

Les épidermolyses bulleuses héréditaires à Dakar : Etude transversale descriptive de 36 cas

Inherited epidermolysis bullosa in Dakar : Descriptive cross-sectional study of 36 cases

MT Ndiaye Diop^{1, 2}, K Diop¹, B Seck³, Khadija Ba¹, F Diassé Fall¹, B Niang², M Diallo⁴, O Ndiaye², M Ndiaye¹, F Ly¹, SO Niang¹

1. Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, Service de dermatologie, Centre Hospitalier National, d'Enfant Albert Royer, Service de dermatologie, BP 25755 Dakar, Fann, Sénégal
2. Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier National, d'Enfant Albert Royer, BP 25755 Dakar, Fann, Sénégal
3. Université Gaston Berger de Saint Louis, Service de dermatologie, Saint-Louis, Sénégal
4. Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Service de dermatopathologie, BP 25755 Dakar, Fann, Sénégal

RÉSUMÉ

Introduction : l'objectif de ce travail était de déterminer la fréquence, les formes cliniques et les complications des épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) à Dakar.

Méthodologie : nous avons mené une étude transversale descriptive avec un recueil des données à partir des dossiers médicaux de patients suivis pour EBH au service de dermatologie de l'hôpital d'Enfants Albert Royer sur une période de 11 ans.

Résultats : 36 patients ont été enregistrés soit une fréquence hospitalière de 0,16% et un sex ratio de 0,6. Les formes cliniques étaient : dystrophique dans 44%, simple dans 33%, jonctionnelle dans 17%, associé à une aplasie cutanée congénitale dans 6% (syndrome de Bart), de type syndrome de Kindler dans 6%. Les complications étaient retrouvées dans 39% dont des infections dans 28%, des troubles hémodynamiques dans 17% et des complications digestives dans 11%. Un décès était enregistré dans 11% suite aux infections et à l'anémie.

Conclusion : Nous avons rapporté une série de 36 cas d'épidermolyse bulleuse héréditaire représentant une fréquence hospitalière de 0,16%. La forme clinique la plus fréquente est la forme dystrophique. Les complications sont surtout infectieuses et hémodynamiques. Soulignons l'importance du suivi de ces malades à cause du risque de cancer cutané associé au pronostic à long terme des cicatrices dans les formes dystrophiques.

Mots clés : épidermolyse bulleuse héréditaire, épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique, infection, cancer, Dakar

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine the frequency, clinical forms and complications of Inherited epidermolysis bullosa in Dakar.

Methodology: we conducted a descriptive cross-sectional study with data collection from medical records of patients followed up for Inherited epidermolysis bullosa in the dermatology department of the Albert Royer Children's Hospital over an 11-year period.

Results: 36 patients were registered, representing a hospital frequency of 0.16% and a sex ratio of 0.6. Clinical forms were: dystrophic in 44%, simple in 33%, junctional in 17%, associated with congenital cutaneous aplasia in 6% (Bart's syndrome), Kindler's syndrome in 6%. Complications occurred in 39% of cases, including infections in 28%, hemodynamic disorders in 17% and digestive complications in 11%. Death was recorded in 11% as a result of infectious and anemia.

Conclusion: We report a series of 36 cases of inherited epidermolysis bullosa, representing a hospital frequency of 0.16%. The most frequent clinical form is dystrophic. Complications are mainly infectious and hemodynamic. We emphasize the importance of follow-up in these patients, given the risk of skin cancer associated with the long-term prognosis of scars in dystrophic forms.

Key words: Inherited epidermolysis bullosa, dystrophic inherited epidermolysis bullosa, infection, cancer, Dakar

Correspondance

Mame Téné Ndiaye Diop

Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, Service de dermatologie, Centre Hospitalier National, d'Enfant Albert Royer, Service de dermatologie, BP 25755 Dakar, Fann, Sénégal

Email: mametene@gmail.com

Ce que l'on sait :

→ La forme simple est la plus fréquente décrite dans la littérature mondiale

Ce que cet article ajoute :

→ Une description des formes cliniques rencontrées dans un pays d'Afrique subsaharienne avec une richesse en iconographie sur peau foncée. La description de formes particulières telle que le syndrome de KINDLER ;

→ Les formes dystrophiques particulièrement fréquente dans notre cohorte qui nécessite un suivi des malades pour le dépistage des cancers cutanées ;

→ Enrichir les données de la littérature sur les épidermolyses bulleuses héréditaires en Afrique subsaharienne.

