

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**Evoluția nevilor pigmentari și a altor afecțiuni
cutanate la pacienții aflați pe terapie biologică**

Doctorand,

BUJOREANU V. FLORIN CIPRIAN

Conducător științific,

PROF.UNIV.DR. HABIL TATU ALIN LAURENȚIU

Seria M Nr. 39

GALAȚI

2025

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Evoluția nevelor pigmentari și a altor afecțiuni cutanate la pacienții aflați pe terapie biologică

Doctorand

BUJOREANU V. FLORIN CIPRIAN

Președinte

Prof. univ.dr.habil. TUTUNARU Dana

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conducător științific,

Prof. univ.dr.habil. TATU Alin-Laurențiu

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți științifici

Prof. univ.dr. GIURCĂNEANU Călin

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
din București

Conf. univ.dr. POPA Liliana-Gabriela

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
din București

Conf. univ.dr. PLEȘEA-CONDRA TOVICI Alina

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria M Nr. 39

GALAȚI

2025

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate.....	1
Lista de abrevieri și simboluri	3
Introducere generală.....	6

I. PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. NOȚIUNI GENERALE	8
CAPITOLUL 2. EPIDEMIOLOGIA PSORIAZISULUI	10
CAPITOLUL 3. MANIFESTĂRI CLINICE ALE PSORIAZISULUI	11
3.1 Expresii clinice ale psoriazisului	11
3.2 Indici și scoruri de severitate	12
3.3 Implicații sistemice și impact psihosocial	12
CAPITOLUL 4. ETIOPATOGENIA ȘI FIZIOPATOLOGIA PSORIAZISULUI	14
4.1 Considerații generale privind mecanismele etiopatogenice	14
4.2 Factori genetici și imunologici	14
4.3 Factori externi și declanșatori în psoriazis	15
4.3.1 Stresul psihologic și impactul asupra psoriazisului	15
4.3.2 Fenomenul Koebner	16
CAPITOLUL 5. COMORBIDITĂȚI ȘI IMPLICAȚII SISTEMICE	18
5.1 Psoriazisul și riscul cardiovascular	18
5.2 Tulburări metabolice asociate psoriazisului	19
5.2.1 Obezitatea și sindromul metabolic	20
5.2.2 Hipertensiune arterială și rezistență la insulină	20
5.2.3 Dislipidemia	21
5.3 Implicații hepatice	22
5.4 Psoriazisul și riscul oncologic	23
5.4.1 Precauții terapeutice la pacienții cu antecedente oncologice	23
5.4.2 Psoriazisul ca factor independent de risc oncologic	24

5.4.3 Impactul terapiilor biologice asupra riscului oncologic	24
5.4.4 Asocierea dintre psoriazis și riscul de cancer cutanat	24
5.4.5 Profil oncologic comparativ al diferitelor clase de terapii biologice	25
5.4.6 Rolul interleukinelor IL-17 și IL-23 în oncogeneză	26
5.5 Psoriazisul și bolile inflamatorii intestinale: mecanisme imunologice, riscuri terapeutice și implicații clinice	26
CAPITOLUL 6. PRINCIPII DE MANAGEMENT AL PSORIAZISULUI	30
6.1 Considerații generale și obiective terapeutice	30
6.2 Opțiuni terapeutice clasice	30
6.3 Opțiuni terapeutice emergente	32
6.4 Individualizarea tratamentului și impactul asupra calității vieții	32
CAPITOLUL 7. TERAPII BIOLOGICE ÎN PSORIAZIS	33
7.1 Definirea și clasificarea terapiilor biologice	33
7.2 Mecanism de acțiune și particularități farmacologice	33
7.3 Clase de agenți biologici și moleculele disponibile	34
7.3.1 Inhibitorii TNF- α	34
7.3.2 Inhibitorii IL-17	37
7.3.3 Inhibitorii IL-23	40
7.4 Utilizarea terapiilor biologice în sarcină și perioada de alăptare	43
CAPITOLUL 8. ROLUL MEDICAMENTELOR ÎN DECLANȘAREA ȘI EXACERBAREA PSORIAZISULUI	45
8.1 Beta-blocantele și psoriazisul	45
8.2 Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)	46
8.3 Litiul – mecanisme și implicații clinice în psoriazis	46
8.4 Tetraciclinele și efectele lor asupra psoriazisului	47
8.5 Medicația psihotropă și psoriazisul	47
8.5.1 Implicațiile antidepressivelor în evoluția psoriazisului	47
8.5.2 Impactul medicației antipsihotice asupra psoriazisului	48
8.6 Impactul antimalaricelor asupra evoluției psoriazisului	50
CAPITOLUL 9. CONSIDERAȚII PRIVIND RISCUL ONCOLOGIC LA PACIENȚII CU PSORIAZIS	52

9.1 Riscul de cancer cutanat la pacienții cu psoriazis	52
9.2 Inhibitorii TNF- α și riscul de melanom	52
9.3 Inhibitorii IL-17 și IL-23: profil de siguranță oncologică	53
9.4 Terapiile biologice la pacienții cu risc oncologic: provocări și strategii de monitorizare	54

CAPITOLUL 10. NEVII MELANOCITARI ÎN CONTEXTUL PSORIAZISULUI ȘI AL TERAPIILOR BIOLOGICE 55

10.1 Nevii melanocitari: considerații generale și particularități clinice în psoriazis	55
10.2 Impactul terapiilor biologice asupra nevilor melanocitari	57

CAPITOLUL 11. LEZIUNI CUTANATE BENIGNE NON-MELANOCITARE ÎN CONTEXTUL PSORIAZISULUI ȘI AL TERAPIEI BIOLOGICE 59

11.1 Keratozele seboreice: particularități clinice și implicații în psoriazis	59
11.2 Lentigo solar: aspecte patogenice și influența psoriazisului și a terapiilor biologice	61
11.3 Angioamele cutanate în contextul psoriazisului și al terapiei biologice	62

II. PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 12. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI 65

12.1 Ipoteza de lucru	65
12.2 Obiectiv general	66
12.3 Obiective specifice	66

CAPITOLUL 13. METODOLOGIA GENERALĂ A STUDIULUI 68

13.1 Designul studiului	68
13.2 Lotul de pacienți și criterii de includere/excludere	69
13.2.1 Criterii de includere	69
13.2.2 Criterii de excludere	69
13.3 Colectarea datelor și variabile analizate	69
13.4 Protocolul de captare a imaginilor dermatoscopice	71
13.5 Analiza statistică	72
13.6 Considerații etice	73

CAPITOLUL 14. REZULTATE 74

14.1 Caracteristici generale ale lotului de pacienți	74
--	----

14.1.1 Profilul demografic, clinic și terapeutic al pacienților incluși în studiu	74
14.1.2 Comorbidități asociate pacienților incluși în studiu	85
14.1.3 Istoricul terapeutic al pacienților	88
14.2 Analiza inițială a leziunilor cutanate documentate	91
14.3 Rezultatele evaluării clinice și dermatoscopice a nevilor melanocitari	101
14.3.1 Analiza nevilor melanocitari captați inițial	101
14.3.2 Evaluarea nevilor noi în perioada de monitorizare	112
14.3.3 Caracteristici ale nevilor atipici depistați pe perioada monitorizării	124
14.4 Rezultatele evaluării keratozelor seboreice	126
14.5 Date privind angioamele în cadrul lotului analizat	142
14.6 Date privind lentigo solar în lotul analizat	158
CAPITOLUL 15. DISCUȚII	171
15.1 Nevi melanocitari	171
15.2 Keratoze seboreice	178
15.3 Angioame	188
15.4 Lentigo solar	193
15.5 Tehnice imagistice non-invazive în monitorizarea pacienților cu psoriazis	196
15.6 Limitările studiului	201
CAPITOLUL 16. CONCLUZII	202
CAPITOLUL 17. CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI PERSPECTIVE	208
Bibliografie.....	211
Anexe.....	232
Anexa 1. Lista figurilor.....	232
Anexa 2. Lista tabelor.....	235

Lista lucrărilor științifice publicate

Lista lucrărilor științifice publicate care valorifică rezultatele tezei

Rezultatele obținute și activitatea de documentare științifică desfășurată în vederea finalizării prezentei teze de doctorat au fost valorificate prin publicarea următoarelor articole în reviste indexate ISI, incluse în PubMed și Web of Science Core Collection (Clarivate)

1. **Bujoreanu FC**, Bezman L, Radaschin DS, Niculet E, Bobeica C, Craescu M, Nadasdy T, Jicman DS, Ardeleanu V, Nwabudike LC, Marinescu SA, Tatu AL. Nevii, biologics for psoriasis and the risk for skin cancer: A real concern? (Case presentation and short review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1354. doi: 10.3892/etm.2021.10789. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34659500; PMCID: PMC8515562.

Autor principal – Experimental and Therapeutic Medicine – revistă indexată în Web of Science Core Collection (Clarivate) și PubMed; factor de impact 2,447 (JCR 2021), încadrată în quartila Q2 (Medicine, General & Internal)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659500/>

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10789>

2. **Bujoreanu FC**, Radaschin DS, Badea MA, Bujoreanu Bezman L, Pantiș C, Tiutiucă C, Baroiu L, Niculeț E, Pleșea Condratovici A, Tatu AL. Psoriasis and Seborrheic Keratoses: Insights from Biologic Therapy and Skin Imaging. *Life (Basel)*. 2025 Mar 17;15(3):485. doi: 10.3390/life15030485. PMID: 40141829; PMCID: PMC11943515.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40141829/>

<https://www.mdpi.com/2075-1729/15/3/485>

Autor principal – Life (MDPI) – revistă indexată în Web of Science Core Collection (Clarivate) și PubMed; factor de impact 3,2 (JCR 2024), încadrată în quartila Q1 (Biology)

3. **Bujoreanu FC**, Radaschin DS, Fulga A, Bujoreanu Bezman L, Tiutiuca C, Crăescu M, Pantiș C, Niculet E, Pleșea Condratovici A, Tatu AL. Cutaneous Changes Beyond Psoriasis: The Impact of Biologic Therapies on Angiomas and Solar Lentigines. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Mar 22;61(4):565. doi: 10.3390/medicina61040565. PMID: 40282856; PMCID: PMC12028650.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282856/>

<https://www.mdpi.com/1648-9144/61/4/565>

Autor principal – Medicina (MDPI) – revistă indexată în Web of Science Core Collection (SCIE) și PubMed; factor de impact 2,4 (JCR 2024), 5-Year IF 2,8, încadrată în quartila Q1 (Medicine, General & Internal)

INTRODUCERE GENERALĂ

Psoriazisul afectează un procent semnificativ din populația adultă și are implicații majore atât asupra calității vieții, cât și asupra comorbidităților asociate. Într-un context terapeutic în continuă transformare, în care terapiile biologice au redefinit standardele de îngrijire pentru formele moderat-severe de psoriazis, evaluarea impactului acestor agenți asupra altor structuri cutanate decât placa psoriazică devine o provocare actuală, dar esențială. Deși eficiența și profilul de siguranță al acestor tratamente sunt bine documentate în ceea ce privește controlul bolii de fond, efectele lor asupra tegumentului aparent sănătos, inclusiv asupra leziunilor benigne preexistente sau nou-apărute, rămân insuficient explorate.

Aspectele legate de modificările nevilor melanocitari și ale altor structuri non-melanocitare sub terapie biologică sunt puțin documentate în literatura de specialitate, majoritatea datelor existente provenind din analize retrospective. Puține studii abordează în mod sistematic relația dintre inflamația cronică, imunosupresia direcționată și evoluția acestor formațiuni cutanate benigne. În acest cadru, lucrarea de față propune o abordare integrată, atât din punct de vedere dermatoscopic, cât și clinic, asupra acestor modificări, oferind o perspectivă amplă asupra modului în care terapiile biologice pot influența echilibrul cutanat la pacienții cu psoriazis. Această temă a fost aleasă având în vedere interesul în continuă creștere pentru terapiile biologice și ca răspuns la necesitatea de a aprofunda o zonă încă insuficient documentată în literatura de specialitate.

Importanța acestui demers constă atât în contribuția sa la înțelegerea relației dintre piele și sistemul imunitar, cât și în implicațiile practice pentru dermatologia actuală. Monitorizarea atentă a leziunilor melanocitare și a celor non-melanocitare, în contextul terapiei biologice, poate ajuta la depistarea timpurie a unor posibile complicații, la ajustarea tratamentului și la personalizarea urmăririi clinice. În plus, rezultatele pot deschide noi direcții de cercetare privind modul în care aceste tratamente influențează alte structuri cutanate întregi.

