Épidermolyse bulleuse – aperçu et réseau suisse

Agnes Schwieger-Briel[1], Carolina Gouveia[2], Rosaria De Lorenzo[2], Anna-Barbara Schlüer[1,4], Martin Theiler[1,5], Peter Itin[3], Martin Theiler[1,5], Lisa Weibel[1,5]

Traduction : Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

L'épidermolyse bulleuse héréditaire (EB) décrit un groupe de maladies qui se caractérisent par une fragilité pathologique de la peau et des muqueuses, avec formation de bulles et d'érosions. Il s'agit de maladies rares qui présentent, selon le sous-groupe, non seulement des lésions cutanées mais différentes complications secondaires potentiellement mortelles. Cet article propose d'une part un aperçu des différents sous-types et de leurs caractéristiques cliniques, d'autre part une description des démarches diagnostiques et thérapeutiques.

L'EB est une maladie génétique rare. On la rencontre partout au monde, la répartition est égale entre les deux sexes. L'incidence globale pour toutes les formes est estimée, selon la Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA) et différentes recherches épidémiologiques, à 1:50000 naissances1). Le réseau EB allemand suppose une incidence de 1:39000 naissances. Le nombre de patients concernés en Suisse se situe entre 110 et 130.

Alors que les premiers cas d'EB avec la fragilité typique ont été décrits déjà au 19ème siècle, ces dernières 30 années on a exploré aussi les causes génétiques. On connaît actuellement plus de 1000 mutations dans 20 gènes différents qui occasionnent une fragilité de la peau[2),3)]. Ces gènes codent essentiellement des protéines structurelles dans l'épiderme ou la zone de jonction dermo-épimermique, responsables, au travers des hémi-desmosomes, desmosomes et du cytosquelette, de la cohésion entre les kératinocytes et de la stabilité entre épiderme et derme. Les différences entre les gènes et les protéines concernés, et l'existence de mutations plus ou moins sévères expliquent l'éventail clinique très large de l'EB. Ainsi il y a des formes avec une peau fragilisée dès la naissance, une implication des phanères et des complications secondaires très marquées, ou d'autres avec une peau relativement stable et la formation de bulles seulement suite à une sollicitation mécanique.

Abréviations

EBS	Épidermolyse bulleuse simple
EBJ	Épidermolyse bulleuse jonctionnelle
EBD	Épidermolyse bulleuse dystrophique
EBDD	Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante
EBDR	Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive
MIF	Microscopie à immunofluorescence

Classification des EB

Pendant les dernières décennies un nombre croissant de variantes ultra-structurelles entre les différentes formes d'EB a été découvert, et les moyens modernes de la génétique humaine ont permis de distinguer davantage de sous-types. La classification internationale de consensus la plus récente date de 2014[4)]. Depuis ont été détectés, grâce aux technologies de séquençage à haut débit modernes comme le séquençage d'exome, de nouveaux gènes et pathomécanismes responsables surtout de sous-types rares d'EB.

Formes principales et sous-types d'EB

Selon le niveau morphologique où se forment les bulles, on distingue 4 types d'EB:

1) EB simple (EBS), supra-basale et basale
2) EB jonctionnelle (EBJ)
3) EB dystrophique (EBD)
4) Syndrome de Kindler

Le plan de clivage des couches principales se trouve pour l'EBS à l'intérieur de l'épiderme, pour l'EBJ le long de la membrane basale et pour l'EBD sous la membrane basale *(fig. 1)*. Le syndrome de Kindler se caractérise par une modification structurelle de la jonction dermo-épidermique, les bulles peuvent se former à tous les 3 niveaux. Chaque forme principale connaît plusieurs sous-types qui se distinguent par leurs caractéristiques génétiques, biologiques et cliniques. Vu le large spectre de sous-types, le diagnostic correct est primordial pour pouvoir informer les fa-

