Se ha observado que con el cuidado médico apropiado y el apoyo de la familia, la tasa de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes han mejorado en gran medida.^{7,8,10}

Características generales

Estos pacientes pueden presentar ampollas y erosiones, cicatrices, piel de aspecto transparente y brillante, pseudosindactilia (manos en capullo), áreas de tejido de granulación en la zona perioral, estenosis a nivel del esófago y la laringe, anemia, retardo del crecimiento, cambios de pigmentación, ausencia de uñas y pelo; injurias a nivel de las mucosas orales, conjuntivales y corneales y mayor riesgo de carcinoma espinocelular (CEC).^{9,11}

Ampollas y erosiones

Estas se producen por fricción o trauma y aumentan con el calor y/o la humedad. Las vesículas y ulceraciones se pueden infectar evolucionando ocasionalmente a celulitis o septicemia.^{6,7,11}

Manos en capullo

Es característica de EADR-HS. Hay reportes de pacientes con EA de la unión que cicatrizan con estos patrones.

Riesgo de carcinoma espinocelular (CEC).⁸

Los pacientes con la variedad EADR-HS tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular en forma temprana (adulto-joven). Es aquí donde pueden dar metástasis y ser fatales. Estos CEC se presentan en un 80% de los pacientes con EADR-HS a la edad de 40 años, con una sobrevida estimada de 5 años.

Uñas y pelo.

Estos anexos cutáneos pueden ser distróficos o estar ausentes en las formas distróficas de la EA. También se describe alopecia cicatricial.^{7, 8, 9, 12.}

Mucosa oral.

En las formas más leves de EA, la mucosa oral sólo presenta ocasionalmente ampollas, siendo éstas vesículas pequeñas que sanan rápidamente sin dejar cicatriz y no alteran significativamente la vida del paciente.

En las formas más severas, toda la mucosa se ve comprometida con la formación de ampollas severas y la subsiguiente formación de cicatrices, microstomía, obliteración del vestíbulo bucal y anquiloglosia.^{7, 8, 13, 14.}

Dientes.

Los pacientes con EAUB presentan amelogenénesis imperfecta, lo que también se puede observar ocasionalmente, no siendo esta la condicionante para la presencia de caries, si no al tipo de alimentación y hábitos de higiene. Por otro lado un 39% de los pacientes con EADR-HS presentan hipoplasias del esmalte.

El índice de caries en estos pacientes es alrededor del doble; esto se debe al grado de higiene que se maneje, así como a los tratamientos preventivos que se puedan implementar en cada caso.^{15.}

La erupción en pacientes con EAD no se ve modificada, cuando no presenten anemia o modificación en el estado general de salud, la exfoliación y erupción se realiza de acuerdo a la edad media en pacientes aparentemente sanos.^{16.}

Tratamiento

El tratamiento se basa primariamente en cuidados tópicos paliativos. Éstos están enfocados principalmente a la prevención del trauma, descompresión de las ampollas y tratamiento de infecciones secundarias. Se deben puncionar TODAS las ampollas para evitar la disección de piel por éstas, ya que el avance del líquido se realizará en la zona donde la piel ofrece una menor resistencia.

Se ha reportado que las vitaminas A y E son de utilidad en la disminución de la frecuencia y severidad de las lesiones, pero se desconoce su mecanismo de acción.^{8, 9, 17, 18.}

La vitamina D se indica por regla en estos pacientes, ya que por la disminución de la actividad física y la casi nula exposición solar, presentan mayor riesgo de osteoporosis.

En los pacientes con anemia están indicados suplementos nutricionales que incluyan preparaciones de fierro y zinc; en aquellos con retardo en el crecimiento, se pueden indicar fórmulas lácteas de alto contenido proteico, calórico, vitaminas y oligoelementos. No se ha demostrado que las fórmulas orales tengan una buena absorción y se asocian a empeoramiento de la constipación presente en este grupo de pacientes; por lo que solo se indican a los pacientes que toleran su uso.

