



Cute e rene: rischio ed entità dell'interessamento renale nelle malattie dermatologiche

Sara Grassi, Olga Ciocca, Valeria Brazzelli, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Cute e rene: rischio ed entità dell'interessamento renale nelle malattie dermatologiche

Un ampio ambito patologico lega la cute e il rene, e in esso si possono distinguere tre principali gruppi di patologie: 1) patologie primitivamente renali con secondario interessamento cutaneo; 2) le sindromi genetiche con manifestazioni sia cutanee che renali; 3) patologie sistemiche con estrinsecazione dermatologica e con possibile coinvolgimento renale. Nel corso di numerose patologie autoimmuni, metaboliche e infettive, infatti, alle manifestazioni cutanee si associa una compromissione della funzione renale che costituisce una non trascurabile causa di morbidità e mortalità. In una minoranza di casi, invece, l'interessamento cutaneo è secondario ad un processo patologico primitivamente a carico del rene, come ad esempio patologie dermatologiche (prurito uremico, *half-and-half nail*, malattia di Kyrle, fibrosi sistemica nefrogenica, calcifilassi) in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. La finalità del presente lavoro è quella di evidenziare la frequenza e l'entità del coinvolgimento renale nel corso di alcune delle principali patologie di interesse dermatologico attraverso una sistematizzazione dell'ampio ambito patologico che lega la pelle al rene.

Skin and kidney: entity and risk of renal involvement in dermatological diseases

A vast number of diseases may involve skin and kidney: these may be divided into three main groups: 1) primitive kidney disease with secondary skin involvement; 2) genetic syndromes with dermatological and renal manifestations; 3) systemic diseases with dermatological manifestation with constant renal involvement. In several autoimmune, metabolic and infectious diseases, in fact, skin manifestations are associated with an impairment of renal function which is a significant cause of morbidity and mortality, on the other hand skin involvement is also secondary to several renal diseases, including uremic pruritus, *half-and-half nail*, Kyrle disease, nephrogenic systemic fibrosis, calciphylaxis, specifically in patients with chronic renal failure. The aim of this paper is to define the frequency and the extent of renal involvement in cutaneous disease through a systematization of the wide pathological field that links skin and kidney.

Introduzione

La cute e il rene sono due organi che presentano spiccate differenze anatomiche, funzionali e di derivazione embriologica. L'epidermide è di derivazione ectodermica, in particolare origina dall'ectoderma secondario intorno alla terza settimana di vita intrauterina, mentre il derma deriva del mesoderma parassiale e intorno al terzo-quarto mese si differenzia dal tessuto sottocutaneo.

Il rene, al contrario, è di derivazione esclusivamente mesodermica e in particolare origina da quella parte del mesoderma intermedio da cui, intorno alla terza-quarta settimana di vita intrauterina, si forma la cresta urogenitale. Nonostante tale diversità, cute e rene propongono un coinvolgimento in un numero elevato di condizioni patologiche.

Scopo del lavoro

La finalità del presente lavoro è quella di evidenziare la frequenza e l'entità del coinvolgimento renale nel corso di patologie sistemiche con prevalente estrinsecazione dermatologica attraverso una sistematizzazione dell'ampio ambito patologico che lega la pelle al rene.

Discussione

Prendendo in considerazione l'ampissimo ambito patologiche che lega la pelle al rene è necessario fare una schematizzazione, distinguendo tre principali gruppi di malattie:

1. patologie renali con interessamento cutaneo secondario;
2. le sindromi genetiche con interessamento cutaneo e renale;
3. patologie sistemiche con costante estrinsecazione dermatologica e possibile coinvolgimento renale.

Il primo gruppo di patologie comprende l'insufficienza renale cronica che, soprattutto nelle fasi avanzate, può associarsi a numerose manifestazioni cutanee quali il prurito uremico, onicopatie (*half-and-half nail*) e lesioni bollose, alterazioni della pigmentazione, calcificazioni nodulari benigne, calcifilassi, e, inoltre, a diverse malattie dermatologiche quali la collagenosi perforante reattiva (forma acquisita), della malattia di Kyrle e della fibrosi sistemica nefrogenica.

La cute può essere anche sede, seppure raramente, di localizzazione di metastasi di neoplasie renali.