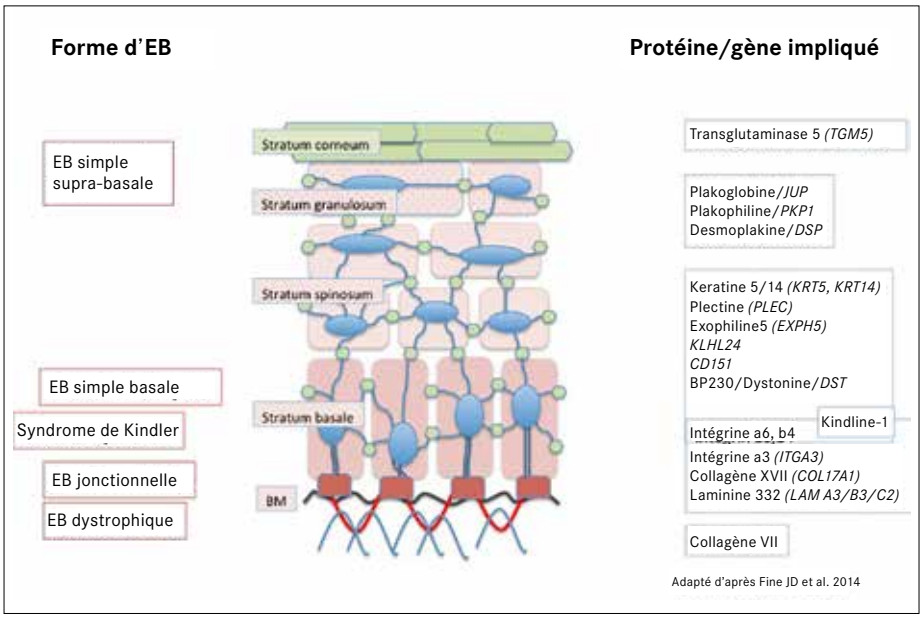


Figure 1: Les différentes formes d'EB et les protéines/gènes concernés.

[1]Universitäts-Kinderspital Zürich, Abteilung Pädiatrische Dermatologie; [2]Inselspital Bern, Abteilung für Dermatologie; [3]Universitätsspital Basel, Abteilung für Dermatologie; [4]Universitäts-Kinderspital, Pflegedienst; [5]Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik

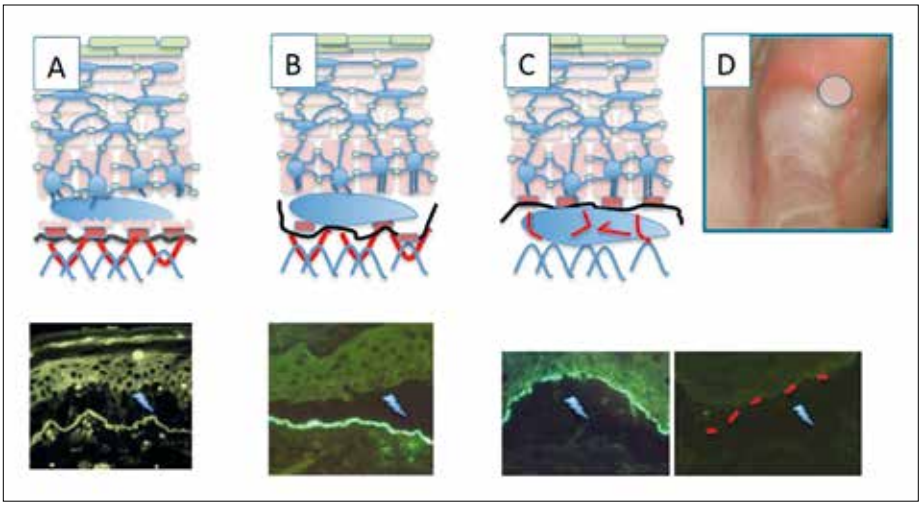


Figure 2 : Cartographie par immunofluorescence. A: EBS; B: EBJ; C: EBD avec/sans signal résiduel MIF; D: lieu de prélèvement de la biopsie cutanée.

milles concernées sur le pronostic et les moyens thérapeutiques. On devrait autant que possible aussi rechercher la cause génétique précise de la maladie par analyse mutationnelle, afin de pouvoir donner aux familles des conseils génétiques et effecteur éventuellement un diagnostic prénatal.

Diagnostic de l'EB

Le tableau clinique du nouveau-né ou du nourrisson ne permet pas un diagnostic sûr, les plaies fraîches et l'aplasie cutanée souvent présentes à la naissance se ressemblant trop. Ce n'est qu'après quelques mois voire années, lorsqu'on peut apprécier l'état général, le type de cicatrisation, l'implication des ongles et cheveux et les symptômes secondaires, que la clinique se précise.