INTRODUCTION

Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des génodermatoses dues à des mutations génétiques prédisposant à la formation de bulle par anomalie des protéines d'ancrage ou de cohésion des cellules épidermiques (kératine 5, 14, plectine, intégrine, laminine 5-332, collagène XVII, collagène VII, KIND1...). Elles sont caractérisées cliniquement par une fragilité cutanée et/ou muqueuses avec la formation spontanée ou suite à un traumatisme minime de bulles, d'érosions et de cicatrices parfois atrophiques ou synéchiants en fonction de l'anomalie génétique et de la protéine concernée. Elles sont classées en quatre principaux types en fonction du niveau de formation de la bulle qui sont : les formes simples avec un niveau de clivage intra épidermique ; les formes jonctionnelles avec clivage dans la lamina lucida ; les formes dystrophiques avec clivage sous la lamina densa ; le syndrome de Kindler, forme mixte avec différents niveaux de clivage par anomalie du cytosquelette d'actine (1,2). Plusieurs sous-types cliniques ont été décrites (3) avec le développement des techniques de séquençage génétique (4, 5). Toutefois, dans notre contexte en Afrique subsaharienne où ces explorations sont inaccessibles, le diagnostic est le plus souvent clinique.

Ce sont des maladies qui peuvent engager le pronostic vital par les infections, la dénutrition, les néoplasies. Le pronostic fonctionnel est également engagé par les synéchies et la survenue des bulles au niveau des muqueuses responsable de difficulté d'alimentation, de constipation, de fissures anales... Ce sont des maladies qui peuvent considérablement altérer la qualité de vie (6).

Il s'agit de maladies rares et orpheline car aucun traitement curatif n'est disponible. La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire, pour améliorer la qualité de vie et la survie des patients. C'est pour cela qu'il est nécessaire de rapporter le maximum de cohorte dans le monde afin de les regrouper pour développer des perspectives thérapeutiques. La prévalence des EBH dans le monde était estimée, entre 5 et 20 cas par million d'habitants en 2016, mais ces chiffres varient selon les

zones géographiques (4). Cependant les données relatives à cette pathologie sont rares en Afrique subsaharienne notamment au Sénégal où nous n'avons trouvé aucune publication rapportant une série de patient suivi pour épidermolyses bulleuses héréditaires selon nos recherches. C'est dans ce contexte que ce travail a été réalisé avec comme objectif de déterminer : la fréquence, les formes cliniques et les complications des EBH à Dakar.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude transversale descriptive sur une période de 11 ans allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2023. Nous avons colligé tous les dossiers de malade suivi pour EBH et dont le diagnostic a été fait par un dermatologue assermenté. L'étude s'est réalisée dans le service de dermatologie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR). Ce service constitue une référence dans la prise en charge des pathologies en dermatologie pédiatrique au Sénégal. La population d'étude était constituée de tous les patients ayant consulté au service de dermatologie du CHNEAR durant la période d'étude. La saisie et l'analyse des données était fait avec le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics version 25. Concernant les aspects éthiques et déontologiques, l'autorisation du Chef de service et de la direction de l'hôpital a été obtenu pour réaliser l'étude. L'autorisation des parents était prise pour l'utilisation des données personnelles et des iconographies à des buts scientifiques. Un anonymat a été utilisé lors du recueil des données. Le respect de la confidentialité des informations recueillies était garanti. L'étude n'a bénéficié d'aucun financement.