In un'altra categoria di patologie è possibile collocare quelle sindromi genetiche il cui quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa di alterazioni sia cutanee che renali, quali ad esempio la sclerosi tuberosa di Pringle-Bourneville, la sindrome di Fabry-Anderson, la sindrome di Birt-Hogg-Dubè, la leiomiomatosi cutanea ereditaria e carcinoma renale (HLRCC), la collagenosi perforante reattiva (forma ereditaria) e la *nail-patella syndrome*.

Infine, un ultimo gruppo, è costituito da quelle patologie sistemiche (autoimmuni, metaboliche, infettive) con importante interessamento cutaneo e con possibile coinvolgimento renale, quali il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la granulomatosi di Wegener, la poliartrite nodosa, la poliangioite microscopica, il diabete mellito, la crioglobulinemia mista, la sindrome dell'immunodeficienza acquisita e gli emboli di colesterolo (Tabella 1).

A causa della vastità dell'ambito patologico che lega la pelle al rene, è stato preso in considerazione, in questo lavoro, il gruppo di patologie sistemiche con interessamento dermatologico e renale.

Lupus eritematoso

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune a coinvolgimento multiorgano caratterizzata da alterazioni della risposta immunitaria, in particolare un'ipereattività dei linfociti T e B e una continua produzione anticorpale. Nel 20% dei casi all'esordio di malattia sono presenti manifestazioni cutanee che compaiono fino al 70% dei casi durante il decorso di malattia, e consistono principalmente nel *rush* malare, *rush* discoide, fotosensibilità, alopecia cicatriziale acuta e ulcere al cavo orale [1]. Inoltre il deposito di immunocomplessi circolanti a livello del glomerulo renale o la formazione di immunocomplessi tramite il legame di anticorpi circolanti con antigeni della matrice extracellulare glomerulare causa un danno renale, presente nel 40-60% dei casi di malattia, che va sotto il nome di nefrite lupica. La nefrite lupica costituisce un importantissimo fattore di morbilità e la principale causa di mortalità nei soggetti affetti da LES. Il danno renale è stato classificato in sei classi di gravità crescente con prognosi progressivamente peggiore dalla classe I (malattia glomerulare minima) alla classe VI (sclerosi glomerulare massiva). L'insorgenza di un'insufficienza renale di stadio terminale avviene nel 10-25% dei casi e costituisce, insieme alle infezioni, la principale causa di morte nella prima decade di malattia [2].

Lo spettro patologico del lupus eritematoso comprende altre forme di malattia, quali il Lupus Eritematoso Subacuto (SCLE) e il Lupus Eritematoso Discoide (DLE). Il quadro clinico del lupus eritematoso subacuto è dominato dalle manifestazioni dermatologiche che consistono principalmente in macule e/o papule eritematose talvolta confluenti in placche anulari o policicliche eritemato-desquamanti ipercheratosiche, con possibile quadro vescico-bollosa alla periferia, localizzate prevalentemente alle sedi fotoesposte (volto, scollato, dorso, avambracci). L'interessamento renale è raro e, quando presente, è segnalato da un aumento della creatinemia, proteinuria, microematuria e cilindruria. Il lupus eritematoso discoide è caratterizzato dalla comparsa di chiazze ipercheratosiche con centro atrofico-cicatriziale circondate da un orletto eritematoso e localizzate soprattutto al distretto cefalico; il coinvolgimento renale è pressoché assente, fatta eccezione dei rarissimi casi in cui vi è un'evoluzione nella forma sistemica (LES).

Sclerosi sistemica

Nella sclerosi sistemica il quadro clinico è caratterizzato da un progressivo ispessimento e indurimento della cute (sclerodermia) e da alterazioni a carico di diversi organi viscerali, tra i quali il rene [3]. Le alterazioni cutanee dominano il quadro clinico, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia, e in base alla loro distribuzione è possibile distinguere due forme di malattia: sclerodermia cutanea acrale, nella quale le alterazioni interessano volto, mani e piedi, e la sclerodermia cutanea diffusa nella quale vi è interessamento cutaneo simmetrico degli arti, del tronco e del volto, caratterizzato da una rapida progressione centrifuga.

Nella sclerodermia acrale l'esordio è preceduto, nel 98% dei casi, dal fenomeno di Raynaud e, talvolta, anche da edema duro delle dita delle mani e dei piedi. Successivamente possono comparire alle falangi distali delle dita delle mani e dei piedi, ulcere molto dolorose che spesso sono di difficile guarigione e possono causare l'amputazione di una falange o di un intero dito [4]. Altre manifestazioni che possono essere presenti sono le teleangectasie, diffuse soprattutto al volto e alla mucosa orale, e la calcinosi cutanea, di frequente osservazione nelle sindrome CREST.