Cartographie antigénique par immunofluorescence

La classification par microscopie à immunofluorescence (MIF) est le gold-standard du diagnostic d'EB. On compare des coupes cryoconservées d'une biopsie cutanée, colorées avec des anticorps spécifiques contre les différentes protéines structurelles de la zone jonctionnelle dermo-épidermique *(fig. 2)*, avec de la peau saine[5]. Cet examen permet plusieurs constats. D'une part il définit la position de la bulle par rapport aux différents marqueurs, ce qui permet des conclusions sur la forme d'EB ou les gènes possiblement responsables. D'autre part l'intensité du marqueur coloré comparé à un contrôle permet une première évaluation du sous-type. Une coloration moins intense indique une présence réduite de la protéine comme on peut l'observer dans les formes modérées d'EB. L'absence complète de la protéine d'ancrage indique un sous-type d'EB sévère (p.ex. EB jonctionnelle généralisée sévère ou EB dystrophique, *fig. 2*).

Las marqueurs des formes dominantes ont souvent une coloration discrète même si leur fonction est limitée. On ne peut apprécier que le plan de clivage de la bulle. En absence de bulle dans l'échantillon examiné, ces formes ne se laissent pas distinguer d'un contrôle sain.

La microscopie électronique, autrefois fréquemment pratiquée, est devenue en grande partie inutile et n'est utilisée pratiquement que dans le cadre de projets de recherche.

Démarches diagnostiques

Lorsqu'on suspecte une EB, le diagnostic devrait se faire rapidement. À l'aide d'un trépan on prélève une biopsie au bord d'une bulle fraîche (<24 heures) *(fig. 2)*. Le dôme de la bulle devrait rester intact[6]. Si aucune bulle fraîche n'est visible, on peut frotter prudemment une petite surface de la peau avec un gant ou le haut d'un stylo avant de prélever la biopsie.

Les échantillons peuvent être envoyés (dans un milieu de culture ou une solution physiologique stérile) en Suisse à Lausanne (Laboratoire de biologie cutanée, Service de Dermatologie, Lausanne), ou alors au laboratoire du Centre EB Fribourg-en-Brisgau qui offre un service de qualité et rapide (www.netzwerk-eb.de).

Différents laboratoires suisses (e.a. de génétique humaine Bâle, Berne, Zurich) effectuent les analyses mutationnelles, la prise en charge des coûts doit néanmoins être sollicitée. Jusqu'à l'obtention des résultats, on prendra des mesures strictes pour prévenir toute nouvelle bulle notamment chez le nouveau-né. Pour toute question sur la prise en charge de ces enfants on peut s'adresser au centre-EB Berne ou Zurich *(cf. contacts ci-dessous)*.

Épidermolyse bulleuse simple (EBS)

L'EBS est la forme d'EB la plus fréquente et se caractérise par la plus grande hétérogénéité respectivement le plus grand nombre de gènes et sous-types *(fig. 1)*. On distingue en première ligne l'EBS basale et supra-basale, selon que le plan de clivage se trouve dans les

Consultation EB Bâle Hôpital universitaire Bâle Dermatologie	Centre EB Berne Hôpital de l'Ile, Dermatologie	Consultation EB pour enfants Zurich (EB-KIZ) / Clinique pédiatrique universitaire Zurich
Prof. P. Itin (Directeur médical)	**Dr. med. C. Gouveia** (Directrice médicale) carolina.gouveia@insel.ch	**Dr. med. A. Schwieger** (Directrice médicale) agnes.schwieger@kispi.uzh.ch
	R. De Lorenzo (Spécialiste en soins de plaies SAfW) rosaria.delorenzo@insel.ch	**Dr. A.-B. Schlüer** (Advanced practice nursing APN) barbara.schlueer@kispi.uzh.ch
Tel: 061 265 40 80 Cabinet médical: 061 261 26 33	Tel: 031 632 43 59 ebinsel@insel.ch	Tel: 044 266 82 81 sekretariatdermatologie@kispi.uzh.ch

kératinocytes basaux ou dans les couches superficielles de l'épiderme voire directement sous la couche cornée. On différencie par ailleurs entre formes localisées et généralisées et formes avec des signes cliniques particuliers.