RÉSULTATS

Fréquence

Nous avons recensé 36 dossiers de patients, sur une période de 11 ans, allant de 2012 à 2023 sur un nombre total de 29063 patients ayant consulté au service de dermatologie du CHNEAR. Ceci représente une fréquence hospitalière de 0,16%. L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic était de 4,5 ans avec des extrêmes de 0 jour et 48 ans et une médiane de 0,8. Les tranches d'âge était réparties comme suit : [1mois-2 ans] dans 42% (n=15), [0-28 jours] dans 28% (n=10), [2-10 ans] dans 22% (n=8) ; > 10 ans dans 8% (n=3). Le sex ratio était de 0,56 avec 64% (n=23) de sexe féminin. Les ethnies retrouvées étaient : Aloupoular dans 44, 4% (n=16), Wolof dans 25% (n=9) ; Sérère dans 19,5% (n=7), Bambara dans 5% (n=2), Diola et Iébo dans 1 cas chacun. L'âge moyen des pères et des mères était respectivement de 45,5 ans et 32,2 ans. Le niveau socio-économique des patients était bas dans 58% (n=21), moyen dans 39% des cas et élevé dans 3% des cas.

Aspects cliniques

L'âge moyen d'apparition de la maladie était de 0,9 ans. Chez 75% (n=27) des cas, la maladie apparaissait dès la naissance. Tous les patients étaient issus d'une grossesse arrivée à terme entre 37 et 42 SA sauf 2. A la naissance, on notait une malformation de l'appareil locomoteur à type de flexion des 2 pouces dans 1 cas. Une consanguinité parentale était présente dans 64% (n=23). Il s'agissait d'une consanguinité chez les parents de 1er degré dans 50% (n=18), de 2ème degré dans 14% (n=5). Une EBH était notée chez les parents de premier degré dans 8% (n=3) et dans la fratrie dans 44% (n=16). Un décès dans la fratrie d'enfant atteint d'une l'EBH était notée dans 25% (n=9). La recherche de mutation génétique n'a été fait dans aucun cas car indisponible dans notre pays. Cependant, l'arbre généalogique nous a permis de classer 25% (n=9) des cas selon le mode de transmission. C'est ainsi que nous avons noté une mode de transmission autosomique récessif dans 19% (n=7) et une transmission autosomique dominante 5% (n=2).

Les formes cliniques étaient des :

Epidermolyses bulleuses dystrophiques dans 44% (figure 1)
Epidermolyses bulleuses simples dans 33% (figure 2)
Epidermolyses bulleuses jonctionnelles dans 17% (figure 3)
Epidermolyses bulleuses mixtes ou syndrome de KINDLER dans 6% (figure 4).



a: atrophie cutanée sur épidermolyse bulleuse dystrophique localisée pré-tibiale



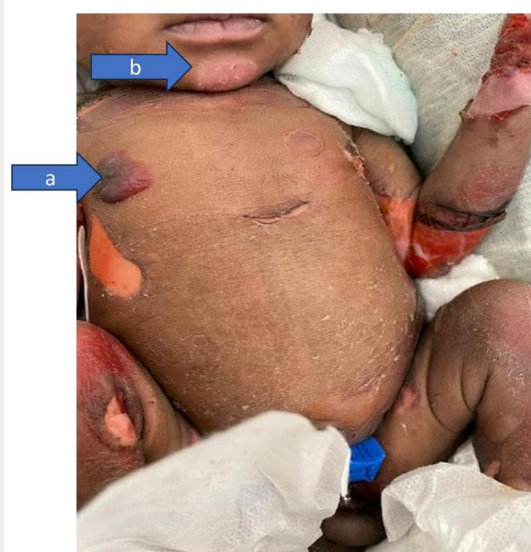
b: atrophie cutanée, **rétraction des membres dès la naissance
Au cours d'une épidermolyse bulleuse dystrophique récessive sévère (ex de type Hallopeau-Siemens)

Figure 1. Epidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique



*lésions bulleuses arciformes, éphémères, légèrement hémorragiques et une évolution vers des **cicatrices dyschromiques non atrophiques
au cours d'une épidermolyse bulleuse héréditaire simple sévère (ex de type Dowling-Meara)