Nella sclerodermia diffusa vi è un progressivo irrigidimento e ispessimento della cute che diviene fortemente aderente al tessuto sottocutaneo e che nel tempo può causare costrizione toracica e deformazioni delle dita delle mani ad artiglio. Inizialmente le lesioni sclerodermiche insorgono al tronco e successivamente vanno incontro ad una estensione in senso centrifugo, con interessamento degli arti e del distretto cefalico. In alcuni casi si può osservare la comparsa di una *facies* tipica sclerodermica, caratterizzata da amimia, da un marcato assottigliamento delle labbra, circondate da numerose incisive perpendicolari,

da microstomia (che rende difficoltosa l'alimentazione), da un appiamento delle rughe del volto e da un assottigliamento del naso che diviene adunco. In caso di rapida progressione delle lesioni sclerodermiche (entro i primi 2 o 3 anni di malattia) è frequente l'insorgenza di complicanze per il coinvolgimento di organi viscerali, tra i quali soprattutto il rene, l'esofago e i polmoni.

L'interessamento renale costituisce una delle più importanti complicanze della sclerosi sistemica e si estrinseca, principalmente, con la crisi renale sclerodermica. La crisi renale sclerodermica insorge nel 5-10% dei casi ed è caratterizzata dalla brusca insorgenza di ipertensione arteriosa di grado moderato o severo, spesso di tipo maligno, e dall'instaurarsi dell'insufficienza renale acuta [5]. Le complicanze renali costituiscono una delle principali cause di morte nei pazienti affetti da sclerodermia di tipo generalizzato, tuttavia il precoce trattamento con ACE inibitori della crisi renale sclerodermica ha portato ad una drastica riduzione della mortalità ad essa associata [6].

Vasculiti

La coesistenza di alterazioni a carico del rene e della cute è presente in numerose sindromi vasculitiche, tra le quali, ad esempio, si possono ricordare la sindrome di Schönlein-Henoch, la granulomatosi di Wegener, la poliartrite nodosa, la poliangiite microscopica e la crioglobulinemia mista.

La sindrome di Schönlein-Henoch o porpora anafilattoide è una vasculite leucocitoclasica dei piccoli vasi, causata dal deposito di immunocomplessi formati frequentemente da anticorpi di tipo IgA. Interessa più frequentemente soggetti di età pediatrica con età media tra i 4 e i 7 anni, raramente si osserva in età adulta. Il quadro clinico tipico è costituito da porpora palpabile localizzata prevalentemente a livello dei glutei e degli arti inferiori, artralgie, dolore addominale e glomerulo nefrite. Il coinvolgimento renale in corso di malattia si ha nel 30% dei casi e si manifesta con proteinuria ed ematuria ingravescente fino all'instaurarsi della sindrome nefrosica. Nel 5-10% dei casi il danno renale, causato dal deposito di IgA a livello mesangiale e capillare, conduce all'instaurarsi di un'insufficienza renale cronica [7].

Nella granulomatosi di Wegener, vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo e medio calibro, le manifestazioni cutanee sono presenti in circa il 50% dei casi e sono costituite principalmente da porpora palpabile, ulcere a stampo, papule infiammatorie, noduli sottocutanei e panniculiti. L'interessamento renale insorge nel 18% dei casi all'esordio e fino al 77% dei casi nelle fasi avanzate di malattia. Una glomerulite di tipo segmentario e focale è presente nelle fasi iniziali ed essa può successivamente evolvere in glomerulonefrite necrotizzante rapidamente progressiva, che costituisce un'importante causa di morte nei pazienti affetti [8].

La poliartrite nodosa, vasculite necrotizzante sistemica delle arterie di piccolo e medio calibro, presenta nel 25-50% dei casi manifestazioni cutanee quali petecchie, porpora, ulcere, livedo reticularis, noduli, spesso disposti lungo il decorso di vasi arteriosi, e ischemia degli alluci (*blue toe*). Nel 60% dei casi circa vi è anche un coinvolgimento dei vasi renali con la formazione di caratteristiche dilatazioni aneurismatiche multiple, responsabili spesso di infarti del parenchima renale e dell'instaurarsi di insufficienza renale cronica [9].