Scopul principal al acestei lucrări este de a evalua, dintr-o perspectivă clinică și dermatoscopică, modificările survenite la nivelul leziunilor cutanate benigne, în special nevi melanocitari, angioame, lentigo solare și keratoze seboreice, la pacienții cu psoriazis aflați sub tratament biologic. Lucrarea este structurată într-o parte teoretică sintetică, ce fundamentează

aspectele patogenetice, clinice și terapeutice ale psoriazisului, și o parte personală, axată pe analiza celor mai relevante modificări observate în practica clinică. Partea personală include comparații detaliate între diverse tipuri de leziuni în funcție de profilul clinic și demografic al pacienților, evoluția dermatoscopică în timp, clasa de terapie biologică administrată, precum și factori hormonal sau metabolici sau legați de comorbidități. Rezultatele sunt discutate comparativ cu datele existente în literatura de specialitate, iar aceste analize constituie un set de observații preliminare, care pot reprezenta puncte de plecare pentru cercetări viitoare în acest domeniu.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Noțiuni generale

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică, recidivantă, cu bază genetică și manifestări cutanate caracterizate prin plăci eritemato-scuamoase. În prezent, este considerat o afecțiune sistemică complexă, determinată de activarea axei Th17/IL-23 și de citokine precum TNF- α și IL-17A, ceea ce explică atât hiperproliferarea epidermică, cât și impactul său sistemic. Relațiile dintre keratinocite, celulele imune și mediul citokinic definesc tabloul clinic, dar pot influența și structuri aparent sănătoase ale pielii. Unele studii au arătat o densitate redusă a nevilor la pacienții cu psoriazis, probabil prin efectul supresiv al inflamației asupra melanocitelor. În acest context, analiza modificărilor cutanate benigne (nevi, angioame, lentigo, keratoze seboreice) la pacienții aflați sub terapii biologice deschide noi direcții de cercetare privind modul în care boala și tratamentul afectează echilibrul imunologic și evoluția acestor structuri.

CAPITOLUL 2. Epidemiologia psoriazisului

Psoriazisul are o prevalență globală medie de aproximativ 2%, cu variații notabile în funcție de regiune: valori scăzute în Asia și Africa, dar mai ridicate în rândul caucazienilor și al populației scandinave, unde pot atinge până la 11%. Europa înregistrează rate între 0,7–2,9%, America 0,7–2,6%, iar Australia 2,3–6,6%. În România, prevalența raportată este de aproape 5%, plasând țara pe primul loc în Europa. Boala afectează ambele sexe, însă cu un debut mai precoce

la femei, iar vârsta de apariție prezintă două vârfuri de incidență, atât la bărbați, cât și la femei. Numărul real de pacienți este probabil mai mare decât cel raportat, din cauza stigmatizării și a accesului redus la servicii medicale în unele regiuni. În 2014, Organizația Mondială a Sănătății a inclus psoriazisul între cele mai importante boli cronice netransmisibile, alături de diabet, neoplazii și boli cardiovasculare, subliniind astfel impactul major al acestei afecțiuni asupra sănătății publice.

CAPITOLUL 3. Manifestări clinice ale psoriazisului

Psoriazisul este o dermatoză inflamatorie cronică, cu multiple forme clinice, cea mai frecventă fiind psoriazisul în plăci (vulgar), care reprezintă aproximativ 85% din cazuri. Alte variante includ psoriazisul gutat, declanșat adesea de infecții streptococice, psoriazisul inversat, formele pustuloase și psoriazisul eritrodermic, unele dintre acestea fiind asociate cu evoluții severe și risc sistemic crescut. Evaluarea severității bolii se realizează cel mai frecvent prin scorul PASI, completat de instrumente specifice pentru anumite localizări (NAPSI, PSSI, PPPASI, ESIF), dar și de scale globale precum PGA și IGA. Impactul psoriazisului nu se limitează la manifestările cutanate, fiind asociat cu comorbidități cardiovasculare, metabolice și hepatice, precum și cu tulburări psihice, în special depresie și anxietate. Indicele DLQI reflectă impactul psihosocial al bolii, evidențiind stigmatizarea și scăderea calității vieții pacienților.

CAPITOLUL 4. Etiopatogenia și fiziopatologia psoriazisului

Progresele din ultimul deceniu au demonstrat că psoriazisul este o boală inflamatorie sistemică, în care mecanismele genetice, imunologice și factorii de mediu se intersectează pentru a determina apariția și perpetuarea leziunilor cutanate. Hiperproliferarea keratinocitelor este susținută de infiltratul inflamator dominat de citokinele TNF- α , IL-17 și IL-23, constituind baza cercului vicios inflamator. Dintre factorii genetici, HLA-Cw6 are un rol bine documentat, iar în plan imunologic axa Th17/IL-23 se află în centrul patogenezei. Factorii externi precum stresul psihologic, infecțiile și traumatismele cutanate agravează manifestările clinice. Stresul este recunoscut de majoritatea pacienților ca factor declanșator sau agravant, fiind asociat cu niveluri

crescute de citokine proinflamatorii și cu disfuncții ale axei HPA. Impactul său negativ este accentuat prin efecte asupra somnului, anxietății și depresiei, ceea ce contribuie suplimentar la severitatea bolii. Fenomenul Koebner ilustrează interacțiunea dintre traumatismele cutanate și inflamația locală, prin apariția de leziuni noi pe zonele traumatizate. Variabilitatea mare a răspunsului Koebner între pacienți subliniază caracterul complex și imprevizibil al psoriazisului și necesitatea unei abordări terapeutice integrate, care să țină cont atât de mecanismele imunologice, cât și de factorii psihologici și de mediu

CAPITOLUL 5. Comorbidități și implicații sistemice

Psoriazisul este o afecțiune cu impact sistemic, asociată frecvent cu sindromul metabolic, obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat și artrita psoriazică. Inflamația cronică mediată preponderent de axele Th1/Th17 contribuie la inițierea și progresia procesului aterosclerotic, explicând incidența crescută a evenimentelor cardiovasculare majore. Prezența tulburărilor anxios-depresive amplifică suplimentar riscul cardiovascular, ceea ce justifică evaluarea integrată a pacientului, dincolo de controlul manifestărilor cutanate.

Tulburările metabolice sunt frecvente și relevă legături fiziopatologice comune. Obezitatea, în special cea viscerală, se corelează cu severitatea bolii și cu valori scăzute ale adiponectinei, având implicații directe asupra disfuncției endoteliale. Rezistența la insulină apare mai frecvent în formele moderate-severe, în contextul supraexpresiei IL-6 și TNF- α . Dislipidemia are, de regulă, un profil aterogen, caracterizat prin hipertrigliceridemie și scăderea fracției HDL, ceea ce impune intervenții precoce asupra stilului de viață și monitorizare metabolică periodică.

Utilizarea terapiilor biologice necesită prudență la pacienții cu hepatite virale cronice, având în vedere riscul de reactivare. Sunt recomandate screeningul pre-terapeutic, colaborarea cu specializările gastroenterologie/boli infecțioase și, la nevoie, profilaxia antivirală. Din perspectiva riscului oncologic, psoriazisul sever și expunerile anterioare la fototerapie sau imunosupresoare se asociază cu o incidență crescută a cancerelor cutanate non-melanom. Datele actuale sugerează un profil de siguranță relativ favorabil pentru inhibitorii IL-23, însă se menține necesitatea supravegherii oncologice. În contextul bolilor inflamatorii intestinale, inhibitorii IL-17 pot induce sau agrava boala, motiv pentru care, la pacienții cu risc, se preferă alternative precum inhibitorii

IL-12/23, IL-23 sau, selectiv, anti-TNF. În ansamblu, conduita trebuie individualizată și susținută de o abordare multidisciplinară, cu evaluare cardiovasculară, metabolică, hepatică și oncologică, înainte și pe parcursul tratamentului.

CAPITOLUL 6. Principii de management al psoriazisului

Managementul psoriazisului s-a schimbat fundamental în ultimele decenii, odată cu înțelegerea caracterului său inflamator sistemic și cu dezvoltarea terapiilor țintite. Obiectivele terapeutice actuale urmăresc obținerea unui control clinic aproape complet, corespunzător reducerii scorului PASI cu cel puțin 75–90%, ceea ce reflectă trecerea de la ideea de ameliorare parțială la atingerea unor praguri terapeutice mai ambițioase. Pentru formele ușoare sau localizate, tratamentul de primă intenție rămâne cel topic, bazat pe corticosteroizi și derivați de vitamină D, cu posibile combinații și adaptări în funcție de localizare. În formele moderate sau severe, lipsa de răspuns la terapia topică justifică trecerea la fototerapie sau la agenți sistemici clasici, precum metotrexatul, ciclosporina sau acitretinul. Fiecare dintre aceste medicamente are eficiență dovedită, dar și un profil specific de reacții adverse care impune monitorizare atentă, mai ales în cazul administrării cronice.

În ultimii ani, terapiile cu molecule mici, precum apremilast sau esterii acidului fumaric, și mai ales agenții biologici, au devenit opțiuni majore pentru pacienții care nu răspund la tratamentele convenționale. Totuși, lipsa unor instrumente de predicție a răspunsului individual face ca selecția terapeutică să se bazeze pe profilul clinic, comorbidități și experiența medicului curant.

Individualizarea tratamentului este esențială și presupune nu doar alegerea corectă a medicației, ci și educația pacientului, monitorizarea evoluției clinice și biologice, precum și integrarea dimensiunilor psihosociale în strategia terapeutică. Reevaluarea constantă a schemei terapeutice, în funcție de eficiență și tolerabilitate, rămâne o condiție de bază pentru menținerea calității vieții pacienților.

CAPITOLUL 7. Terapii biologice în psoriazis

Terapia biologică desemnează molecule proteice complexe, în principal anticorpi monoclonali și proteine de fuziune, cu acțiune țintită asupra căilor implicate în patogeniza psoriazisului. Particularitățile de denumire reflectă atât structura, cât și originea acestor agenți, iar

administrarea parenterală este necesară din cauza degradării digestive. Profilul de siguranță este indisolubil legat de mecanismul de acțiune, motiv pentru care selecția pacientului și screeningul pre-terapeutic sunt etape esențiale.

În practica curentă, utilizarea terapiilor biologice este indicată în formele moderate–severe, atunci când răspunsul la terapiile sistemice convenționale este insuficient sau intolerabil. Clasele disponibile includ inhibitorii TNF- α , inhibitorii IL-12/23, inhibitorii IL-23 și inhibitorii IL-17. Alegerea agentului se face individualizat, în funcție de forma clinică, comorbidități, istoricul terapeutic și preferințele pacientului, fără a exista o „moleculă perfectă” aplicabilă tuturor cazurilor.

Inhibitorii TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab) au demonstrat eficacitate clinică importantă, inclusiv asupra artritei psoriazice, cu diferențe între molecule în ceea ce privește viteza și amplitudinea răspunsului. Limitările clasei țin de riscul infecțios, reactivarea tuberculozei și a hepatitei B, apariția anticorpilor anti-medicament și reacțiile de administrare, ceea ce impune screening IGRA, evaluare hepatică și monitorizare continuă.

Inhibitorii IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) oferă rate înalte de răspuns PASI 90 și chiar PASI 100, cu debut terapeutic rapid. Monitorizarea este necesară pentru candidoze, neutropenie și, la pacienții predispuși, pentru evenimente gastrointestinale, având în vedere raportările de boală inflamatorie intestinală indusă sau exacerbată. Pentru brodalumab, ghidurile solicită atenție la statusul psihic și urmărire atentă. Bimekizumab, prin dublă inhibiție IL-17A/IL-17F, a confirmat eficacitate ridicată și susținută.

Inhibitorii IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) blochează subunitatea p19 și au un profil de eficacitate și siguranță favorabil, susținut de studii clinice și date din viața reală. Răspunsurile profunde și menținerea pe termen lung sunt bine documentate, inclusiv la pacienți cu factori de risc sau comorbidități, deși răspunsul poate fi mai lent la pacienții cu greutate corporală mare sau cu eșecuri biologice anterioare.

Sarcina și alăptarea necesită decizii individualizate, bazate pe raportul risc–beneficiu. Certolizumab pegol este preferat pe parcursul sarcinii datorită profilului de transfer transplacentar minim. Pentru adalimumab, etanercept și infliximab se recomandă utilizarea selectivă, cu întrerupere în trimestrul al treilea atunci când este posibil. Datele pentru inhibitorii IL-17 și IL-23

sunt limitate, iar utilizarea lor se rezervă situațiilor în care nu există alternative și controlul bolii este esențial. În toate cazurile, este obligatorie colaborarea multidisciplinară și monitorizarea atentă a mamei și a fătului.