Figure 2. Epidermolyse bulleuse héréditaire simple

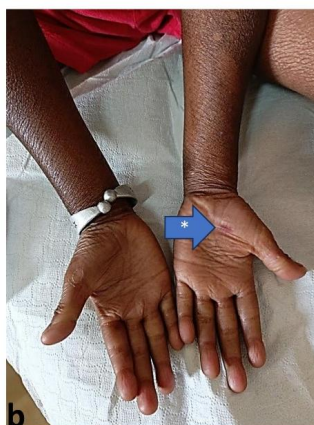


a: bulles franchement hémorragiques dès la naissance
b: cicatrice non atrophique

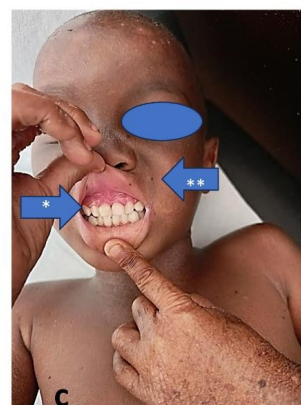
Figure 3. Epidermolyse bulleuse héréditaire jonctionnelle



a: poikylodermie photo-exposée



b: *bulle palmaire droite



c: *gingivite, **éphélides

Figure 4. Syndrome de KINDLER chez un enfant de 3 ans

On notait l'association d'une EBH jonctionnelle avec une aplasie cutanée congénitale des extrémités qui constitue le syndrome de Bart dans un cas. Le tableau 1 illustre cette répartition.

Tableau 1. Répartition des patients selon les types et sous-types d'EBH

Types d'EBH	Effectif	Pourcentage
EBS	12	33%
Localisé ex type Weber Cockayne	3	
Intermédiaire ex type Koebner	3	
Sévère herpétiforme ex type Dowling-Meara	6	
EBJ	6	17%
Intermédiaire ex type non Herliz	5	
Sévère ex type Herliz	1	
EBD	16	44%
Dominante intermédiaire	1	
Dominante localisée	5	
Récessive intermédiaire ex type non Hallopeau Siemens	8	
Récessive sévère ex type Hallopeau Siemens	2	
EBH mixte ou syndrome de KINDLER	2	6%
Total	36	100%

La topographie des lésions était variable, les jambes étaient touchées dans 44% des cas (n=16), les mains dans 42% (n=15). Les lésions étaient diffuses avec une surface corporelle atteinte > à 19% dans 19% des cas (n=7). On notait une atteinte muqueuse buccale et génitale dans 14% (n=5). Une atteinte unguéale était notée dans 42% (n=15) des cas. On notait une alopecie cicatricielle dans 11% (n=4). En dehors des bulles notées chez tous les patients, les signes dermatologiques étaient des lésions secondaires à type de cicatrices dystrophiques (atrophiques et/ou hypertrophiques) dans 15 cas et de grains de milium dans 2 cas d'EBH dystrophiques. Une poikilodermie était présente chez les 2 patients atteints de syndrome de KINDLER. On notait une kératodermie palmo-plantaire dans 11% (n=4).

Complications

Dans notre série, 39% (n=14) des patients présentaient des complications. Ces dernières étaient :

→ un sepsis avec des lésions cutanées de surinfection bactérienne à type de pustules et de croûtes mélicériques dans 10 cas (28%),

→ digestives dans 11% (n=4) à type d'odynophagie dans 11% (n=4),

→ musculo-squelettiques dans 8% (n=3) à type de flexions des doigts, oculaires dans 6% (n=2) à type de dystrophie cornéenne et d'opacité cornéenne bilatérale, respiratoire à type de dysphonie dans 6% (n=2) chez les patients avec une EBH dystrophique ;

→ une anémie dans 17% (n=6), surtout observée au cours des formes dystrophiques (n=4) avec une dénutrition sévère dans 6% (n=2),

Le traitement était symptomatique en fonction du cas et nous avons enregistré quatre décès par sepsis et anémie sévère.

Discussion

Cette étude transversale descriptive s'est basée sur les données de dossier des patients. La principale limite de cette étude est le fait que le diagnostic des EBH étaient principalement clinique. Toutefois, la consanguinité parentale, l'âge de début à la naissance, la présentation clinique, l'existence de cas familiaux et l'absence d'autres causes expliquant la dermatose bulleuse a permis de retenir le diagnostic d'EBH. Le diagnostic précoce est essentiel pour un suivi pluridisciplinaire adapté, même en l'absence de l'identification de la mutation génétique en cause.