La poliangiite microscopica, vasculite necrotizzante dei piccoli vasi, ha un quadro tipico di presentazione con glomerulonefrite e capillarite polmonare e, non di rado, si osserva anche un interessamento cutaneo, del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso periferico[10]. Le manifestazioni cutanee sono presenti in circa il 30-60% dei casi consistono in porpora palpabile (30-40%), *livedo reticularis*, noduli, lesioni orticarioidi e ulcere. Il rene è coinvolto in pressoché tutti i casi di malattia (80-100%) con un ampio spettro di manifestazioni che vanno dalla proteinuria asintomatica all'insufficienza renale di stadio terminale. All'esame istopatologico si riscontra in circa il 100% dei casi la presenza di glomerulonefrite necrotizzante segmentale [11].

La crioglobulinemia mista, caratterizzata dalla comparsa in circolo di immunocomplessi crioprecipitabili che causano vasculite dei piccoli e medi vasi, è responsabile di un variabile coinvolgimento d'organo; le manifestazioni dermatologiche costituiscono circa un terzo del totale dei segni e sintomi di malattia e sono rappresentate principalmente dalla porfiria cutanea tarda, *lichen planus*, e soprattutto da porpora e ulcere. In circa il 50% dei soggetti affetti si ha un interessamento renale caratterizzato da una glomerulonefrite membranosa-proliferativa che nel 10% dei casi evolve in un'insufficienza renale in stadio terminale [12].

Diabete mellito

Il diabete mellito è la principale causa di insufficienza renale cronica di stadio terminale nei paesi industrializzati e, pur non essendo una patologia dermatologica, è la condizione predisponente alla comparsa di numerosissime manifestazioni cutanee. Queste ultime possono essere distinte in infettive e non infettive. Le manifestazioni dermatologiche non infettive comprendono principalmente *shin spots*, *pseudoacanthosis nigricans*, *necrobiosis lipoidica*, *scleredema adutorum* di Busche, *bullosis diabeticorum*, carotenodermia, *acrochordons (skin tags)* [13]. L'interessamento renale in corso di diabete mellito (nefropatia diabetica) insorge nel 40% dei casi e costituisce una delle principali complicanze microangiopatiche. La nefropatia diabetica, da un punto di vista istopatologico, è caratterizzata da una progressiva glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale e da una tipica ialinosi delle arteriole afferenti ed efferenti al glomerulo. Si instaura, quindi, una progressiva riduzione della funzionalità renale fino all'instaurarsi di un'insufficienza renale di tipo terminale che rende necessario il trattamento dialitico [14].

Amiloidosi AL

L'amiloidosi primaria, detta anche amiloidosi da catene leggere (AL), è la forma più comune di amiloidosi sistemica riscontrata nella pratica clinica. Cambiamenti nella conformazione delle catene leggere delle immunoglobuline monoclonali causano l'aggregazione di fibrille di amiloide che possono depositarsi in qualsiasi organo eccetto il parenchima cerebrale. Il deposito di fibrille di amiloide avviene nel 67% dei casi a carico del parenchima renale, nel 60% dei casi a livello miocardico, nel 40% dei casi nella cute, nel 27% dei casi a livello epatico, nel 22% a livello del SNP e nel 18% del SNA. Si associa in meno del 20% dei casi al mieloma multiplo e nei restanti casi ad altre gammopatie monoclonali, malattia delle catene leggere o ad agammaglobulinemia. Nell'amiloidosi AL le lesioni cutanee sono causate dalle alterazioni della parete capillare dovute al deposito di fibrille di amiloide e le principali manifestazioni sono costituite da petecchie, porpora soprattutto in sede periorbitale, alle guancie e nella parte superiore del tronco. Inoltre possono essere presenti papule o placche xantomatose, alopecia, distrofia ungueale, e raramente la comparsa di lesioni bollose muco-cutanee caratterizzate da bolle intradermiche o sub epidermiche spesso a contenuto emorragico [15].

Il coinvolgimento renale causa l'insorgenza di una sindrome nefrosica modesta o grave avente decorso progressivo fino all'insorgenza di insufficienza renale di stadio terminale.