Es importante que los pacientes con estenosis esofágica y gran daño intraoral sean aconsejados por nutriólogos y odontólogos para determinar una dieta nutricionalmente apropiada y de bajo índice cariogénico ya que ellos consumen alimentos líquidos o blandos según sea su capacidad o dolor al deglutir. Es importante considerar una dieta blanda pero rica en fibras, pues es muy importante evitar el estreñimiento.^{9.}

Dentro de la forma distrófica, algunos de los pacientes presentan pirosis y epigastralgia. Dada la fragilidad de la mucosa el estudio endoscópico no se recomienda. Esto, asociado a las estenosis esofágicas, nos han hecho utilizar en forma empírica tratamiento anti reflujo gastroesofágico para mejorar la sintomatología y disminuir la noxa que favorecería la estenosis esofágica.^{19.}

Guía de Rehabilitación Bucal

Dado el riesgo buco-dentario de los pacientes, la prevención es un pilar fundamental de la atención dental. Se inicia precozmente con un control en el periodo de recién nacido e instrucción a los padres en el manejo del aseo bucal.

La higiene dental es muy importante. El cepillo debe ser de cerdas suaves, para evitar dañar los tejidos, y cortas, ya que la apertura bucal suele ser reducida. Se pueden utilizar elementos coadyuvantes como pastas dentales de alto contenido de flúor y enjuagues de flúor o clorhexidina. Es importante que los enjuagues bucales no contengan alcohol, para no irritar la mucosa. El odontólogo también

juega un rol fundamental en la prevención, ya que puede aplicar flúor tópico en forma de barniz o gel. Es por eso que el control periódico, cada 3 a 6 meses, es muy importante para mantener la salud oral.

En términos generales los pacientes con EA pueden recibir todo tipo de tratamiento dental, el cual estará condicionado en algunos casos, ya que el grado de apertura de la boca, la microstomía que se pudiera presentar, será de grado III o severa (<30 mm. Inter-incisal) en el 80% de pacientes con EADR generalizada. La realización de ejercicios de apertura forzada de la boca, con ayuda de un tapón de corcho forrado con fieltro estéril, media hora antes de los tratamientos, está indicada.

La mucosa oral debe manipularse lo menos posible, aunque a veces resultará imposible, y así aparecerán ampollas iatrogénicas por la necesidad de apoyarse en ella durante la realización de muchos tratamientos dentales.

El sangrado gingival es frecuente debido a la gingivitis eritematosa crónica que se presenta en la EADR, así como la halitosis y la estomatodinia causadas por la insuficiente higiene oral de los pacientes y por las úlceras. El dolor de estas heridas se puede paliar con el uso de cremas ricas en triéster de glicerol oxidado, que es un aceite natural sometido a oxidación o clorhexidina.

Los pacientes con EAS por lo general, no requieren técnicas especiales; en los pacientes con EAU hay que prestar especial atención a la hipoplasia generalizadas, ya que diversas publicaciones avalan que los con EAD no presentan hipoplasias; la condición dental se conlleva debido al grado de prevención y cuidados que se lleve por parte del paciente. En los pacientes con EAD severas se recomienda seguir las siguientes recomendaciones.

7,8.

- Respecto al instrumental de examen, el mango del espejo constituye el instrumento ideal para separar el labio, ya que la microstomía y obliteración del vestíbulo no permiten el uso del espejo propiamente tal.⁸
- Usar solamente apoyo dentario (tejido duro), ya que cualquier apoyo en la cara puede generar bulas.⁸
- El contacto con los tejidos: Se puede aplicar una presión suave en los tejidos, para separar labios por ejemplo, pero cualquier movimiento oblicuo puede desprender mucosas o piel.⁹
- Anestesia: No hay contraindicaciones. El cuidado debe ser al momento de realizar la

punción, ésta debe ser profunda. Si la punción es muy superficial puede generar una bula.¹⁹

- Farmacoterapia profiláctica 1 hora antes de la intervención con una dosis ponderal.^{17,18,19}
- Se debe utilizar como antiséptico bucal Clorhexidina en colutorio a 0.12 % por un periodo de 15 días.¹⁹
- Se deben realizar ejercicios de apertura y cierre bucal previo al inicio del tratamiento, para que los músculos presenten menor rigidez ante la microstomía y anquiloglosia.¹⁹
- Colocar vaselina en los labios. Por lo general también se recomienda aplicar vaselina al instrumental de examen.⁸
- Eyector: Idealmente solo apoyarlo sobre tejido dentario. Si se apoya sobre la mucosa ésta se va a desprender fácilmente. Generalmente es el/la auxiliar dental la que se preocupa del eyector. Es importante que el dentista le informe cual es la forma correcta de apoyarlo.
- Bulas: Antes de terminar la atención dental es importante revisar si se formaron bulas. De ser así hay que puncionarlas con aguja estéril para evitar que se expandan en el postoperatorio.⁹