Nous avons enregistré sur une période de 11 ans, 36 patients suivis pour EBH au service de dermatologie du CHNEAR. Ceci représente une fréquence hospitalière de 0,16% sur une population d'étude de 23063 patients. Les séries de cas publiés sur les EBH sont rares. Toutefois, des auteurs maliens, tunisiens, marocains et italiens ont rapportés un nombre de cas respectif de 16, 34, 40, et 160 sur des périodes variants entre 4 à 25 ans (7-10). Ces données de la littérature suggèrent que notre série constitue la plus grande série africaine après celle marocaine. Cette rareté est en accord avec nombreuses études dans le monde (11-15). La prédominance féminine que nous avons notée est similaire à de nombreux travaux (8-10). Cependant, le sex ratio est variable en fonction des études (12, 16-18). Ainsi, il n'y a pas de rapport établi entre l'EBH et le sexe. L'âge moyen des malades au moment du diagnostic était de 4,47 ans. Ceci est similaire aux résultats des études marocaines (9). Cependant, dans notre série, les premiers signes sont apparus dès la naissance dans 75% des cas montrant un retard diagnostique. Ce dernier, pourrait s'expliquer dans notre contexte socio culturel africain, par le recours à la phytothérapie et le bas niveau socio-socio-économique qui augmentent le délai de consultation. De même, le manque d'éducation thérapeutique et le déficit de structure spécialisé dans la prise en charge de ces pathologies rares dans nos régions pourrait favoriser une errance médicale des patients à la recherche d'un traitement miracle dans différentes structures.

Dans notre série, nous avons noté un fort taux de consanguinité parentale dans plus de la moitié des cas. Nos résultats sont similaires à ceux des études tunisienne (8), marocaine (9) et en Turquie (17). Ainsi, la consanguinité parentale peut expliquer une fréquence plus importante de cette génodermatose dans les formes récessives. C'est ainsi que nous avons noté dans cette étude une fréquence plus élevée des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives. De plus, dans nos régions, les mariages consanguins sont assez fréquents. En effet, au Sénégal dans la vallée du Fouta, région d'origine de l'ethnie Alpoular (ethnie la plus représentée dans notre cohorte), des auteurs ont rapporté un taux de 27,6% de mariages consanguins (19).

Formes cliniques

Les formes d'EBH les plus fréquentes étaient par ordre

de fréquence : les EBH dystrophiques ; les EBH simples ; les EBH jonctionnelles ; le syndrome de KINDLER. Cette dernière forme étant exceptionnelle avec moins de 50 cas décrits dans la littérature. La prédominance des EBH dystrophiques suivies des formes simples a également été rapporté par en Tunisie (8). Cependant plusieurs études dans le monde rapporte une prédominance des formes simples (9, 20, 21). Ce constat peut s'expliquer par un biais de sélection. En effet, le service de dermatologie du CHNEAR étant une référence dans la prise en charge des dermatoses de l'enfant, la plupart des cas reçus sont complexes et référés par les spécialistes de la région.

Complications

Les infections et l'anémie constituent les principales complications vitales notées dans notre étude. Ce résultat est similaire à ceux du Maroc et de l'Italie. Par contre, une fréquence plus élevée des infections étaient notée dans l'étude italienne allant jusqu'à 95 % de leur cohorte (9,10).

La dénutrition était notée dans 6% des cas alors qu'au Maroc les auteurs rapportaient un taux de 18%.

Une dystrophie cornéenne et une opacité cornéenne bilatérale étaient notées chez 2 patients avec une EBH dystrophique. Des auteurs italiens avaient également souligné que les atteintes oculaires en particulier cornéennes étaient plus rencontrées dans les formes dystrophiques. Ces atteintes pouvant évoluer vers la cécité, il est nécessaire de faire une surveillance ophtalmologique rigoureuse. (10)

Les décès étaient notés dans 11% des cas par sepsis et anémie sévère. De même, au Maroc les décès étaient liés aux infections et à la dénutrition. Ce constat mérite attention dans la prise en charge des épidermolyses bulleuses héréditaires dans nos structures hospitalières.