Sindrome DRESS

La sindrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*) è una grave reazione avversa farmaco-indotta avente incidenza pari a circa 1 caso ogni 1000-10000 esposizioni a farmaco. I farmaci più frequentemente implicati sono la lamotrigina, allopurinolo, antinfiammatori non steroidei, captopril, bloccanti dei canali del calcio, dapsona, fluoxetina, mexiletina, terbinafina, metronidazolo e farmaci antiretrovirali. L'esordio generalmente si verifica dopo 2-6 settimane dall'inizio della terapia con il farmaco responsabile e il quadro clinico è caratterizzato da un'eruzione cutanea polimorfa preceduta da febbre (di solito >38.5 °C) e di solito associata ad alterazioni ematologiche (eosinofilia periferica o linfociti atipici), linfadenopatia e coinvolgimento poliviscerale (epatico 94%, renale 8%, polmonare 5%, del sistema nervosa centrale nel 2%, cardiaco nel 2%). Le manifestazioni cutanee sono presenti in circa il 97% dei casi e

sono costituite principalmente da *rush* maculo-papuloso o tipo morbilliforme, intensamente pruriginoso che coinvolge tutto l'ambito cutaneo, da eritema generalizzato oppure da edema facciale. Il coinvolgimento renale si osserva in circa l'8% dei casi ed rappresentato nella maggior parte dei casi da una nefrite interstiziale [16]. La patogenesi ad oggi è conosciuta solo in parte e i meccanismi proposti comprendono la formazione di metaboliti reattivi per un'alterata detossificazione, acetilazione lenta, riattivazione di alcuni herpes virus, quali l'Epstein-Barr virus (EBV) e *humanherpes virus* (HHV)-6 e -7 [17].

Altre patologie coinvolgenti cute e rene

La formazione di emboli di colesterolo a seguito di procedure chirurgiche invasive, arteriografiche oppure spontanea può dar luogo all'insorgenza di eventi ischemici in diversi distretti corporei; qualora si verifichi l'embolizzazione dei vasi afferenti alla cute, si può osservare, ad esempio, la comparsa di petecchie, porpora e livedo reticolare. La localizzazione endoluminale di emboli di colesterolo in vasi renali, invece, è causa di un danno parenchimale da ipoperfusione che può condurre insufficienza renale [18].

Nella sindrome da immunodeficienza acquisita l'interessamento cutaneo è frequente (60-100%) ed è caratterizzato sia dal peggioramento del quadro clinico cutaneo di patologie preesistenti, quali la psoriasi e la dermatite seborroica, che dall'insorgenza di follicolite eosinofila, sarcoma di Kaposi, angiomatosi bacillare e *hairy leukoplakia*. È possibile, inoltre, la comparsa di alterazioni renali per la proliferazione del virus HIV nelle cellule del parenchima renale, configurando la cosiddetta nefropatia HIV-associata (HIVAN), glomerulosclerosi segmentale che si manifesta generalmente con proteinuria massiva, iperazotemia ed ematuria. Il trattamento dei pazienti affetti con farmaci antiretrovirale e ACE inibitori dà notevoli benefici in termini di sopravvivenza [19].

La *Milk-alkali syndrome* è una sindrome piuttosto rara che è stata descritta per la prima volta negli anni '30 in alcuni pazienti affetti da ulcera peptica e trattati con bicarbonato di sodio e latte. Il quadro clinico è caratterizzata da ipercalcemia, alcalosi metabolica e insufficienza renale di vario grado. È possibile distinguere tre forme di malattia: una forma acuta, una subacuta (*Cope syndrome*) ed una cronica (*Burnett syndrome*). I sintomi d'esordio di malattia sono aspecifici e comprendono principalmente nausea, vomito, anoressia, mal di testa, vertigini, apatia e confusione mentale. Qualora si instauri una forma cronica, possono comparire mialgie, psicosi, tremori, poliuria, polidipsia, prurito e calcificazioni anomale. In questa forma di malattia si può osservare una coesistenza di interessamento della cute e del rene per la comparsa di calcificazioni metastatiche nel tessuto sottocutaneo e nel parenchima renale. La cosiddetta calcinosi renale, caratterizzata da calcificazioni multiple nel contesto di un parenchima renale, costituisce un'importante fattore prognostico poiché causa una progressiva riduzione della funzione renale fino all'instaurarsi di insufficienza renale di stadio terminale [20].

Conclusioni

Nell'ambito delle patologie sistemiche che coinvolgono cute e rene molto spesso l'interessamento renale riconosce la stessa causa morbosa che è responsabile anche delle manifestazioni dermatologiche. L'insorgenza del coinvolgimento renale costituisce un'importante fattore di morbilità in svariate patologie sistemiche in cui il segno cutaneo ha una rilevanza semeiologica di comorbidità ma non ne costituisce il più importante fattore prognostico. In questo ambito è, quindi, di fondamentale importanza integrare il dato clinico dermatologico ai dati di laboratorio, ad indagini istopatologiche e a consultazioni polispecialistiche.