CAPITOLUL 8. Rolul medicamentelor în declanșarea și exacerbaria psoriazisului

Numeroase medicamente pot induce sau agrava psoriazisul, ceea ce complică selecția terapeutică și monitorizarea pacientului. Identificarea factorilor medicamentoși declanșatori are implicații directe asupra controlului bolii și asupra aderenței la tratament.

Beta-blocantele se asociază constant cu debutul sau exacerbaria leziunilor. Mecanismele propuse includ scăderea cAMP și interferența cu receptorii β 2-adrenergici epidermici, cu impact asupra proliferării și diferențierii keratinocitare și asupra răspunsului imun cutanat. În practică, este necesară evaluarea atentă a indicației cardiologice și, când este posibil, înlocuirea cu alternative mai sigure dermatologic.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt raportate frecvent ca factori de agravare, mai ales la pacienții cu psoriazis preexistent. Implicarea căilor COX și a prostaglandinelor proinflamatorii poate explica puseele observate clinic. La nevoie, se recomandă utilizarea pe durate scurte, monitorizare clinică și preferință pentru opțiuni analgezice alternative.

Litiul este bine documentat ca agent indus-psoriazis, prin efecte asupra cascadei fosfatidilinozitolului, homeostaziei calciului și creșterii producției de citokine proinflamatorii. Debutul de novo sau agravările sub litiu impun reevaluarea terapiei psihiatrice și urmărire dermatologică periodică.

Tetracilinele pot precipita pusee la pacienții susceptibili, posibil prin modificări ale microbiomului și ale răspunsului imun. Utilizarea lor în patologii dermatologice cronice necesită prudență și justificare clară, având în vedere și problema rezistenței antimicrobiene.

Medicația psihotropă ridică provocări suplimentare. Pentru unele antidepresive, precum fluoxetina, s-au raportat agravări. Cazuri izolate implică bupropionul, cu nivel de certitudine

limitat. Anumite antipsihotice, precum quetiapina și aripiprazolul, au fost asociate cu erupții psoriaziforme. În contextul poverii psiho-emoționale a bolii, este esențială coordonarea dermatologie-psihiatrie pentru a optimiza tratamentul fără a compromite controlul cutanat.

Antimalaricele, în special hidroxiclorochina, pot induce sau agrava psoriazisul, inclusiv forme pustuloase sau eritrodermice. Posibilele mecanisme țin de modularea răspunsului imun și a turnover-ului keratinocitar. Exacerbările apar frecvent în perioada imediat următoare inițierii terapiei, ceea ce justifică o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu și o monitorizare strânsă, mai ales la pacienții cu predispoziție.

În ansamblu, anamneza detaliată, comunicarea interdisciplinară și ajustarea timpurie a schemelor terapeutice sunt esențiale pentru prevenirea puseelor induse medicamentos și pentru menținerea controlului clinic al psoriazisului.

Capitolul 9 – Considerații privind riscul oncologic la pacienții cu psoriazis

Riscul oncologic asociat psoriazisului este un subiect de interes major, întrucât această boală inflamatorie cronică presupune atât factori de risc intrinseci, cât și consecințe generate de terapiile utilizate. Expunerea cumulativă la radiații ultraviolete, imunosupresia și administrarea pe termen lung a terapiilor sistemice se numără printre elementele care pot favoriza dezvoltarea cancerelor cutanate, inclusiv melanomul și carcinoamele non-melanom. Melanomul, prin agresivitatea și potențialul său metastatic, impune o evaluare atentă și o monitorizare constantă, având la bază o interacțiune complexă între predispoziția genetică și expunerea la radiații UV.

Inhibitorii TNF- α au fost analizați în numeroase studii în raport cu riscul de melanom. Deși au fost raportate cazuri izolate de melanom la pacienți aflați sub tratament cu adalimumab sau infliximab, literatura nu a confirmat o relație cauzală directă. Totuși, imunosupresia indusă de aceste terapii poate afecta supravegherea imunologică, ceea ce justifică prudența și nevoia de evaluare dermatologică periodică, în special la pacienții cu factori de risc cumulativi.

În ceea ce privește inhibitorii IL-17 și IL-23, datele disponibile sunt încurajatoare. Analizele recente arată o incidență redusă a cazurilor de melanom și a cancerelor cutanate non-melanom în rândul pacienților tratați cu aceste molecule, sugerând un profil de siguranță

oncologică mai favorabil. Totuși, având în vedere caracterul relativ recent al acestor terapii, este necesară o monitorizare atentă și studii suplimentare pe termen lung pentru a confirma aceste rezultate.

Utilizarea terapiilor biologice la pacienții cu antecedente oncologice reprezintă o provocare, deoarece lipsa unor protocoale unitare și reticența justificată a clinicianului pot limita accesul la tratamente eficiente. În aceste cazuri, decizia trebuie adaptată individual, printr-o evaluare atentă a raportului risc–beneficiu. Examinările dermatologice regulate, dermatoscopia de control și urmărirea atentă a nevilor sau a leziunilor noi apărute sunt esențiale pentru a reduce riscurile și pentru a menține echilibrul între eficiența terapeutică și siguranța pe termen lung. Astfel, problema riscului oncologic în psoriazis nu trebuie privită unilateral, ci integrată într-o strategie complexă de monitorizare și supraveghere, care să răspundă atât nevoilor pacientului, cât și provocărilor ridicate de terapiile moderne.

CAPITOLUL 10. Nevii melanocitari în contextul psoriazisului și al terapiilor biologice

Nevii melanocitari constituie proliferări benigne ale melanocitelor și sunt întâlniți frecvent în populația generală. Din punct de vedere clinic, se prezintă ca leziuni bine delimitate, simetrice, cu pigment distribuit uniform, având în general dimensiuni reduse. Clasificarea lor se face în funcție de localizarea melanocitelor: joncțională, intradermică și compusă, iar o categorie aparte o constituie nevi displazici, care pot prezenta caracteristici atipice și care sunt recunoscuți drept markeri independenți de risc pentru melanom. Prezența unui număr crescut de nevi, în special cu trăsături atipice, se asociază cu un risc oncologic mai mare, motiv pentru care evaluarea dermatologică periodică este recomandată internațional.

Instrumentele moderne de diagnostic, precum dermatoscopia și microscopia confocală în vivo, au revoluționat evaluarea nevilor. Dermatoscopia permite vizualizarea arhitecturii pigmentare nevăzute cu ochiul liber, iar microscopia confocală oferă detalii la rezoluție celulară, utile în cazurile cu suspiciuni diagnostice. Totuși, limitările microscopiei confocale, precum penetrarea redusă în profunzime și necesitatea unei expertize avansate, fac ca standardul de aur să rămână examenul histopatologic, obligatoriu în cazul leziunilor suspecte.

Relația dintre psoriazis și nevii melanocitari a devenit un domeniu de interes în ultimii ani. Studiile arată că pacienții cu psoriazis pot avea un număr mai redus de nevi comparativ cu populația generală, ipoteză explicată prin rolul citokinelor inflamatorii (IL-17, TNF- α , IL-6), care ar putea inhiba proliferarea melanocitară. Totuși, datele rămân contradictorii, unele cercetări sugerând că inflamația sistemică ar putea influența dimensiunea și morfologia leziunilor.

Impactul terapiilor biologice asupra nevilor este un aspect deosebit de important. Unele studii au raportat că pacienții cu psoriazis aflați sub tratament biologic prezintă un număr mai mare de nevi comparativ cu cei tratați prin terapii convenționale, ceea ce ridică ipoteza reducerii efectului protector exercitat de inflamația cronică. Cu toate acestea, majoritatea datelor disponibile arată că leziunile melanocitare rămân stabile clinic și dermatoscopic pe parcursul terapiei biologice, fără modificări arhitecturale sau apariția unor transformări maligne.

În practică, monitorizarea dermatoscopică periodică este esențială la pacienții cu psoriazis tratați cu agenți biologici, în special la cei cu factori de risc cumulativi. Evaluarea sistematică, completată de examene histopatologice atunci când există suspiciuni, asigură depistarea precoce a posibilelor transformări maligne și susține o conduită sigură și eficientă. În acest context, supravegherea atentă și interdisciplinară rămâne un element cheie în managementul pacienților cu psoriazis și leziuni melanocitare.

Capitolul 11 – Leziuni cutanate benigne non-melanocitare în contextul psoriazisului și al terapiei biologice

Influența psoriazisului și a terapiilor biologice asupra leziunilor benigne non-melanocitare rămâne insuficient definită, însă observațiile clinice din ultimii ani indică posibile modificări ale peisajului tegumentar dincolo de plăcile psoriazice. Blocada citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-17, IL-23) modelează homeostazia epidermică și poate interfera cu procese vasculare și pigmentare, motiv pentru care sunt descrise mai frecvent angioame, lentigo-uri solare și keratoze seboreice la pacienții aflați sub tratament biologic. Acest tablou justifică o supraveghere orientată, cu integrarea dermatoscopiei și, la nevoie, a tehnicilor imagistice avansate.

Keratozele seboreice sunt cele mai frecvente tumori benigne ale epidermului, cu distribuție predominantă pe zone fotoexpuse, aspect verucos și variabilitate pigmentară. În psoriazis, problema este mai ales de ordin practic: inflamația cronică și hiperproliferarea keratinocitară pot mima sau masca aceste leziuni, complicând diagnosticul diferențial, mai ales în absența dermatoscopiei. Terapiile biologice ar putea modifica dinamica proliferativă a epidermului, însă dovezile sunt fragmentare. De aici necesitatea unei monitorizări consecvente, pentru a evita supradiagnosticul sau, dimpotrivă, întârzierea exciziei atunci când apar trăsături atipice.

Prezența lentigo-ului solar reflectă fotodeteriorarea cumulativă: aspect clinic de macule brune, plate, pe față și extremități, alimentate de expunerea la radiații UV, inflamație cronică și stres oxidativ. La pacienții cu psoriazis, evaluarea acestor leziuni se suprapune peste istoricul de fototerapie și protecție solară, iar terapia biologică nu pare, în prezent, să crească un risc specific, dar poate schimba contextul imunologic local. Rămân prioritare fotoprotecția consecventă și diferențierea corectă față de alte entități pigmentare cu semnificație oncologică.

Angioamele (în special „cherry angiomas”) sunt papule vasculare benigne, frecvente odată cu vârsta și influențate de factori genetici și de mediu. În practica curentă s-a observat uneori o creștere a numărului lor sub terapie biologică, ipoteză plauzibilă prin remodelarea căilor citokinice cu impact microvascular, dar încă nevalidată sistematic. Fără semnificație clinică deosebită, aceste leziuni devin totuși relevante când apar brusc, se multiplică accelerat sau coexistă cu alți factori de risc, situații în care controlul dermatologic nu trebuie amânat.

În ansamblu, datele disponibile susțin o atitudine prudentă și structurată: examinare cutanată periodică, dermatoscopie pentru leziunile noi sau modificate, documentare fotografică și triaj prompt către excizie când apar criterii de atipie. În primele luni de tratament biologic, ritmul controalelor poate fi intensificat, mai ales la pacienții cu factori de risc cumulativi (fototip deschis, expunere UV, istoric de fototerapie, vârstă). Această supraveghere sistematică permite menținerea echilibrului între beneficiul controlului inflamator și siguranța pe termen lung a pacienților

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 12 – Ipoteza de lucru și obiectivele studiului

Ipoteza de lucru a acestui studiu pornește de la premisa că terapiile biologice, deși au schimbat fundamental managementul psoriazisului moderat și sever, prin blocarea selectivă a unor citokine proinflamatorii precum TNF- α , IL-17, IL-12/23 și IL-23, ar putea exercita influențe și asupra altor structuri cutanate decât placa psoriazică. Dacă eficiența lor în controlul inflamației și ameliorarea simptomatologiei este deja bine documentată, efectele pe termen lung asupra leziunilor cutanate benigne rămân insuficient explorate.

În acest context, studiul a inclus atât leziuni melanocitare (nevi pigmentari), cât și non-melanocitare (keratoze seboreice, angioame, lentigo-uri solare, dar și papiloame, keratoze actinice sau keratoacantoame), cu scopul de a observa modul în care acestea evoluează sub influența tratamentului biologic. Analiza s-a concentrat în special asupra keratozelor seboreice, angioamelor și lentiginelor solare, întrucât acestea au fost cel mai frecvent întâlnite în lotul studiat și au permis interpretări statistice solide. Nevii melanocitari au constituit un subgrup distinct, considerat relevant prin ipoteza că aceștia ar putea prezenta o stabilitate mai mare comparativ cu alte structuri cutanate, în pofida imunomodulării sistemice.