Las lesiones incipientes de caries aparecen de forma precoz tanto en la dentición decidua como permanente, evolucionando rápidamente en los casos más severos a la destrucción dentaria, esto dependiendo del tipo y grado de alimentación así como los hábitos de higiene.^{15,18,20}

De la exodoncia múltiple seriada realizada durante años a pacientes muy jóvenes que quedaban edéntulos para toda su vida, se ha pasado a la colocación de prótesis fijas implanto-soportadas que aportan una notable mejoría en las funciones no sólo masticatoria sino también fonatoria y deglutoria, así como una mejora importante de su autoestima. También se han conseguido tratar importantes maloclusiones dentarias, responsables de numerosas lesiones de caries, con tratamientos ortodóncicos fijos especiales, llevando a cabo algunas modificaciones técnicas.^{8,9}

Las medidas de higiene oral y de prevención de la caries, antes mencionadas, deberían cumplirse exhaustivamente, realizando limpiezas de boca y revisiones más frecuentes (cada 3 meses).^{15,20}

Reporte del Caso

Paciente femenino de 6 años de edad, originaria del estado de Veracruz, con diagnóstico de EADR al nacimiento en hospital de Veracruz. Producto de la gesta I, con antecedentes heredo familiares de prima paterna finada que padeció EB desconociendo el tipo. Varicela a los 2 años, alergia al látex con presencia de prurito, con cuadro de inmunizaciones completo para su edad. Actualmente residente en Tepetzotlán, Estado de México. Fue tratada en clínica Ricardo Flores Magón del DIF, (donde confirman diagnóstico por medio de biopsia the punch) por presentar infecciones de vías aéreas superiores y varicela. Posteriormente es valorada en Hospital Infantil de Toluca, para tratamiento de lesiones dermatológicas, recibiendo como tratamiento, Kamiloderm Crema y Gelmicin Crema para cicatrización de ampollas. Referido a Universidad de Cuautitlán Izcalli (UCI) por DIF Tepetzotlán para valoración y tratamiento dental.

Exploración Extra-oral

A la exploración física la paciente presenta lesiones en frente, cuello, cara, puente nasal, mejillas, en proceso de cicatrización, sin presencia de cambios de coloración, microtia del lado izquierdo, con peso de 9kg, talla de 84 cm, manos con pseudosindactilia en forma de capullo, marcha claudicante. (Fotografías 1a, 1b, 1c, 1d).



Fotografía 1.a.



Fotografía 1.b.



Fotografía 1.c.1



Fotografía 1.c.2.



Fotografía 1.d.

Fotografía 1. Fotos iniciales de la paciente con EB que muestran: A. lesiones cicatrizales en mejilla y microtia del lado izquierdo. B. lesiones cicatrizales en puente nasal y mejillas de ambos lados. C. lesiones cicatrizales en manos con característica forma de capullo. D. Talla .

Examen Intraoral

A la exploración intraoral se observa microstomía, dentición decidua completa con caries temprana de la infancia severa, hipoplasia localizada en dientes anteriores inferiores, anomalías en caninos superiores, con forma cónica, lesiones ulcerativas en zona de paladar duro, porción dorsal de lengua, mucosa de labio inferior, zona perioral, en proceso de cicatrización y queilitis angular. Presentan gingivitis eritematosa crónica, periodontitis, halitosis; refiriendo estomatodinia la cual impide una adecuada alimentación.



Fotografía 2.a.



Fotografía 2.b.



Fotografía 2.c.



Fotografía 2.d.



Fotografía 2.e.



Fotografía 2.f.

Fotografía 2 Fotos intraorales (a,b,c,d,e,f) a) Se observa limitación a la apertura, b) hipoplasia del esmalte, c) hipoplasia del esmalte y severa destrucción coronaria, d) lesiones cicatrizales en zona de paladar duro y severa destrucción dentaria, e) gingivitis eritematosa crónica, f) lesiones cicatrizales en dorso y bordes laterales de lengua y en cara ventral lesión ulcerativa activa.

En arcada superior se observan lesiones cariosas destrucción coronaria que abarca esmalte y dentina, con aparente comunicación pulpar; primeros y segundos molares superiores, derechos e izquierdos, caninos superiores izquierdo y derecho aparentemente sanos; incisivos superiores con destrucción coronaria que abarca esmalte dentina con franca comunicación pulpar; así como presencia de abscesos.

En arcada inferior se observa hipoplasia del esmalte generalizada con destrucción coronaria severa en molares, así como en dientes anteriores; sin lesión pulpar aparente. Fotografías 2.