Tabelle e figure

Tabella 1. Manifestazioni renali e dermatologiche in patologie sistemiche.

Patologia sistemica	Manifestazioni dermatologiche	Patologia renale
Lupus eritematoso sistemico	Vasculite leucocitoclasica, lupus cutaneo cronico, fotosensibilità, ulcere mucosali	Glomerulonefrite
Sclerosi sistemica	Fenomeno di Raynaud, scleroderma diffusa, teleangectasie, calcificazioni, ulcere, amputazioni	Ipertensione maligna
Sindrome di Schönlein-Henoch	Vasculite leucocitoclasiche	Glomerulonefrite, vasculiti
Granulomatosi di Wegener	Vasculite granulomatosa, noduli sottocutanei, ulcere	Glomerulonefrite, vasculiti
Poliarterite nodosa	Vasculite piccole e medie arterie, noduli sottocutanei, ulcere, necrosi, livedo reticolare	Glomerulonefrite, vasculiti
Poliangiite microscopica	Porpora, livedo reticolare, noduli sottocutanei	Glomerulonefrite
Diabete mellito	<i>Shin spots, necrobiosis lipoidica, pseudocanthosis nigricans, sclerodema adultorum</i> di Busche, malattia di Kyrle, <i>bullosis diabeticorum</i> Carotenodermia, <i>acrochordons (skin tags)</i>	Nefropatia diabetica (glomerulosclerosi, fibrosi tubulo interstiziale)
Amiloidosi AL	Papule/placche non pruriginose, porpora periorbitale	Sindrome nefrosica, insufficienza renale cronica
Sindrome DRESS	<i>Rush</i> maculo-papuloso, eritema generalizzato	Nefrite interstiziale
Emboli di colesterolo	Petecchie, <i>livedo reticularis, blue toes</i>	Emboli renali
HCV	Vasculite, porfira cutanea tarda, <i>lichen planus</i> , placche sclerodermiche, poliarterite nodosa cutanea, eritema acrale necrotico	Glomerulonefrite
HIV	Follicolite eosinofila, leucoplachia capelluta orale, angiomatosi bacillare, sarcoma di Kaposi	Nefropatia HIV-associata (HIVAN)
<i>Milk-alkali syndrome</i>	Calcificazioni sottocutanee	Calcinosi renale, insufficienza renale

Bibliografia

1. Seshan S, Jennette C. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-248.
2. Bagavant H, Shu Man Fu. Pathogenesis of kidney disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:489-494.
3. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-567.
4. Denton CP, Black CM. Scleroderma: clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):271-290.
5. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G et al. Scleroderma Renal Crisis: A Rare but Severe Complication of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011;40:84-91.

6. Denton CP. Renal manifestations of systemic sclerosis: clinical features and outcome assessment. *Rheumatology* 2008;47:54-56.
7. Chartapisak W, Opastiraku SL, Willis NF. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009;94:132-137.
8. Rodrigues CE, Callado MR, Nobre CA. Wegener's granulomatosis: prevalence of the initial clinical manifestations--report of six cases and review of the literature. *Rev Bras Reumatol* 2010;50:150-164.
9. Guillevin L, Lhote F. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *International ANCA workshop* 1995;22-23.
10. Chung SA, Seo M, Seo P. Microscopic Polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):545-558.
11. Guillevin L, Cevallos R, Gayraud M et al. Microscopic polyangiitis. *Ahritis & Rheumatism* 1999;42:421-430.
12. Ferri C. Mixed Cryoglobulinemia. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2008;3:25-42.
13. Intekhab A, Goldstein B. Diabetes Mellitus. *Clinics in Dermatology* 2006;24:237-246.
14. Behnam-Rassouli M, Ghayour MB, Ghayour N. Microvascular Complication of Diabetes. *Journal of Biological Science* 2010;10:411-423.
15. Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Therapy and Management of Systemic (primary) Amyloidosis. *Swiss MED WKLY* 2006;136:715-720.
16. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-356.
17. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine* 2011;124:588-597.
18. Yang YW, Chen CL, Ho WT et al. Cutaneous Reactive Angiomatosis associated with Cholesterol Embolism. *J Cutan Path* 2010;37:692-696.
19. Cedeno-Laurent F et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc* 2011;24:14-19.
20. McGuinness B, Logan JI. Milk alkali Syndrome. *The Ulster Medical Journal* 2002;71:132-135.