Se presupune că aceste influențe pot fi de natură morfologică sau cantitativă și ar putea varia în funcție de clasa terapeutică utilizată, durata expunerii la tratament, particularitățile pacientului (vârstă, sex, profil hormonal, comorbidități) și factori externi precum expunerea solară sau fumatul. Monitorizarea longitudinală prin dermatoscopie digitală Fotofinder și, în cazuri selecționate, prin microscopie confocală in vivo, a permis urmărirea detaliată a acestor leziuni, oferind repere obiective asupra posibilelor modificări subtile asociate terapiei biologice.

Obiectivul general al cercetării a fost evaluarea influenței terapiilor biologice asupra evoluției leziunilor cutanate benigne la pacienții cu psoriazis, cu scopul de a identifica corelații între modificările observate și factori clinici, demografici sau terapeutici, precum și de a analiza eventuale diferențe între clasele de agenți biologici.

Obiectivele specifice au vizat:

1. Evaluarea evoluției dermatoscopice a nevilor pigmentari sub tratament biologic.
2. Documentarea modificărilor keratozelor seboreice, în funcție de tipul agentului și durata tratamentului.

3. Analiza lentiginelor solare raportat la expunerea UV, fototip și tratament biologic.
4. Observarea evoluției angioamelor în corelație cu vârsta, profilul hormonal și comorbiditățile.
5. Investigarea altor leziuni benigne (keratoze actinice, papiloame, keratoacantoame) în timpul terapiei.
6. Corelarea modificărilor cu clasa terapeutică utilizată (anti-TNF- α , anti-IL-17, anti-IL-23) și durata tratamentului.
7. Analiza impactului istoricului terapeutic anterior asupra evoluției leziunilor.
8. Identificarea unor tipare dermatoscopice utile pentru monitorizarea pe termen lung a pacienților aflați sub terapie biologică.

Astfel formulat, capitolul stabilește cadrul conceptual și direcțiile de investigare ale studiului, punând accent pe necesitatea de a înțelege efectele mai puțin vizibile ale terapiilor biologice asupra tegumentului și pe importanța monitorizării atente a pacienților tratați prin aceste metode moderne.

Capitolul 13 – Metodologia generală a studiului

Studiul a fost conceput ca o analiză observațională retrospectivă, desfășurată pe parcursul a cinci ani (2019–2024) în cadrul Secției Clinice de Dermatovenerologie a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Parascheva” din Galați. Lotul a cuprins 60 de pacienți diagnosticați cu psoriazis vulgar moderat-sever, aflați sub tratament biologic, monitorizați clinic și dermatoscopic. Documentarea s-a bazat pe dosarele medicale fizice și electronice, precum și pe registrele naționale.

Evaluarea leziunilor cutanate a fost realizată prin dermatoscopie manuală (Heine Delta 20P, DermLite DL1), urmată de documentare dermatoscopică digitală standardizată cu Fotofinder Medicam 1000. Monitorizarea extensiei bolii s-a efectuat prin scorul PASI și prin DLQI, calculate la momentul inițial și ulterior la 3, 6 și 12 luni. Pentru cazurile cu aspect dermatoscopic atipic s-a utilizat și microscopia confocală in vivo.

Analiza a vizat patru tipuri principale de leziuni cutanate benigne – nevi melanocitari, keratoze seboreice, angioame și lentigo-uri solare, acestea fiind cele mai frecvent întâlnite și permițând interpretări statistice relevante. Alte leziuni (keratoze actinice, papiloame, keratoacantoame) au fost documentate, dar nu incluse în analiza statistică din cauza frecvenței reduse sau a variabilității morfologice. Această structurare a permis o abordare unitară, prin care s-au putut diferenția potențialele efecte ale terapiilor biologice asupra diverselor tipuri de leziuni.

Criteriile de includere au vizat pacienți adulți cu psoriazis vulgar confirmat histopatologic, eligibili pentru terapie biologică conform protocolului național, aflați sub tratament de cel puțin trei luni și cu dosar medical complet.

Criteriile de excludere au vizat lipsa unor date medicale complete, întreruperea terapiei și pierderea din evidență, contraindicații absolute pentru terapii biologice, istoric oncologic, sau tratamente concomitente care puteau interfera cu rezultatele.

Variabilele analizate au inclus date demografice și de stil de viață (vârstă, sex, IMC, fumat, alcool, expunere UV), parametri clinici ai psoriazisului (manifestări cutanate și articulare, antecedente familiale, scorurile PASI și DLQI), tipul și durata terapiei biologice (anti-TNF- α , anti-IL-17, anti-IL-23), istoricul terapeutic anterior și comorbiditățile (metabolice, cardiovasculare, endocrine, infecțioase). Evaluarea dermatoscopică a urmărit modificările numerice și morfologice ale nevilor, keratozelor, angioamelor și lentiginelor solare.

Analiza statistică a fost realizată cu SPSS v29, folosind teste de distribuție (Fisher, Chi-pătrat), teste comparative parametrice și neparametrice (t-Student, ANOVA, Mann–Whitney, Kruskal–Wallis) și corelații Pearson. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$, iar $p < 0,01$ a fost considerat foarte semnificativ.

Aspectele etice au fost respectate conform Declarației de la Helsinki. Studiul a primit aprobarea Comisiei de Etică al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase “Sf Cuvioasa Parascheva” Galați, ale Colegiului Medicilor și ale Universității „Dunărea de Jos” din Galați. Toți pacienții au semnat consimțământ informat, iar datele au fost anonimizate pentru păstrarea confidențialității.

CAPITOLUL 14. Rezultate

În cadrul studiului au fost documentate și analizate dermatoscopic mai multe tipuri de leziuni cutanate benigne. Raportarea statistică s-a concentrat asupra celor mai frecvent întâlnite: nevi pigmentari, keratoze seboreice, angioame și lentigo solare. Alte leziuni, precum papiloamele sau keratozele actinice, au fost consemnate, dar nu au fost incluse în analiza finală, întrucât frecvența și distribuția lor nu permiteau interpretări statistice relevante.

14.1 Caracteristici generale ale lotului de pacienți

Lotul a inclus 60 de pacienți cu psoriazis vulgar moderat-sever, dintre care două treimi erau bărbați (66,7%) și o treime femei (33,3%). Majoritatea provenea din mediul urban (70,0%), restul din mediul rural (30,0%). Vârsta medie a pacienților a fost de aproximativ 55 de ani, cu variații între 23 și 80 de ani. Femeile au avut în medie o vârstă ușor mai mare decât bărbații. Greutatea medie a fost de 88 kg la bărbați și 76 kg la femei, în timp ce înălțimea medie a fost de 1,74 m la bărbați și 1,64 m la femei. Indicele de masă corporală a avut o valoare globală medie de 28,7, cu diferențe nesemnificative între sexe.

Analiza stării de nutriție a arătat că 40% dintre pacienți erau supraponderali și aproape o treime prezentau obezitate, în timp ce doar un sfert aveau valori normale ale IMC. În ceea ce privește factorii de risc și caracteristicile clinice, peste jumătate dintre pacienți erau nefumători, iar 60% consumau ocazional alcool. Dintre femei, 80% se aflau la menopauză. Osteoporoza a fost diagnosticată la 13% dintre pacienți, expunerea cronică la radiații ultraviolete la o treime dintre aceștia, iar un sfert prezentau antecedente de arsuri solare. Fototipul cutanat predominant a fost III (63,3%), urmat de fototipul II (31,7%) și IV (5%). Niciun pacient nu a prezentat antecedente de melanom sau alte malignități, criteriu care a constituit, de altfel, un element de excludere din studiu.

Durata medie a tratamentului biologic a fost de aproximativ 62 de luni, cu valori între 10 și 180 de luni. Cele mai utilizate terapii au fost inhibitorii de IL-17 (41,7%), urmați de inhibitorii TNF-alfa (30%) și inhibitorii IL-23 (28,3%). În ceea ce privește tratamentele anterioare, aproape un sfert dintre pacienți utilizaseră beta-blocante, iar 41,7% antiinflamatoare nesteroidiene. Majoritatea prezentau forme sporadice de psoriazis, însă un sfert aveau antecedente familiale. Artropatia psoriatică a fost prezentă la 25 de pacienți, cu distribuție variabilă: periferică (16,7%), mixtă (15%) sau axială (11,7%). Localizările cutanate frecvente au inclus scalpul și unghiile (83,3% fiecare), urmate de zonele palmoplantare (38,3%) și de regiunea genitală (8,3%).

Scorul PASI mediu inițial a fost de 26, corespunzător unor forme moderat-severe. Sub tratament biologic, acesta a scăzut semnificativ la toate intervalele de evaluare: la 3 luni media a fost 12,7, la 6 luni 5,8, iar la 12 luni 2,3. Reducerea rapidă a severității bolii a permis atingerea unor rate ridicate de răspuns PASI 90 și chiar clearance complet (PASI 100). Evoluția DLQI a urmat un model similar: de la o valoare inițială de 21, scorul s-a redus la 10,5 la 3 luni, 5,9 la 6 luni și 2,0 la un an, confirmând îmbunătățirea substanțială a calității vieții.

Analiza comorbidităților a arătat o prevalență crescută a afectării hepatice (58,3%), sindrom biologic inflamator (46,7%) și boli cardiovasculare (36,7%). Alte comorbidități frecvente au inclus patologia locomotorie (23,3%), diabetul zaharat (18,3%), BPOC (15%) și infecțiile urinare recurente (11,7%). Hipertensiunea arterială a fost prezentă la 41,7% dintre pacienți.

În ceea ce privește istoricul terapeutic, aproape două treimi dintre pacienți au urmat chimioprofilaxie antituberculoasă înainte de inițierea terapiei biologice, iar 95% utilizaseră anterior metotrexat, conform protocolului național. Unii pacienți au beneficiat și de PUVA (11,7%) sau UVB (16,7%). Printre afecțiunile cutanate asociate s-au numărat infecții bacteriene, fungice sau virale (23,3%), dermatită seboreică (21,7%), rozacee (8,3%), lichen plan (6,7%) și acanthosis nigricans (3,3%).

14.2 Analiza inițială a leziunilor cutanate documentate

Analiza inițială a vizat numărul total de leziuni cutanate observate la pacienți, oferind un punct de referință pentru monitorizarea ulterioară.

Numărul mediu de nevi melanocitari a fost de aproximativ 14 per pacient, cu variații între 5 și 27. La mai mult de jumătate dintre pacienți nu au apărut nevi noi în perioada de urmărire, în timp ce la 27% a apărut câte un nev nou, iar la 13% câte doi. Cazurile cu trei nevi noi au fost rare (3,3%), iar leziunile atipice au fost documentate la 8,3% dintre pacienți. Topografic, nevii au fost localizați cel mai frecvent pe membrele superioare (50%) și trunchi (40%), fiind rar întâlniți pe scalp sau toracele anterior.

Numărul de angioame a variat între 0 și 24 per pacient, media fiind de aproximativ 6 leziuni, cu cele mai frecvente valori între 2 și 4. În cazul lentiginelor solare, numărul a variat considerabil, între 0 și 62, cu o medie de 16 leziuni și o mediană de 12. Cele mai frecvente situații au fost cele cu 11 lentigo solare.

Keratozele actinice au fost rare, 80% dintre pacienți neprezentând nicio leziune. Dintre cei afectați, majoritatea au avut una sau două formațiuni.

Keratozele seboreice au avut o medie de 6 leziuni per pacient, variind între 0 și 23. Peste jumătate dintre pacienți nu au dezvoltat leziuni noi în timpul monitorizării, însă la 30% a apărut o leziune suplimentară și la 13% două.

Aceste date oferă un punct de plecare solid pentru înțelegerea evoluției fiecărei categorii de leziuni cutanate în contextul terapiei biologice, aspecte care vor fi detaliate în subcapitolele următoare

14.3. Rezultatele evaluării clinice și dermatoscopice a nevilor melanocitari

Analiza nevilor melanocitari a reprezentat una dintre componentele centrale ale studiului, aceștia fiind leziuni frecvent întâlnite în lotul de pacienți și cu o relevanță deosebită în contextul monitorizării dermatologice pe termen lung a terapiei biologice.