Tratamiento.

En la primera cita: Se realizó toma de radiografías panorámica, oclusal y periapicales por sextante, para confirmar el diagnóstico. La conducta inicial según la escala de Frankl fue (--) definitivamente negativo con forcejeo; conforme al transcurso del tratamiento se concluye con una conducta (++) definitivamente positivo, en la cual la paciente se interesa con gusto por su tratamiento.

En radiografía panorámica se observa desarrollo dental en fase de la primera Dentición la cual comprende: La dentadura temporal completa, la cual funciona aproximadamente 2 años y medio y se observa a los caninos a nivel de la apertura piriforme, los incisivos superiores en la base de esa apertura piriforme, formación de las coronas de los primeros molares permanentes e indicio de los segundos molares. Fotografía.3



Fotografía 3. Radiografía panorámica de paciente con EAD

Edad dental de acuerdo a Demirjan y cols., es de 9.6 años corroborando que no existe alteración en desarrollo y erupción dentaria

Se realiza control de biofilm, en la cual se observa un índice de 97% de PDB. Se indica técnica de cepillado, así como ajuste de cepillo dental, uso de colutorio (Digluconato de Clorhexidina 0.12%) 15 días de uso por 15 de descanso.

Se toma impresión primaria para elaboración de porta-impresión individual de acrílico, ya que la microstomía, obstaculiza la utilización de una cucharilla de impresión prefabricada. Se realiza la impresión con silicón en masilla y fluido.

Se indicó profilaxis antimicrobiana 1 hora antes con Amoxicilina suspensión pediátrica 5ml (250 mg); ejercicios de apertura con corcho forrado de fieltro estéril.

En citas posteriores se inicia tratamiento, tomando las siguientes consideraciones.

- Se manipula con guantes de vinil o neopropilo, ya que refiere alergia al látex.
- Se lubrican las comisuras labiales con vaselina enriquecida con vitamina E (Vitacilina).
- Para anestesia se utiliza Lidocaína con epinefrina al 2% (28mg) técnica submucosa y supra perióstica sin complicación alguna. Por la limitación a la apertura que presentaba, se evitó el dique de hule.

Se realizó la extracción de Incisivos centrales superiores, incisivos centrales inferiores. Pulpotomía en primer molar inferior (74), segundo mola inferior (75), primer molar superior izquierdo (64), segundo molar superior izquierdo (65). Pulpectomía en segundo molar superior derecho (55), obturando con pasta iodoformada (vitapex); se colocaron coronas de acero-cromo en órganos dentarios: 55, 64, 65, 75, 74, 84, 85.

En la parte anterior superior, se planeaba colocar un mantenedor de espacio con frente estético, el cual no se pudo colocar, ya que la paciente presentó complicaciones propias de la enfermedad.

Discusión.

La Epidermólisis Ampollar es una enfermedad genética hereditaria (existen formas dominantes y recesivas) asociada a erosiones y costras en las formas simples y a cicatrices en las formas distróficas. También la cual presenta diversos grados de afectación de la mucosa oral y esofágica,

más o menos severa, que genera alteraciones nutricionales, así como retraso en el crecimiento y peso.

Aunque algunas de las formas mejoran con la edad, el pronóstico puede llegar a ser grave, ocasionando a veces la muerte; dependiendo de la gravedad de las complicaciones nutricionales, infecciosas o neoplásicas, como consecuencia de la degeneración carcinomatosa de las cicatrices.⁷

Aunado a este tipo de alteraciones, un incremento en la prevalencia de Caries se suma a esto, ya que esta patología se puede prevenir, por lo cual hay que explicar a los padres la importancia de esta enfermedad, pues no afecta únicamente a los dientes, sino también a la masticación, la deglución, la fonación, etc.

Para disminuir el grado de destrucción de caries, se recomienda el uso de barnices de flúor, así como también, se debe tener en cuenta que los padres estén libres de caries, ya que cuando los padres presentan cifras altas de *Streptococcus mutans* y *Lactobacilos*, los pacientes con caries suelen presentar una exposición temprana a estas bacterias, debido a la transmisión de saliva intrafamiliar. Aunado a esto la complejidad del padecimiento tiene como resultado la imposibilidad para alimentarse adecuadamente.

Conclusiones.

Se aconseja mantener una adecuada salud bucodental en pacientes con epidermólisis, ya que las lesiones peribucales y en mucosa, impiden una adecuada alimentación. Las lesiones que se presentan en encía y mucosa, así como caries incipiente pueden mantenerse controladas con diversos colutorios (Clorhexidina al 0.12%, durante periodos cortos), los cuales nos proporcionarían mejor control del biofilm.