MIF et génétique de l'EBS

On connaît actuellement 10 différents gènes responsables d'une EBS[2),3)]. Environ 75% des familles ont des mutations des gènes *KRT5* ou *KRT14* avec une hérédité autosomique dominante. Chez ces patients le signal des protéines structurelles à l'IF est normal, c'est donc le niveau du plan de clivage qui permet de poser le diagnostic. Sont pourtant connues aussi des formes autosomiques récessives (p.ex. par des mutations dans les gènes TGM5, *KRT14, JUP, PKP1, DSP, EXPH5, DC151, DST, KLHL24*) où le signal MIF peut être diminué ou absent.

Manifestations cutanées et extra-cutanées de l'EBS

Dans la plupart des cas l'EBS connaît un tableau clinique modéré et une espérance de vie normale[2),7)]. Les bulles sont parfois présentes à la naissance, plus souvent plus tard par sollicitation mécanique, p.ex. lorsque l'enfant se déplace à 4-pattes ou marche. L'atteinte buccale est rare. Les bulles guérissent sans laisser de cicatrice, toutefois de nombreux patients développent une hyperkératose (palmo-)plantaire réactive et dérangeante. De nombreux patients avec une *EBS basale localisée classique,* due à des mutations *KRT5/14*, développent en plus une hyperhydrose, ce qui favorise la formation de bulles en été.

Un sous-type bien connu et à l'évolution sévère est l'*EBS basale généralisée sévère*, appelé autrefois *Dowling-Meara*. Cette EBS, pour laquelle on a pu montrer des mutations *KRT5/14*, est potentiellement mortelle pour le nouveau-né; on constate initialement des érosions étendues, plus tard des bulles à l'aspect plutôt herpétiforme. L'évolution est favorable, la peau se stabilise, persistent outre une fragilité cutanée discrète une hyperkératose palmo-plantaire et une dystrophie unguéale.

Une variante d'EBS relativement bénigne est *Peeling skin syndrom acral (PSS acral)*, dû à des mutations autosomiques récessives du gène *TGM5*.

Ces dernières années ont été décrites plusieurs nouvelles formes extrêmement rares de l'EBS, dont l'évolution clinique est parfois dramatique et qui sont associées à une atteinte de divers organes comme les reins et le cœur ou à une dystrophie musculaire progressive[3)].

Épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ)

L'EBJ est le groupe le plus petit parmi les différentes formes d'EB. Le plan de clivage se trouve dans la zone jonctionnelle dermo-épidermique, dans la *lamina lucida* entre épiderme et *lamina densa*. L'EBJ est divisée en formes localisées et généralisées, puis en sous-types à l'évolution plus ou moins sévère ou avec des signes cliniques spécifiques. L'espérance de vie peut être fortement raccourcie ou normale.

MIF et génétique de l'EBJ

On connaît actuellement 8 gènes responsables d'une EBJ. Dans 80% des cas il s'agit de mutations autosomiques récessives sur un des trois gènes codant la laminine-332, protéine active dans les hémidesmosomes (*LAMA3, LAMS3* oder *LAMC2*). Dans les autres cas on trouve une mutation essentiellement sur *COL17A1* ou les intégrines *ITGA3, ITGA6, ITGB4*. Les autres formes sont extrêmement rares. Le signal MIF des protéines structurelles modifiées est réduit pour les formes modérées, fortement réduit voire absent pour les formes sévères.

Manifestations cutanées et extra-cutanées de l'EBJ

Les formes modérées et sévères de l'EBJ généralisée avec une mutation de la laminine présentent de petites bulles d'étendue variable, souvent avec implication buccale et parfois une aplasia cutis à la naissance. Les bulles guérissent dans un premier temps sans cicatrices, mais avec les années la peau devient franchement atrophique. Outre la fragilité cutanée se développent une dystrophie voire perte de ongles et parfois des sténoses des voies urinaires. Les voies respiratoires peuvent également être atteintes *(fig. 4)*.

EBJ, formes généralisées et localisées

Les mutations moins conséquentes des gènes *LAMA3, LAMB2* et *LAMC2* présentent une évolution de sévérité variable et des décès pendant l'enfance ou l'adolescence n'ont été que rarement rapportés.

L'atteinte des EBJ par mutations de *COL17A1* est en général modérée; frappante est une alopécie marquée, présente en plus des altérations des dents et des ongles. Des complications extra-cutanées sont possibles, sans entraîner une réduction sensible de l'espérance de vie.