14.3.1. Analiza nevilor melanocitari captați inițial

La momentul inițial, numărul de nevi melanocitari documentați dermatoscopic a variat între 5 și 27 per pacient, cu o medie de aproximativ 14 leziuni ($13,95 \pm 4,96$). Distribuția lor a fost relativ uniformă, fără diferențe semnificative statistic între sexe sau mediul de proveniență, deși valorile medii au fost ușor mai ridicate la femei și la pacienții din mediul urban. În ceea ce privește statusul ponderal, cea mai mare valoare medie s-a înregistrat la pacienții supraponderali ($15,04 \pm 5,63$), însă diferențele față de celelalte categorii nu au fost semnificative.

Analiza factorilor comportamentali a arătat că nefumătorii au avut, în medie, mai mulți nevi comparativ cu fumătorii (14,94 vs. 12,65), iar consumatorii ocazionali de alcool au prezentat valori apropiate de abștinenți. La femeile aflate la menopauză și la pacienții cu osteoporoză s-au înregistrat medii discret mai ridicate, fără a atinge pragul de semnificație statistică. În schimb, pacienții cu expunere cronică la radiații ultraviolete sau cu istoric de arsuri solare au avut un număr mediu mai scăzut de nevi, sugerând o posibilă influență a factorilor de mediu asupra profilului pigmentar.

O observație particulară a fost reprezentată de pacienții cu antecedente de keratoacantom, care au prezentat un număr mediu semnificativ mai mare de nevi (17,67), deși semnificația statistică a fost limitată de numărul redus de cazuri. De asemenea, analiza în funcție de fototip a

evidențiat valori mai mari la pacienții cu fototip II și IV, comparativ cu cei cu fototip III, fără diferențe semnificative.

În raport cu istoricul terapeutic, pacienții care utilizaseră beta-blocante sau antiinflamatoare nesteroidiene au prezentat medii ușor crescute, iar cei cu antecedente familiale de psoriazis au avut o tendință spre valori mai mari comparativ cu formele sporadice. Interesant este faptul că pacienții cu afectare articulară axială și cei cu localizare genitală a bolii au avut un număr mediu semnificativ mai ridicat de nevi, în cazul afectării genitale diferența fiind statistic semnificativă ($p = 0,035$). Această constatare ar putea reflecta o asociere indirectă între severitatea și particularitățile clinice ale bolii și comportamentul leziunilor melanocitare.

Din perspectiva comorbidităților, nu s-au identificat diferențe cu relevanță statistică, însă pacienții cu sindrom biologic inflamator, BPOC sau evenimente cardiovasculare majore au prezentat valori medii ușor crescute. La polul opus, pacienții cu diabet zaharat și cei cu infecții virale hepatice au avut valori mai reduse, în special ultimii, unde diferența numerică (9 nevi în medie față de 14 la restul pacienților) a fost sugestivă, deși nesemnificativă statistic. În ceea ce privește istoricul terapeutic anterior inițierii biologicelor, pacienții care urmaseră chimioprofilaxie antituberculoasă, tratament cu metotrexat sau fototerapie UVB au prezentat valori comparabile, în timp ce cei cu tratament PUVA au avut un număr mediu discret mai redus. Aceste rezultate sugerează că expunerea la terapii sistemice sau fototerapie nu pare să influențeze semnificativ profilul pigmentar, deși pot fi observate tendințe individuale.

14.3.2. Evaluarea nevilor noi în perioada de monitorizare

Pe parcursul monitorizării, la majoritatea pacienților (56,7%) nu au apărut nevi noi. Într-un sfert din cazuri s-a înregistrat apariția unui singur nev, iar în 13,3% au fost identificați doi nevi noi. Doar la 3,3% dintre pacienți au fost documentate trei leziuni noi. Distribuția acestora nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în funcție de sex, mediul de proveniență sau vârstă, deși pacienții fără apariția de nevi noi au fost ușor mai vârstnici și cu un indice de masă corporală mai scăzut. Un element distinctiv a fost reprezentat de fototip: pacienții la care au apărut doi nevi noi au prezentat predominant fototip II (70,0%), în timp ce fototipurile III și IV au predominat în grupurile fără nevi noi sau cu un singur nev. În ceea ce privește terapia biologică, cei cu doi nevi noi au fost tratați preponderent cu inhibitori IL-23, în timp ce inhibitorii TNF- α nu au fost utilizați

în acest grup. În plus, acești pacienți au avut o prevalență mai mare a afectării genitale și palmoplantare, diferența pentru localizarea genitală fiind semnificativă statistic.

14.3.3. Caracteristicile nevilor atipici

Nevii atipici au fost documentați la cinci pacienți (8,3%), toți provenind din mediul urban și majoritar de sex masculin. Aceștia s-au caracterizat printr-un indice de masă corporală semnificativ mai scăzut ($p = 0,042$) comparativ cu restul lotului, reprezentând singura diferență cu relevanță statistică. Alte caracteristici – precum antecedentele familiale de psoriazis, afectarea articulară axială sau istoric de keratoacantom – au fost mai frecvente în acest subgrup, dar fără semnificație statistică. Toți pacienții cu nevi atipici erau biologic naivi și prezentau afectare unghială.

În ansamblu, analiza nevilor melanocitari arată că, deși nu s-au evidențiat modificări semnificative numerice sau morfologice sub tratament biologic, anumite particularități clinice și terapeutice pot influența profilul pigmentar. Apariția de nevi noi a fost limitată, iar cazurile de nevi atipici au fost rare și fără transformare malignă, ceea ce sugerează o stabilitate relativă a acestor leziuni sub terapie biologică, cu excepția unor contexte clinice particulare ce necesită monitorizare atentă.

14.4. Rezultatele evaluării keratozelor seboreice în cadrul lotului analizat

Numărul de keratoze seboreice a variat între 0 și 23 leziuni/pacient. Mediile au fost ușor mai mari la bărbați față de femei ($6,35 \pm 4,544$ vs. $5,70 \pm 2,940$; $p = 0,783$) și în mediul rural comparativ cu urban ($7,22 \pm 3,671$ vs. $5,67 \pm 4,177$; $p = 0,158$), fără semnificație statistică.

La variabile clinice, s-au observat: mai puține leziuni la fumători decât la nefumători ($5,23 \pm 4,033$ vs. $6,82 \pm 4,011$; $p = 0,041$), un număr mai mare la femeile la menopauză comparativ cu premenopauză ($6,31$ vs. $3,25$; $p = 0,080$, nesemnificativ) și o creștere semnificativă în prezența osteoporozei ($9,63$ vs. $5,60$; $p = 0,014$). Expunerea cronică la UV s-a asociat cu o diferență mică ($6,55$ vs. $5,93$; $p = 0,665$), iar istoricul de arsuri solare nu a modificat mediile ($6,00$ vs. $6,18$; $p = 0,788$). Istoricul de keratoacantom s-a corelat cu o încărcătură mult mai mare ($15,33$ vs. $5,65$; $p = 0,016$). După fototip: II— $5,42$; III— $6,71$; IV— $3,33$ ($p = 0,279$).

Clasele de agenți biologici au diferențiat semnificativ numărul de keratoze: anti-TNF- α $8,50 \pm 4,866$; anti-IL-17 $5,60 \pm 3,452$; anti-IL-23 $4,41 \pm 2,830$ ($p = 0,016$). Statutul de pacient biologic naiv nu a influențat rezultatul ($6,11$ vs. $6,23$; $p = 0,493$). Tendințe spre valori mai mari s-au notat la pacienții cu istoric de β -blocante ($7,50$ vs. $5,72$; $p = 0,051$) și AINS ($6,84$ vs. $5,63$; $p = 0,163$), fără semnificație statistică. Pacienții cu antecedente familiale de psoriazis au avut semnificativ mai puține leziuni decât cei cu forme sporadice ($4,40$ vs. $6,71$; $p = 0,031$). Afectarea articulară (absentă/axială/periferică/mixtă: $6,12/6,43/6,50/5,56$; $p = 0,755$), genitală ($5,00$ vs. $6,24$; $p = 0,550$), a scalpului ($6,28$ vs. $5,40$; $p = 0,834$), palmoplantară ($5,70$ vs. $6,41$; $p = 0,614$) și unghială ($6,00$ vs. $6,80$; $p = 0,865$) nu au influențat semnificativ numărul de leziuni.

Comorbiditățile asociate semnificativ au fost: patologia cardiovasculară ($8,14$ vs. $4,97$; $p = 0,005$), afecțiunile locomotorii ($8,21$ vs. $5,50$; $p = 0,025$), afectarea renală ($17,00$ vs. $5,76$; $p = 0,010$) și hipertensiunea arterială ($8,16$ vs. $4,69$; $p < 0,001$). Nu s-au înregistrat asocieri semnificative pentru: sindrom inflamator ($p = 0,062$), disfuncții endocrine ($p = 0,377$), diabet ($p = 0,477$), infecții urinare ($p = 0,194$), BPOC ($p = 0,154$), evenimente cardiovasculare majore ($p = 0,983$), intervenții chirurgicale ($p = 0,064$), patologie hepatică ($p = 0,208$), infecții virale hepatice ($p = 0,561$), anemie ($p = 0,123$) și trombocitopenie ($p = 0,875$).

Tratamentele anterioare nu au modificat semnificativ frecvența keratozelor: chimioprolaxie anti-TB ($6,89$ vs. $4,91$; $p = 0,099$), metotrexat ($6,09$ vs. $7,00$; $p = 0,455$), PUVA ($6,71$ vs. $6,06$; $p = 0,573$), UVB ($4,90$ vs. $6,38$; $p = 0,473$).

Analiza corelațiilor a evidențiat o asocierie puternică cu vârsta ($r = 0,717$; 95% CI $0,566$ – $0,821$; $p < 0,001$) și o asocierie modestă, dar semnificativă, cu durata terapiei biologice ($r = 0,270$; 95% CI $0,017$ – $0,490$; $p = 0,037$).

14.5. Date privind angioamele în cadrul lotului analizat

Femeile au prezentat un număr mediu semnificativ mai mare de angioame decât bărbații ($11,90 \pm 6,189$ vs. $3,33 \pm 2,129$; $p < 0,001$). Diferențele după mediul de proveniență au fost minime și nesemnificative (urban $6,45 \pm 5,976$ vs. rural $5,56 \pm 4,914$; $p = 0,801$).

După status ponderal s-a conturat o tendință de creștere a mediei odată cu IMC: subponderal $1,50$; normoponderal $4,47 \pm 3,159$; supraponderal $7,25 \pm 7,073$; obezitate $6,68 \pm 5,132$; fără semnificație statistică ($p = 0,224$).

Comportamente și factori clinici: fumătorii au avut semnificativ mai puține angioame decât nefumătorii ($4,04 \pm 3,605$ vs. $7,82 \pm 6,394$; $p = 0,030$), iar consumatorii ocazionali de alcool mai puține decât abștinenții ($4,25 \pm 4,017$ vs. $9,08 \pm 6,540$; $p = 0,002$). La femeile la menopauză media a fost mult mai mare ($13,44 \pm 5,796$) decât la premenopauză ($5,75 \pm 3,403$; $p = 0,011$). Osteoporoza s-a asociat cu o încărcătură mai mare ($10,88 \pm 4,794$ vs. $5,46 \pm 5,461$; $p = 0,003$). Expunerea cronică la UV ($5,40$ vs. $6,58$; $p = 0,670$), istoricul de arsuri solare ($5,31$ vs. $6,50$; $p = 0,424$), istoricul de keratoacantom ($5,67$ vs. $6,21$; $p = 0,975$) și fototipul (II $8,26$; III $5,11$; IV $6,67$; $p = 0,141$) nu au influențat semnificativ rezultatele.

Parametri terapeutici: pacienții biologic-naivi au avut valori ușor mai mici ($5,89 \pm 5,553$) decât cei cu expunere biologică anterioară ($7,23 \pm 6,112$; $p = 0,307$). Nu s-au observat diferențe după clasă biologică (anti-TNF- α $5,06 \pm 4,399$; anti-IL-17 $6,48 \pm 5,539$; anti-IL-23 $6,94 \pm 7,004$; $p = 0,798$). Istoricul de β -blocante s-a asociat cu o medie aproape dublă ($9,93 \pm 5,954$ vs. $5,04 \pm 5,094$; $p < 0,001$), în timp ce AINS au arătat doar o tendință ($7,20$ vs. $5,46$; $p = 0,145$). Antecedentele familiale de psoriazis nu au modificat semnificativ mediile ($7,87$ vs. $5,62$; $p = 0,454$).

Manifestări ale bolii: pacienții fără artropatie au avut în medie $3,76 \pm 3,124$ angioame, comparativ cu valori mult mai mari în formele axiale ($11,86 \pm 7,946$), periferice ($10,60 \pm 6,275$) și mixte ($6,00 \pm 5,123$); diferențele au fost semnificative ($p < 0,001$). Afectarea genitală s-a însoțit de o medie mai mare ($10,80 \pm 8,228$ vs. $5,76 \pm 5,267$; $p = 0,117$, nesemnificativ). Afectările scalpului, palmoplantare și unghiale nu au modificat semnificativ rezultatele.