La presencia de caries adquiere gran importancia, por lo que se debe hacer énfasis en programas de prevención (control de biofilm y remineralización con barnices de flúor) a Sería ideal que al identificarse un recién nacido con este problema se realicen consultas periódicas con el estomatólogo pediatra, para que este les indique los hábitos de higiene a desarrollar y reforzar cómo tratar de una manera correcta las ampollas que se llegaran a presentar en boca. En conjunto con el nutriólogo, implementar una dieta que les proporcione una nutrición adecuada.

Bibliografía.

1. Salas-Alanis JC, Mc Grath JA. Las epidermolisis bullosas distróficas en México: 2470insG representa la mutación más común en 21 familias. *Gac Méd Méx.* 2006;142 (1): 29-34
2. Stevenson M, Salas J, Páez JH, Rodríguez-García A. Prevalencia de manifestaciones oculares de la epidermolisis bulosa en México. *Rev Mex Oftalmol.* 2009;83 (6): 333-39
3. Siqueira M A, de Souza Silva, Garcia de Paula e Silva F W, Díaz-Serrano K V, Campos de Freitas A, Mussolino de Queiroz A. *Spec Care Dentist.* 2008;28(3):92-5.
4. Fitzpatrick J E, Aeling JL. *Dermatology Secrets*, Philadelphia, Hanley & Belfusinc, Mosby; 1996.
5. Trozak DJ, Tennenhouse DJ, Russell JJ. *Dermatology Skills for primary Care An Illustrated Guide*, Totowa, New Jersey, Humana Press; 2006
6. Christiano AM, Greenspan DS, et al. A missense mutation in type VII collagen in two affected siblings with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet.* 1993;4(1):62-6.
7. Baquero E, Herrera C, López JC, De Lucas R, Romero J, Serrano MC, Torrelo A. *Guía de Atención Clínica integral de la Epidermolisis Bullosa Hereditaria*. Edit. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones Madrid. 2008.
8. Yubero G, Ma. J. Krämer S, Gana G, Schwartz AR, Palisson E F. *Manual práctico: cuidados básicos en pacientes con epidermolisis bulosa*. Fundación Debra Chile. 2008
9. Ayman T, Yerebakan O, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. A 13-year-old girl with recessive dystrophic epidermolysis bullosa presenting with squamous cell carcinoma. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:436-8.
10. Miranda-Gomez A, Frias-Ancona G, Hierro-Orozco. S. Epidermolisis ampollosa, *Revista Mexicana de Pediatría.* 2003;70 (1): 32-6
11. Kle Hon,Pcl Choi A, Burd, Nm Luk. Epidermolysis Bullosa Dystrophica in a Chianese Neonate. *HK J Paediatr(new Series)* 2007;12:137-143.
12. Pfender GE, Lucky WA. *Dystrophic epidermolysis bullosa, developed at gene test*, University of Washington, Seattle, 2007.
13. Krämer S, Zillmann G, Muñoz A, San Pedro P. Análisis de las características bucodentarias de pacientes con diferentes subtipos de Epidermolisis Bulosa. Tesis de grado. Facultad de Odontología, Universidad de Chile 2006.
14. Schifter M,S-C Yeoh, et al, Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses, *Australian Dental Journal* 2010;55(1Suppl):23-38.
15. Kirkham J, Robinson C. The chemical composition of tooth enamel in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Significance with respect to dental caries. *Am. J. Pathol.* 2009;174: 91-100
16. Liversidge HM, Kosmidou A, M.Hèctor, P. Roberts GJ. Epidermolysis bullosa and dental developmental age, *International Journal of Peadiatric Dentistry* 2005;15:335-341.
17. Wright JT, Fine J-D., Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysisbullosa. *PediatrDent.* 1994; 16 (6):427-432.
18. Al-Jobeir Asma. Hereditary epidermolysis bullosa; Report of two cases. *Saudi Dental Journal.* 2006;18 (3):155-161
19. Pacheco W, Marques de SousaA R. Orthodontic treatment of patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case report. *Spec Care Dent.* 2008;28(4):136-9.
20. Louloudiadis AK, Louloudiadis KA, Case report: Dystrophic epidermolysis Bullosa: dental management and oral health promotion. *Eur Arch Paediat Dentistry.* 2009;10(1)42-5.