Dans le groupe des mutations de l'intégrine sont décrites plusieurs associations, p.ex. une atrésie du pylore ou des sténoses urologiques; sont connues également des issues



Figure 3: Présentation clinique de différentes formes d'EBS. A: PSS acral; B: EBS sévère généralisée; C: EBS KLHL24, aplasia cutis; hyperkératose palmo-plantaire; D: EBS, bulles modérées; EBS, bulle fraiche.

mortelles pendant la période néonatale ou l'enfance.

EBJ sévère généralisée

L'EBJ sévère généralisée (anciennement EBJ Herlitz) revêt d'une importance particulière, puisqu'il faut s'attendre à un décès dans les premiers 6-24 mois[8]. Sont caractéristiques des bulles péri-unguéales apparaissant très tôt, ainsi que des bulles aux fesses et aux coudes *(fig. 4)*. Se développent ensuite des érosions péribuccales avec du tissu de granulation exubérant qui affecte le visage et la trachée, occasionnant un enrouement et jusqu'à une détresse respiratoire. Après quelques mois la prise pondérale stagne, en général autour des 6 kg, et se manifeste une anémie marquée. La plupart des enfants décèdent sans qu'on puisse préciser la cause du décès, en premier lieu semblent jouer un rôle le retard staturo-pondéral, des facteurs inflammatoires, l'anémie et des infections, parfois aussi l'obstruction des voies respiratoires. À ce jour aucun traitement des complications citées n'a réussi à influencer l'évolution naturelle de la maladie.

L'atteinte cutanée n'étant que relativement modérée à la naissance, le diagnostic fatal n'est pas toujours facile à transmettre. Un diagnostic rapide (MIF, analyse mutationnelle) est de la plus grande importance. On devrait par ailleurs proposer rapidement l'accompagnement par une équipe en soins palliatifs ou un accompagnement psychologique.

Épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD)

L'EBD est la deuxième la plus fréquente parmi les différentes formes d'EB et représente le plus grand nombre de patients dans la pratique quotidienne. Le plan de clivage de l'EBD est sous-épidermique, directement sous la zone jonctionnelle dermo-épidermique, dans la partie supérieure du derme papillaire. On différencie d'après le mode de transmission une EBD *dominante* (EBDD) et une EBD *récessive* (EBDR), ensuite d'après l'évolution et des signes cliniques spécifiques, 14 différents sous-types *localisés* ou *généralisés*[4].

MIF et génétique de l'EBD

La cause d'une EBD est toujours à chercher dans une mutation sur le gène *COL7A1* qui code un composant important des fibrilles d'ancrage, le collagène VII.

Bien que les formes à hérédité récessive puissent avoir une évolution très bénigne, la plupart des patients évolue de manière plus sévère que les formes à l'hérédité autosomique dominante. Le signal MIF cutané du collagène VII est généralement normal pour l'EBD, pour le diagnostic il faut donc une bulle. Dans les formes modérées d'EDBR le signal est discrètement à clairement réduit, dans les formes sévères d'EBDR fortement réduit à absent.

Manifestations cutanées et extra-cutanées de l'EBD

L'extension des manifestations cutanées et extra-cutanées varie fortement entre les différents sous-types d'EBD[9]. En raison d'un plan de clivage plus profond et d'un état inflammatoire altéré surtout pour l'EBDR, les bulles guérissent en laissant des cicatrices atrophiques. Sont fréquemment observées aussi des bulles remplies de sang et des miliums.

L'EBD dominante (EBDD) peut être localisée ou généralisée. Cette forme a en général un bon pronostic et une espérance de vie normale. La formation de bulles se limite la plupart des fois aux parties du corps exposées à des traumatismes, comme les coudes, les genoux, les tibias, les mains et les pieds. Après des traumatismes répétés se forment des cicatrices, des miliums et des dystrophies voire perte des ongles *(fig. 5)*. L'implication buccale est rare, dents et cheveux sont normaux. Les manifestations peuvent être discrètes au point de ne réaliser la propre maladie qu'à la suite d'une atteinte plus sévère de l'enfant.

L'EBD récessive (EBDR) est la plupart des fois généralisée, sous forme légère ou modérée lorsque la fonction résiduelle du collagène VII est bonne, ou sous forme sévère **(EBDR sévère généralisée)** lorsque un collagène VII fonctionnel manque en grande partie. Pour cette dernière notamment il faut compter, en raison la gravité de l'atteinte cutanée et de multiples complications secondaires, avec une espérance de vie raccourcie.