Comorbidități: s-au înregistrat asocieri semnificative cu disfuncțiile endocrine ($17,00 \pm 7,211$ vs. $5,61 \pm 5,021$; $p = 0,009$), patologia cardiovasculară ($8,68 \pm 6,066$ vs. $4,74 \pm 4,919$; $p = 0,004$), patologia locomotorie ($8,21 \pm 5,010$ vs. $5,57 \pm 5,741$; $p = 0,026$) și hipertensiunea arterială ($8,28 \pm 6,011$ vs. $4,69 \pm 4,939$; $p = 0,007$). Diferențele nu au fost semnificative pentru sindrom inflamator, diabet, ITU, BPOC, intervenții chirurgicale, patologie hepatică, infecții virale hepatice, anemie sau trombocitopenie.

Tratamente anterioare: chimioprofilaxia anti-TB s-a asociat cu o medie mai mare ($7,41 \pm 6,180$ vs. $4,22 \pm 4,078$; $p = 0,018$), la fel și PUVA ($11,86 \pm 7,777$ vs. $5,43 \pm 4,936$; $p = 0,023$). Metotrexatul ($6,18$ vs. $6,33$; $p = 0,798$) și UVB ($5,30$ vs. $6,36$; $p = 0,631$) nu au influențat semnificativ.

14.6. Date privind lentigo solar în lotul analizat

Media numărului de lentigo solare a fost ușor mai mare la femei față de bărbați ($17,85 \pm 15,174$ vs. $15,13 \pm 13,217$; $p = 0,490$), fără semnificație statistică. Diferențele între mediul urban și rural au fost minime și nesemnificative ($15,74 \pm 14,918$ vs. $16,72 \pm 11,245$; $p = 0,415$).

După status ponderal nu s-au înregistrat diferențe semnificative ($p = 0,474$): cele mai mici valori la normoponderali ($11,13 \pm 9,606$), cele mai mari la supraponderali ($19,13 \pm 16,136$), cu medii intermediare la subponderali ($16,00 \pm 22,627$) și obezi ($16,00 \pm 12,702$).

Comportamente și factori clinici: fumătorii au avut semnificativ mai puține leziuni decât nefumătorii ($10,96 \pm 10,200$ vs. $19,91 \pm 15,080$; $p = 0,013$). Consumul ocazional de alcool s-a asociat cu o medie mai mică față de abștinenți ($14,33 \pm 11,253$ vs. $18,58 \pm 16,932$), fără semnificație ($p = 0,556$).

Menopauza ($20,44 \pm 15,659$ vs. $7,50 \pm 7,326$; $p = 0,080$) și osteoporoza ($20,63 \pm 11,032$ vs. $15,33 \pm 14,169$; $p = 0,107$) au arătat tendințe spre valori mai înalte, nesemnificative. Expunerea cronică la UV, istoricul de arsuri solare și fototipul nu au modificat semnificativ mediile. Pacienții cu antecedente de keratoacantom au avut aproape dublul valorilor ($34,00 \pm 17,349$ vs. $15,09 \pm 13,137$; $p = 0,056$), fără a atinge pragul de semnificație.

Parametri terapeutici: pacienții biologic-naivi au avut valori ușor mai ridicate față de cei cu expunere biologică ($16,38 \pm 15,070$ vs. $14,77 \pm 8,228$; $p = 0,634$). Între clasele biologice, mediile au fost: anti-TNF- α $20,72 \pm 13,127$; anti-IL-17 $14,16 \pm 13,813$; anti-IL-23 $13,82 \pm 14,165$; diferențele nu au fost semnificative ($p = 0,093$). Istoricul de β -blocante a arătat o tendință spre valori mai mari ($21,29 \pm 15,454$ vs. $14,43 \pm 13,062$; $p = 0,065$). Utilizarea AINS s-a asociat cu o medie semnificativ mai mare ($20,12 \pm 14,414$ vs. $13,11 \pm 12,815$; $p = 0,020$). Antecedentele familiale de psoriazis, tipul de artropatie și localizările particulare (genitală, scalp, palmo-plantară, unghială) nu au modificat semnificativ numărul de leziuni.

Comorbidități: au fost semnificativ mai multe leziuni la pacienții cu sindrom biologic inflamator ($20,93 \pm 14,259$ vs. $11,75 \pm 12,099$; $p = 0,002$), patologie cardiovasculară ($21,68 \pm 14,802$ vs. $12,76 \pm 12,277$; $p = 0,006$), antecedente de intervenții chirurgicale ($26,78 \pm 16,536$ vs. $14,14 \pm 12,551$; $p = 0,009$), afectare renală ($53,50 \pm 12,021$ vs. $14,74 \pm 12,021$; $p = 0,002$) și hipertensiune arterială ($21,44 \pm 14,385$ vs. $12,17 \pm 12,208$; $p = 0,003$). Pentru restul

comorbidităților (diabet, ITU, patologie locomotorie, BPOC, evenimente cardiovasculare majore, anemie etc.) diferențele au fost ne semnificative.

Tratamente anterioare: chimioprofilaxia anti-TB ($18,22 \pm 14,549$ vs. $12,52 \pm 12,071$; $p = 0,103$) și PUVA ($20,14 \pm 16,587$ vs. $15,49 \pm 13,517$; $p = 0,469$) au arătat tendințe spre valori mai mari, fără semnificație. Metotrexatul și UVB nu au influențat semnificativ mediile.

Dintre corelațiile analizate, cea mai relevantă a fost cu vârsta, unde s-a constatat o asocieri puternică și semnificativă statistic ($r = 0,718$; $p < 0,001$).

CAPITOLUL 15. Discuții

15.1 Nevi melanocitari

Psoriazisul, prin inflamația cronică și profilul citokinic dominat de TNF- α , IL-17 și IL-23, poate influența funcția melanocitelor și comportamentul nevilor melanocitari [5, 192]. Literatura de specialitate a raportat rezultate variabile, unele studii evidențiind un număr mai redus de nevi, iar altele descriind leziuni pigmentare mai mari sau cu trăsături atipice [186]. Apariția terapiilor biologice a adăugat o dimensiune suplimentară, existând raportări izolate privind proliferarea eruptivă a nevilor sub tratament anti-TNF și discuții referitoare la un posibil risc crescut de melanom. Totuși, studiile prospective nu au confirmat modificări displazice sau instabilitate morfologică pe termen scurt și mediu, ceea ce sugerează că riscul global este redus, dar justifică o monitorizare dermatologică atentă [185, 194, 209–213].

Rezultatele studiului nostru susțin aceste observații. Numărul mediu de nevi a fost mai mare la femei, diferență care poate fi corelată cu influențele hormonale din perioada de postmenopauză, unde estrogenii și testosteronul pot stimula proliferarea melanocitară [186, 214, 217]. Pacienții din mediul urban au prezentat un număr mai ridicat de nevi comparativ cu cei din mediul rural, aspect interpretabil prin diferențe în tiparele de expunere solară, cu expuneri intermitente și intense în mediul urban, față de expunerea cronică și uniformă din mediul rural [215]. Supraponderalitatea s-a asociat cu un număr mai mare de nevi, posibil prin menținerea unui

fond inflamator sistemic [191, 216]. În mod paradoxal, pacienții cu expunere cronică la radiații ultraviolete sau antecedente de arsuri solare au prezentat, în medie, mai puține leziuni, ceea ce poate fi explicat prin mecanisme de adaptare cutanată la stimulul repetitiv [192, 218].

Analiza a evidențiat, de asemenea, o densitate mai mare de nevi la nefumători, iar consumul ocazional de alcool s-a asociat cu valori ușor crescute comparativ cu abținerii, aspecte ce pot reflecta efecte imunomodulatorii [192]. Pacienții cu antecedente de keratoacantom au prezentat o medie mai ridicată a leziunilor pigmentare, ceea ce sugerează o predispoziție individuală și necesitatea unei monitorizări mai atente [219].

Fototipul cutanat a reprezentat un factor important: pacienții cu fototip II au avut cele mai mari valori medii, urmați de fototipurile IV și III. Aceste rezultate sunt concordante cu datele care arată că fototipurile deschise prezintă o sensibilitate crescută la radiațiile UV și o predispoziție mai mare la dezvoltarea de nevi displazici [220–222]. Evaluarea obiectivă a sensibilității cutanate prin fototestare a arătat discrepanțe față de percepția subiectivă a pacienților, ceea ce subliniază importanța consilierii individualizate privind fotoprotecția [223].

În ceea ce privește istoricul terapeutic, pacienții biologic-naivi au prezentat un număr mediu mai mic de nevi comparativ cu cei tratați, iar inhibitorii IL-17 s-au asociat cu cele mai ridicate valori, concordant cu datele raportate în literatura de specialitate [211, 212, 224]. De asemenea, pacienții cu comorbidități inflamatorii sau metabolice, precum obezitatea și dislipidemia, au avut un număr mai mare de nevi, ceea ce susține ipoteza că inflamația sistemică persistentă influențează proliferarea melanocitară [49, 53, 192, 225]. O tendință similară a fost observată la pacienții aflați sub tratament cu betablocante, aspect interpretat ca posibil rezultat al efectelor imunomodulatorii asupra microambientului cutanat [226].

Pe parcursul monitorizării, doar câțiva pacienți au dezvoltat nevi noi, iar numărul acestora nu a depășit două leziuni per pacient. Nu au fost identificate modificări dermatoscopice relevante sau semne de transformare displazică. Aceste date indică o stabilitate relativă a activității melanocitare sub tratamente biologice, în special sub inhibitorii IL-17 și IL-23, și contrazic îngrijorările ridicate de unele rapoarte izolate privind proliferarea eruptivă de nevi [211]. Tendințele observate sugerează o asociere mai frecventă a nevilor nou-apăruți cu comorbidități inflamatorii, obezitate, forme extinse de boală și tratamente cronice (inclusiv inhibitori IL-23, betablocante sau antiinflamatoare nesteroidiene), dar fără semnificație statistică.

În concluzie, apariția de nevi noi la pacienții cu psoriazis aflați sub terapie biologică este un fenomen rar și cu impact clinic limitat. Acesta nu impune modificarea conduitei terapeutice, însă justifică recomandarea unei monitorizări clinice și dermatoscopice regulate, mai ales la pacienții cu factori de risc cumulativi sau cu istoric de leziuni pigmentare instabile [211–213].

15.2 Keratoze seboreice

Keratozele seboreice sunt tumori cutanate benigne frecvente, influențate de vârstă, factori genetici, status hormonal și expunere UV. În contextul psoriazisului și al utilizării terapiilor sistemice moderne, în special biologice, interesul clinic vizează dacă aceste tratamente modifică incidența sau morfologia leziunilor. Deși literatura acordă prioritate eficienței biologicelor asupra plăcilor psoriazice, efectele asupra altor structuri epidermice rămân insuficient documentate. Prin prevalență, vizibilitate și variabilitate morfologică, keratozele seboreice pot funcționa ca indicator al microambientului epidermic și al echilibrului imun indus terapeutic, ceea ce justifică evaluarea lor sistematică în monitorizarea de lungă durată.

În lotul analizat, fumatul s-a asociat invers cu numărul de keratoze seboreice (fumători < nefumători; $p < 0,05$), ipoteză compatibilă cu posibile efecte ale nicotinei asupra diferențierii, apoptozei și migrației keratinocitare, dar care necesită prudență interpretativă, având în vedere riscurile dermatologice și sistemice bine cunoscute ale fumatului [227, 228]. La femeile în perioada de postmenopauză și la pacientele cu osteoporoză s-au înregistrat valori mai mari, sugerând rolul scăderii estrogenilor în alterarea homeostaziei cutanate și facilitarea proliferărilor epidermice benigne [201, 229, 230]. Istoricul de keratoacantom s-a asociat cu un număr semnificativ mai mare de keratoze seboreice, aspect care subliniază importanța antecedentelor dermatologice în profilarea riscului, deși datele susțin mai degrabă o coexistență de frecvență decât o relație cauzală demonstrată [231, 232].