CONCLUSION

Nous avons colligé sur une période de 11 ans dans un service de référence des pathologies dermatologiques de l'enfant à Dakar, 36 cas d'EBH représentant une fréquence hospitalière de 0,16%. La forme clinique la plus fréquente était la forme dystrophique suivie de la forme simple. Les complications étaient surtout infectieuses et nutritionnelles à l'origine de 11% de décès dans notre cohorte. Des complications fonctionnelles sont également notées avec des atteintes digestives, musculo-squelettiques, oculaires... La prédominance des formes dystrophiques dans notre cohorte doit nous faire redoubler de vigilance dans la surveillance des carcinomes cutanées, constituant le risque principal à long terme par la dégénérescence des lésions atrophiques.

RÉFÉRENCES

1. Hernandez-Martín A, Aranegui B, Escámez MJ, de Lucas R, Vicente A, Rodríguez-Díaz E et coll. 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 Dermosifiliogr.* 2013 Dec;104(10):890-6
2. Kiritsi D, Nyström A. Recent advances in understanding and managing epidermolysis bullosa. *F1000 Res.* 2018 ; 17;7, doi: 10.12688/f1000research.14974.1.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et coll. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 ; 183(4):614-627
4. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Épidermolyses bulleuses héréditaires : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) *Ann Dermatol Venerol.* 2017;144(1):6-35
5. Intong LR, Murrell DF. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):197-200
6. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet Journal of rare diseases* 2010; 5: 12-17
7. Karabinta Y, Gassama M, Diakité B, Guindo B, Keita A, Thiam H, et al. Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profile of Genodermatoses in Mali. *J Dermatol Res Ther* 2020, 6:090
8. Korbi M, Aounallah A, Laroussi N, Belajouza C, Ghariani Fetoui N, Ghariani N, et al. Particularités épidémioclinique et génétique de l'épidermolyse bulleuse héréditaire : à propos d'une série de 34 cas au centre Tunisien. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2015 ;142(12, Supplement): S591.
9. Bennouna N, Elfetouaki F, Hali F, Chiheb S. Épidermolyse bulleuse héréditaire au Maroc. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC.* 2021;1(8, Supplement 1):A232-A233.
10. Marchili MR, Spina G, Roversi M, Mascolo C, Pentimalli E, Corbeddu M, et coll. Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):147.
11. Chaumon S, Bodemer C, Greco C. Comprendre la non-observance des prémédications antalgiques à base d'opioïdes lors des soins des enfants atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 2022;23(1):14-24.
12. Has C, Hess M, Anemüller W, Blume-Peytavi U, Emmert S, Fölster-Holst R, et coll. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2023;37(2):402-410.
13. Tadini G, Gualandri L, Colombi M. The italian registry of hereditary epidermolysis bullosa *GIORNALE ITALIANO DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA.* 2005 ; 140: 359-372
14. Gear R, Poke G, Neas K, Finnigan J, Cassidy S, Forsyth D, et coll. Epidemiological, clinical, pathological and genetic characteristics of epidermolysis bullosa in New Zealand. *Australas J Dermatol.* 2022 ; 63(1) : 62-67
15. Has C, Hess M, Anemüller W, Blume-Peytavi U, Emmert S, Fölster-Holst R, et coll. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2023;37(2):402-410
16. Martinez-Moreno A, Ocampo-Candiani J, Alba-Rojas E. Epidermolysis bullosa with congenital absence of skin: Review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(5):821-826.
17. Yavuz Y, An I, Yazmaci B, Akkus Z, Ortac H. Evaluation of Clinical and Oral Findings in Patients with Epidermolysis bullosa. *Medicina (Mex).* 2023;59(7):1185.
18. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):117
19. Cantrelle P. L'endogamie des populations du Fouta Sénégalais. *Population.* 1960;15(4):665-676
20. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020 ; 95(5):551-569.
21. Fine J-D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231-1238.