EBDR sévère généralisée

L' EBDR sévère généralisée se manifeste dès la naissance par une formation conséquente de bulles et une aplasie cutanée aux extrémités. Par la suite apparaissent des lésions cutanées suite à un traumatisme mais aussi spontanées, guérissant initialement bien, avec l'âge plus lentement ou plus du tout.

Les soins et les pansements de la peau sont douloureux et demandent souvent beaucoup de temps, il est donc important de prendre contact précocement avec des services de soins à domicile (pédiatriques) pour soutenir la famille.

Les **mains** sont fortement atteintes surtout pendant la petite enfance. Suite à la cicatrisation et aux inflammations, outre les lésions et la perte précoce des ongles, se forment aux doigts progressivement des pseudosyndactilies et des contractures articulaires, qui ne dérangent d'abord pas sensiblement pas la



Figure 4 : Présentation clinique de l'EBJ. A-D: EBJ sévère généralisée avec érosions et tissu de granulation péribuccaux typiques, bulles sur les fesses et périunguéales; E,F: EBJ, mutation du collagène XVII: bulles aux mains, dystrophie et perte d'ongles, alopécie.

préhension. À long terme les cicatrices mènent à une fusion des doigts jusqu'à la mutilation, en forme de poing, limitant fortement l'indépendance de la personne *(fig. 5)*. La séparation chirurgicale des doigts est complexe et les récidives sont fréquentes. Suite à la mobilité réduite se forment des contractures articulaires notamment aux genoux, coudes et hanches, qui mènent à une confinement au fauteuil roulant et qui nécessitent une prévention précoce par de la physiothérapie.

La guérison des lésions cutanées provoque en général un prurit intense qui ne se laisse que très peu contrôler même par des moyens thérapeutiques modernes; le grattage mène à son tour à des traumatismes et des lésions.

Les patients ont tendance à développer des carcinomes épidermoïdes qui font très tôt des métastases malgré une bonne différentiation histologique et sont une cause fréquente de décès[10),11)]. Des carcinomes épidermoïdes ont été constatés chez des enfants de moins de 10 ans, mais n'apparaissent en général qu'après la puberté. Ils se manifestent sous forme de blessures chroniques ou de plaques hyperkératosiques. Lorsque le diagnostic et l'excision sont faits très précocement, le pronostic est favorable, lors d'un stade avancé le traitement est par contre difficile[12)].

Les **yeux** aussi peuvent être atteints. Des lésions répétées de la cornée et des adhérences des paupières avec ectropion et symblépharon peuvent entraîner une perte de la vision. Un contact avec un ophtalmologue devrait être pris précocement. Lors d'une atteinte oculaire importante on peut proposer des lentilles de contact spécialement adaptées.

EBDR, bouche et tube digestif

Déjà les nouveau-nés présentent en général des lésions buccales, avec formation de bulles sur les lèvres et la langue qui rendent difficile voire impossible la succion et donc l'allaitement. Au courant des premières années de vie se développe une microstomie cicatricielle avec une restriction progressive de l'ouverture orale; les dents sont trop serrées et l'hygiène dentaire difficile[13)]. La cicatrisation des conduits salivaires réduit la production de salive ce qui entraîne, avec la consommation d'aliments très caloriques et sucrés, à une formation nettement accrue de caries et à la perte précoce de dents.

L'implication du **tube digestif** entraîne une constipation sévère nécessitant l'utilisation de laxatifs déjà pendant la petite enfance. La sténose œsophagienne est fréquente et résulte en une dysphagie jusqu'à l'impossibilité de s'alimenter par voie orale *(fig. 5)*.

La plupart des enfants présente tôt un retard de croissance menant par la suite à une puberté retardée et une petite taille, résultat de la combinaison d'une consommation accrue d'énergie par la formation de lésions et de bulles, de l'implication gastrointestinale et des difficultés d'alimentation. Une collaboration étroite avec des nutritionnistes et gastroentérologues est nécessaire pour optimiser l'apport alimentaire, souvent à l'aide d'une gastrostomie.