Din perspectiva tratamentelor, inhibitorii TNF- α s-au asociat cu un număr mediu mai mare de keratoze seboreice decât inhibitorii IL-23 ($p < 0,05$), iar durata totală a terapiei biologice s-a corelat moderat și semnificativ cu numărul leziunilor ($r = 0,270$; $p < 0,05$). Raportările din literatură includ cazuri de apariție sau accelerare a keratozelor seboreice sub anti-TNF și o varietate de manifestări cutanate înrudite, fără a stabili însă o cauzalitate fermă [201, 233]. Mecanistic, inhibarea TNF- α poate perturba echilibrul citokinic și căile de semnalizare implicate în proliferarea/diferențierea keratinocitară (inclusiv EGFR/VEGF), pe un fond de inflamație cronică

și expunere UV, ceea ce ar putea facilita exprimarea clinică a leziunilor preexistente sau de novo [235, 236–238]. În contrast, pentru inhibitorii IL-23 și IL-17 lipsesc încă studii dedicate care să cuantifice impactul asupra keratozelor seboreice; observațiile noastre completează parțial această lacună și sugerează un profil diferit față de anti-TNF, posibil influențat și de expunerea mai scurtă cumulativă la aceste clase [234, 240]. Conceptul de „keratoză psoriaziformă” ilustrează, suplimentar, intersecția dintre proliferarea keratinocitară și inflamația cronică, cu fenotip histologic mixt între psoriazis și keratoză seboreică [241].

Asocieri medicamentoase suplimentare merită explorate: date preliminare sugerează relații complexe între AINS și patologia cutanată keratinocitară (eventual cu efecte protectoare asupra cancerelor cutanate non-melanom), dar implicațiile pentru leziunile benigne rămân insuficient investigate [242, 243]. Pentru betablocante există semnale divergente privind efecte imunomodulatorii și angiogenetice cu potențial impact asupra proliferărilor keratinocitare, inclusiv asupra keratozelor seboreice, context-dependente [244]. În plus, antecedentele de fototerapie (de pildă PUVA) pot contribui cumulativ la proliferări epidermice, ceea ce concordă cu tendințele observate la pacienții cu psoriazis expuși anterior la astfel de regimuri [246].

Pe scurt, datele obținute sugerează o asociere între numărul crescut de keratoze seboreice și expunerea prelungită la terapia anti-TNF, în contextul unor factori precum vârsta, statusul hormonal postmenopauză, comorbiditățile și influențele ambientale. Din punct de vedere practic, apariția de leziuni noi sub tratament biologic necesită o evaluare clinică riguroasă, diferențiere față de alte entități – inclusiv maligne – și, la nevoie, confirmare histopatologică. Direcțiile viitoare de cercetare vizează studii prospective de durată mai mare, cu loturi extinse, care să compare direct clasele biologice (TNF- α vs IL-23/IL-17), să evalueze impactul expunerilor cumulative (fototerapie, UV) și să clarifice rolul comedicațiilor în proliferările keratinocitare [239–246]

15.3 Angioame

Angioamele reprezintă leziuni vasculare benigne frecvente, a căror apariție este influențată de factori genetici, de mediu și de contextul biologic individual. Prevalența lor crește odată cu

vârsta, iar unele date sugerează o posibilă asociere cu anumite comorbidități sau antecedente familiale, fără a contura însă un rol predictiv cert [247, 248].

În lotul analizat, femeile au prezentat un număr semnificativ mai mare de angioame decât bărbații ($11,90 \pm 6,18$ vs. $3,33 \pm 2,12$; $p < 0,05$), diferență mai pronunțată la pacientele aflate în perioada de postmenopauză. Această observație este compatibilă cu rolul estrogenilor în menținerea integrității microvasculare și în reglarea angiogenezei, scăderea nivelului hormonal după menopauză fiind asociată cu inflamație vasculară și remodelare endotelială [249, 250].

Un aspect paradoxal a fost reprezentat de frecvența mai redusă a angioamelor la fumători și la consumatorii frecvenți de alcool, comparativ cu nefumătorii și abstenenții ($p < 0,05$). Semnificația acestor rezultate este incertă; s-a emis ipoteza că unele efecte imunomodulatorii ale nicotinei sau alcoolului ar putea modula răspunsul inflamator și expresia VEGF, dar mecanismele rămân neclare și necesită validări suplimentare [227, 251, 252].

Pacienții din mediul urban au prezentat valori ușor mai mari decât cei din mediul rural ($6,45 \pm 5,97$ vs. $5,56 \pm 4,91$), posibil prin expunerea cumulativă la factori proinflamatori precum poluarea atmosferică, alimentația procesată sau sedentarismul, factori descriși ca având impact asupra microvascularizației cutanate [253, 254].

În ceea ce privește tratamentul, inhibitorii IL-23 s-au asociat cu un număr mai mare de angioame decât atât pacienții biologic-naivi, cât și cei tratați cu inhibitori TNF- α ($6,94 \pm 7,00$ vs. $5,89 \pm 5,53$, respectiv $5,06 \pm 4,39$). Acest rezultat poate fi corelat cu efectele căii IL-23/Th17 asupra secreției de IL-17 și VEGF, procese proangiogenice implicate în psoriazis [255–260]. Deși teoretic blocarea IL-23 ar trebui să reducă angiogeneza, datele clinice sunt insuficiente pentru a demonstra o relație directă, fiind necesare studii suplimentare [259, 262, 192, 263].

Comorbiditățile cardiovasculare și metabolice au fost asociate în literatură cu o angiogenază accentuată, iar analiza noastră a confirmat o frecvență mai mare a angioamelor la pacienții cu astfel de patologii [261]. De asemenea, pacienții cu artrită psoriazică au prezentat un număr semnificativ mai ridicat comparativ cu cei fără afectare articulară ($9,64 \pm 6,67$ vs. $3,71 \pm 3,09$; $p < 0,001$), ceea ce susține ipoteza implicării inflamației sistemice și a nivelurilor crescute de VEGF în dezvoltarea acestor leziuni vasculare [265–267].

Tratamentul anterior cu ciclosporină a fost asociat în literatura de specialitate cu apariția hemangioamelor, iar remisia acestora după întreruperea terapiei sugerează un posibil efect farmacologic asupra proliferării vasculare [268–270]. În lotul nostru, pacienții cu antecedente de fototerapie PUVA au prezentat un număr mai mare de angioame comparativ cu cei tratați cu UVB sau metotrexat, ceea ce poate reflecta efectele cumulative ale psoralenului asociat cu UVA asupra structurilor vasculare. În schimb, metotrexatul, prin reducerea inflamației cronice și scăderea expresiei VEGF, ar putea limita angiogeneza și implicit apariția angioamelor [270–272].

Sindromul metabolic, frecvent asociat psoriazisului, s-a corelat la rândul său cu o frecvență mai mare a leziunilor vasculare, prin mecanisme ce includ inflamația cronică de intensitate redusă, rezistența la insulină și disfuncția endotelială [273, 274].

În concluzie, angioamele la pacienții cu psoriazis par a rezulta din interacțiunea complexă dintre vârstă, sex, status hormonal, inflamație sistemică, comorbidități metabolice, expuneri terapeutice și tipul de agent biologic utilizat. Deși aceste leziuni sunt benigne, apariția lor sub tratamente imunomodulatoare susține necesitatea unei monitorizări dermatologice regulate și a unor studii prospective menite să clarifice valoarea lor clinică și eventualul rol de marker indirect al angiogenezei în psoriazis [261].

15.4 Lentigo solar

Lentiginele solare sunt leziuni pigmentare frecvent asociate cu expunerea cronică la radiațiile ultraviolete și cu îmbătrânirea cutanată, însă dezvoltarea lor este influențată și de factori hormonal, metabolici și imunologici. În contextul pacienților cu psoriazis aflați sub tratament biologic, apariția acestor leziuni poate reflecta interacțiunea dintre inflamația sistemică, remodelarea epidermică și modularea răspunsului imun.

Analiza lotului a evidențiat o frecvență ușor mai mare a lentiginelor solare la femei și la pacienții din mediul rural, aspect explicabil prin combinația dintre factori hormonal, particularități de fototip și tipare comportamentale de expunere solară [275]. Mecanismele patogenice presupun

implicarea fibroblastelor dermice senescente, care, sub acțiunea radiațiilor UV, stimulează secreția de factori ce reglează melanogeneza [276]. Astfel, expunerea cumulativă la radiații UV rămâne principalul determinant al acestor leziuni [275].

Un rezultat paradoxal al studiului a fost prevalența mai redusă a lentiginelor la fumători comparativ cu nefumătorii, deși fumatul este cunoscut pentru efectele sale negative asupra pielii. Concluzii similare au fost raportate și în literatura de specialitate, unde nu s-au identificat diferențe semnificative între fumători și nefumători în privința prevalenței lentiginelor [277]. De asemenea, consumatorii ocazionali de alcool au prezentat un număr ușor mai mic de leziuni comparativ cu abstenenții, aspect ce sugerează posibile influențe indirecte ale comportamentelor de stil de viață asupra proceselor pigmentare.

Femeile aflate în perioada de postmenopauză și pacienții cu osteoporoză au prezentat frecvențe mai mari ale lentiginelor, fapt concordant cu rolul modificărilor hormonale asupra homeostaziei cutanate. Scăderea nivelului de estrogen favorizează subțierea dermului, reducerea regenerării și creșterea susceptibilității la radiații UV, mecanisme care contribuie la formarea leziunilor pigmentare [278–281]. Osteoporoza, prin mecanisme inflamatorii și metabolice asociate, poate amplifica aceste procese [280].

Comorbiditățile cronice (sindrom inflamator biologic, boli cardiovasculare, insuficiență renală, hipertensiune arterială) s-au corelat cu o prevalență crescută a lentiginelor. Aceste afecțiuni favorizează stresul oxidativ și eliberarea de citokine proinflamatorii, mecanisme care alterează funcția melanocitară și stimulează melanogeneza [282, 283]. Datele lui Imokawa confirmă rolul keratinocitelor disfuncționale în hiperplazia melanocitară, fenomen relevant pentru pacienții cu psoriazis, la care inflamația cutanată și sistemică este intensificată [241].

În lotul analizat, pacienții tratați cu inhibitori TNF- α au prezentat un număr mai mare de lentigine, sugerând o posibilă influență a acestor terapii asupra proceselor pigmentare [185]. În literatura de specialitate au fost raportate cazuri de apariție a lentiginelor în plăcile de psoriazis aflate în remisiune după administrarea unor terapii biologice diverse (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23). Autorii acestor observații au sugerat că blocarea selectivă a unor citokine implicate în inflamația cronică poate destabiliza microambientul cutanat și favoriza activarea melanocitelor, rezultând modificări pigmentare postinflamatorii [210, 284–287].

În concluzie, lentiginele solare la pacienții cu psoriazis reflectă o interacțiune complexă între expunerea cronică la radiații UV, statusul hormonal, procesele inflamatorii sistemice și efectele terapiilor biologice. Deși aceste leziuni sunt benigne, ele pot reprezenta un marker cutanat al impactului cumulativ al inflamației și al terapiei, ceea ce justifică integrarea lor în evaluările dermatologice periodice și adoptarea măsurilor profilactice adecvate, în special la pacienții cu factori de risc suplimentari.

15.5. Tehnici imagistice non-invazive în monitorizarea pacienților cu psoriazis

Monitorizarea dermatoscopică periodică a nevilor pigmentari și a altor structuri cutanate poate fi realizată fie cu ajutorul dermatoscoapelor portabile, fie prin videodermatoscopie digitală de tip Fotofinder, oferind un cadru esențial pentru supravegherea leziunilor cutanate în contextul tratamentelor biologice. Posibilitatea de a compara imaginile succesive în timp permite identificarea modificărilor subtile de arhitectură, distribuție pigmentară sau simetrie, contribuind astfel la diferențierea dintre modificările reactive și cele potențial displazice. În acest context, integrarea altor metode imagistice non-invazive poate aduce un plus de acuratețe în evaluarea răspunsului terapeutic cutanat.

Microscopia confocală in vivo a devenit, în ultimii ani, o metodă de investigație noninvazivă cu o valoare clinică considerabilă, datorită capacității sale de a reda în timp real, cu o rezoluție apropiată celei histologice, arhitectura pielii. În dermatologie, acest instrument s-a dovedit esențial în evaluarea și supravegherea unor leziuni cutanate complexe, în special în afecțiuni inflamatorii cronice precum psoriazisul.



Figura 66. Sistem de microscopie confocală in vivo VivaScope 1500/3000(sursa: website VivaScope) link: <https://www.vivascope.com/us/instant-optical-biopsy-in-vivo/vivascope-1500-3000-combo/>

În studiul nostru, microscopia confocală a fost utilizată selectiv, în special la pacienți inițiați recent pe molecule biologice de generație nouă, precum inhibitorii de IL-23, completând observațiile dermatoscopice înregistrate pe parcursul tratamentului. Această abordare integrată a oferit o perspectivă dinamică asupra evoluției tratamentului și fenomenului inflamator de la nivelul plăcii de psoriazis, permițând monitorizarea în paralel a modificărilor vasculare dermatoscopice (precum diminuarea treptată a aspectului de „dotted vessels” și a reducerii infiltratului inflamator evidențiat prin microscopie confocală la nivel epidermic și dermic).