Autres organes impliqués

Dans le cadre de l'inflammation chronique de l'EBDR sévère généralisée apparaît une anémie qui ne réagit qu'insuffisamment à la prise orale de fer. A plus long terme l'inflammation engendre une néphropathie à IgA et, par la formation d'amyloïde, une amyloïdose rénale pouvant s'aggraver jusqu'à nécessiter une dialyse. L'anémie et le déficit en oligoéléments sont considérés responsables du développement d'une cardiomyopathie dilatative. La plupart des patients développent une ostéopénie et ostéoporose, avec des douleurs osseuses et une tendance aux fractures. La cause n'est pas claire, mais on évoque un déficit en vitamine D, le trouble de croissance staturo-pondéral, l'inflammation et la mobilité réduite.

La sévérité et la complexité de la maladie, les lésions chroniques, les douleurs et le prurit parfois prononcés, rendent la vie sociale et le parcours scolaire et professionnel très difficile. Ces aspects doivent aussi être pris en considération, avec la collaboration de psychologues, spécialistes en médecine palliative et assistants sociaux[14)].



Figure 5 : Présentation clinique de l'EBD. A,B: formation de bulles et dystrophie/perte d'ongles; C: bulles, croûtes, milium; D,E: pseudosyndactilies débutantes et contractures articulaires des doigts jusqu'à la mutilation quasi complète; F: bulles de l'œsophage et sténose visible au TOGD.

Traitement de l'épidermolyse bulleuse

Le traitement de l'EB reste symptomatique. Malgré des recherches intenses pour développer une thérapie cellulaire ou protéique, aucun traitement ne s'est jusqu'ici avéré utilisable au quotidien et financièrement abordable pour un système de santé publique. De gros espoirs reposent actuellement sur les nouvelles méthodes de correction génétique et des traitements visant à contrôler l'inflammation et la fibrose, ce qui permettrait de soulager de nombreuses complications[15)].

En tant que maladie rare, complexe et coûteuse, l'EB nécessite une prise en charge par des centres spécialisés où collaborent les différentes disciplines médicales, de soins, chirurgicales, de physio- et ergothérapie et psychosociales, qui peuvent transmettre les informations sur les nouveaux traitements et qui ont accès aux études cliniques.

En Suisse de tels centres se sont développés à Bâle, Berne et Zurich. Alors qu'à Zurich l'accent est mis sur le traitement de nourrissons et petits enfants et sur les soins palliatifs pendant l'enfance, Berne se concentre sur la prise en charge d'enfants plus âgées, d'adolescents et jeunes adultes. À Bâle sont suivis surtout des adultes.

Conclusion

L'épidermolyse bulleuse représente un groupe de maladies caractérisées par une fragilité cutanée. Par la découverte de plusieurs nouvelles formes, la différenciation des différentes formes et sous-types est devenue de plus en plus complexe. Malgré les recherches intenses dans ce domaine, le traitement est encore et toujours largement symptomatique. Les conseils, le suivi et le traitement nécessitent des centres spécialisés.

Références

1) Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 2016;152(11):1231-8.
2) Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. Matrix Biol. 2017 Jan;57-58:76-85.
3) Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes (Review). Experimental Dermatology. Epub: 20 April 2018 https://doi.org/10.1111/exd.13668
4) Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014;70:1103-26.
5) Rao R, Mellerio J, Bhogal BS, Groves R. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012 Nov-Dec;78(6):692-7.
6) Intong LR, Murrell DF. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010 Apr;28(2):197-200.
7) Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):23-32. doi: 10.1016/j.det.2009.10.003. Review.
8) Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2012 Aug;167(2):374-82.
9) Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. Dermatol Clin. 2010;28(1):107–114.)
10) Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):203-11.
11) Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DF. Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand. Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):70-76.
12) Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, Goldberg D, Halmos GB, Harries M, Jonkman MF, Lucky A, Martinez AE, Maubec E, Morris S, Murrell DF, Palisson F, Pillay EI, Robson A, Salas-Alanis JC, McGrath JA. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):56-67
13) Wright. Oral manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. Dermatol Clin. 2010;28(1): 159-64.
14) Ott H, Eich C, Schriek K, Ludwikowski B. Epidermolysis bullosa hereditaria bei Schulkindern und Adoleszenten. Hautarzt 2016 · 67:279–86
15) Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. J Invest Dermatol. 2018 May;138(5):1010-16.

Correspondance

agnes.schwieger@kispi.uzh.ch