Disparația precoce a acestor semne a constituit un indicator timpuriu al eficienței imunomodulării induse de noile terapii. În plus, începând cu a cincea săptămână de tratament, s-a remarcat reapariția contururilor luminoase ale papilelor dermice, așa-numitele „edged papillae”, un semn subtil, dar semnificativ, al reluării proceselor normale de pigmentare la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Această modificare poate fi interpretată drept un marker al reducerii hiperproliferării epidermice și al reintrării în homeostazie a proceselor de keratinizare, sub influența blocadei citokinelor inflamatorii.

Înainte instituirii tratamentului, aspectul de „edged papillae” era absent, reflectând ritmul accelerat al turnover-ului epidermic și activarea intensă a axelor inflamatorii mediate de citokinele pro-inflamatorii. După inițierea terapiei biologice, microscopia confocală a surprins nu doar transformări arhitecturale ale epidermului, ci și posibile indicii ale modificării funcției melanocitare, sugerând o relație directă între controlul inflamației sistemice și remodelarea microstructurală a pielii. Reaparitia acestui detaliu morfologic „edged papillae”, pe măsură ce fenomenul inflamator era controlat și plăcile de psoriazis prezentau semne de regresie, sugerează nu doar normalizarea ciclului de reînnoire epidermică (turnover celular), ci și restabilirea echilibrului funcțional al joncțiunii dermo-epidermice. Blocarea selectivă a axelor citokinice IL-23 și IL-17 pare să restabilească nu doar arhitectura tisulară, ci și funcția melanocitară, prin „reluarea secreției de interleukine implicate în menținerea echilibrului pigmentării. Reaparitia „edged papillae” după inițierea terapiei biologice consolidează ideea că procesele de regenerare epidermică și activitatea melanocitară sunt profund interconectate și dependente de echilibrul citokinic. Această relație fiziopatologică complexă poate oferi o explicație plauzibilă pentru apariția hiperpigmentărilor postinflamatorii și a modificărilor lentiginoase observate la unii pacienți cu psoriazis [288].

Prin aceste contribuții, microscopia confocală in vivo își confirmă utilitatea nu doar ca metodă diagnostică, ci și ca instrument de monitorizare în dinamică, capabil să surprindă tranzițiile subtile de la inflamație la remisiune. Alături de dermatoscopia digitală, care permite documentarea și compararea evolutivă a leziunilor, această tehnică oferă o perspectivă complementară, cu un plus de profunzime structurală. Împreună, cele două metode contribuie la monitorizarea atentă a siguranței și eficienței terapeutice în cazul pacienților cu psoriazis aflați pe terapie biologică.

15.6 Limitările studiului

Studiul de față prezintă anumite limite metodologice care trebuie avute în vedere la interpretarea rezultatelor. Lipsa unui grup de control alcătuit din pacienți cu psoriazis care nu beneficiază de terapie biologică restrânge posibilitatea de a stabili o relație cauzală directă între utilizarea terapiilor biologice și apariția leziunilor cutanate benigne. O comparație cu un lot similar de pacienți cărora nu li s-a administrat terapie biologică ar fi oferit un suport suplimentar pentru validarea observațiilor. Totuși, excluderea terapiei biologice ca variantă de tratament la pacienți eligibili ar fi ridicat probleme de ordin etic, iar identificarea unui lot martor similar, neexpus la terapii sistemice ar fi fost dificilă în contextul practicii clinice actuale, în care formele moderate și severe de boală sunt gestionate aproape exclusiv cu terapii sistemice. În plus, dimensiunea relativ redusă a lotului de pacienți și durata limitată a perioadei de urmărire pot influența capacitatea de generalizare a concluziilor. În aceste condiții, analiza s-a axat pe comparații interne în cadrul lotului studiat, iar interpretarea rezultatelor a fost realizată prin corelare cu datele existente din literatura de specialitate. În pofida acestor limitări metodologice, observațiile formulate pot oferi un punct de plecare solid pentru studii viitoare privind profilul cutanat de siguranță al terapiilor biologice și pot contribui la dezvoltarea unor strategii personalizate de monitorizare dermatologică.

CAPITOLUL 16. Concluzii

1. Nevii melanocitari au prezentat un comportament dermatoscopic stabil în majoritatea cazurilor. Nu au fost identificate modificări de pattern sau trăsături de instabilitate care să ridice suspiciuni clinice în contextul tratamentului biologic. Observațiile clinice și dermatoscopice susțin ideea că nevii melanocitari își păstrează stabilitatea morfologică pe durata terapiei biologice, fără a fi influențați în mod vizibil de acțiunea imunomodulatoare a tratamentului.
2. Rezultatele sugerează că, deși mecanismele inflamatorii implicate în psoriazis, precum activarea axei $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-17}/\text{IL-23}$, pot influența indirect dinamica melanocitară, în lotul analizat nu s-au observat modificări relevante ale densității sau morfologiei nevilor

3. Deși unele articole din literatură, în special prezentări de caz și studii observaționale izolate, au raportat apariția de nevi eruptivi sub terapie biologică, datele obținute în cadrul acestui studiu nu susțin o astfel de asociere. În lotul analizat, doar un număr restrâns de pacienți a prezentat nevi noi în cursul monitorizării, fiecare cu maximum 1–2 leziuni, fără caracteristici dermatoscopice atipice. Aceste observații susțin ideea că apariția de leziuni pigmentare noi sub terapie biologică este un fenomen rar, cu impact clinic limitat.
4. În studiul nostru, apariția de nevi noi a fost un fenomen rar, observat la un număr restrâns de pacienți, fiecare cu cel mult 1–2 leziuni, fără trăsături dermatoscopice suspecte. Pacienții la care s-au înregistrat aceste modificări au prezentat mai frecvent comorbidități inflamatorii, sindrom metabolic, forme clinice extinse de boală sau un istoric terapeutic complex. Acest tipar sugerează că un status inflamator accentuat sau un profil terapeutic complex ar putea constitui factori favorizanți în apariția punctuală a acestor modificări pigmentare.
5. Femeile aflate în perioada de postmenopauză și pacienții cu fototip Fitzpatrick II au prezentat un număr mediu mai mare de nevi, observație ce poate fi explicată prin influența factorilor hormonalți specifici menopauzei și prin sensibilitatea crescută la radiațiile ultraviolete, aspecte susținute și de literatura de specialitate.
6. Pacienții cu antecedente de keratoacantom au prezentat un număr mediu mai mare de nevi melanocitari, ceea ce poate indica o predispoziție individuală spre dezvoltarea concomitentă a mai multor tipuri de proliferări cutanate benigne. Acest fenomen ar putea fi explicat printr-un dezechilibru al răspunsului imun local sau printr-un teren genetic favorabil proliferării celulare la nivel cutanat.
7. Mediul de proveniență a influențat numărul mediu de nevi, pacienții din mediul urban prezentând un număr mai mare de nevi melanocitari comparativ cu cei din mediul rural. Această diferență poate fi explicată prin tipare distincte de expunere la radiații ultraviolete, în special prin expunerea intermitentă și intensă asociată activităților recreaționale în rândul populației urbane.
8. Pacienții supraponderali și obezi au prezentat, în medie, un număr mai mare de nevi melanocitari comparativ cu cei normoponderali. Această asociere ar putea reflecta impactul tulburărilor metabolice asupra echilibrului imunologic cutanat, prin mecanisme inflamatorii persistente care pot influența activitatea melanocitară.

9. Dintre clasele terapeutice analizate, inhibitorii IL-17 au fost asociați cu cel mai mare număr mediu de nevi melanocitari, urmați de inhibitorii IL-23 și TNF- α . Această tendință, deși nu a atins pragul de semnificație statistică, poate reflecta influențe diferite asupra compartimentului melanocitar în funcție de mecanismul de acțiune al fiecărei clase biologice. De asemenea, pacienții fără expunere anterioară la terapii biologice au prezentat un număr mediu ușor mai redus de nevi.
10. În cadrul studiului, pacienții cu antecedente de tratament cu betablocante au prezentat un număr mediu mai mare de nevi melanocitari comparativ cu cei fără acest istoric. Deși această diferență nu a fost semnificativă statistic, literatura de specialitate sugerează că betablocantele pot modula răspunsul imun local și pot crea un microambient cutanat favorabil proliferării melanocitare, ceea ce justifică investigarea în continuare a acestei ipoteze.
11. În lotul analizat, s-a observat o tendință către un număr mai redus de nevi la pacienții fumători, comparativ cu nefumătorii. Deși această diferență nu a fost semnificativă statistic, ea ar putea sugera un efect imunomodulator al fumatului asupra comportamentului melanocitar, ipoteză care necesită validare prin studii suplimentare.
12. Anumite comorbidități inflamatorii și metabolice, precum sindromul biologic inflamator, afecțiunile respiratorii cronice, patologia locomotorie sau bolile cardiovasculare, s-au asociat cu un număr mediu mai mare de nevi melanocitari. Deși diferențele nu au fost semnificative statistic, aceste observații susțin ipoteza că inflamația sistemică persistentă ar putea influența indirect dinamica melanocitară.
13. Monitorizarea dermatoscopică periodică, realizată atât la inițierea tratamentului biologic cât și pe durata acestuia, s-a dovedit esențială pentru detectarea precoce a eventualelor modificări pigmentare. Această abordare permite evaluarea individualizată a riscului cutanat și este deosebit de importantă în cazul pacienților cu factori de risc cumulativi sau cu istoric personal de leziuni pigmentare instabile.
14. În lotul analizat, au fost identificați doar cinci pacienți cu nevi melanocitari atipici, fără diferențe semnificative între clasele terapeutice în ceea ce privește distribuția acestora. Această observație susține ideea că, în contextul actual al terapiei biologice, riscul de apariție a nevilor atipici este redus. Totuși, prezența unor factori cumulativi, cum ar fi fototipul deschis, istoricul de leziuni cutanate proliferative, tratamentele cronice sau

comorbiditățile inflamatorii justifică menținerea unei vigilențe clinice sporite în monitorizarea acestor pacienți.

15. Keratozele seboreice au fost cele mai frecvente leziuni benigne observate în lotul studiat, cu o prevalență semnificativ mai mare în rândul pacienților vârstnici, femeilor aflate în perioada de postmenopauză și celor diagnosticați cu osteoporoză. Aceste constatări susțin implicarea factorilor hormonal și a proceselor degenerative în etiopatogeneza acestor leziuni cutanate.
16. În cadrul studiului s-a evidențiat o corelație semnificativă între durata administrării terapiei biologice și numărul de keratoze seboreice, în special în rândul pacienților tratați cu inhibitori TNF- α , sugerând un posibil efect cumulativ asupra proliferării keratinocitelor, adică o tendință ca pacienții tratați pe perioade mai lungi să dezvolte un număr mai mare de leziuni. Aceste date sugerează un posibil efect cumulativ al tratamentului asupra proliferării keratinocitelor, probabil mediat prin modificări progresive ale echilibrului imunologic epidermic determinate de expunerea terapeutică prelungită.
17. În lotul analizat, pacienții cu istoric de fototerapie PUVA au prezentat un număr mediu ușor mai mare de keratoze seboreice comparativ cu cei tratați anterior cu UVB sau metotrexat, deși aceste diferențe nu au fost semnificative statistic. Această tendință poate fi explicată printr-un posibil efect cumulativ al PUVA asupra proliferării keratinocitelor, favorizat de expunerea prelungită și de contextul inflamator cronic caracteristic psoriazisului.
18. Fumatul s-a asociat în mod semnificativ cu un număr mai redus de keratoze seboreice în rândul pacienților incluși în studiu. Literatura de specialitate descrie mai multe mecanisme potențiale prin care nicotina ar putea influența comportamentul keratinocitelor, inclusiv prin modificarea aderenței celulare, stimularea diferențierii sau inhibarea migrației acestora, procese care ar putea limita apariția leziunilor cutanate hiperproliferative.
19. În cadrul studiului, pacienții de sex feminin au prezentat un număr semnificativ mai mare de angioame comparativ cu bărbații, cu o tendință mai pronunțată în rândul femeilor aflate în perioada de postmenopauză. Această distribuție sugerează o posibilă influență hormonală asupra proliferării vasculare cutanate, în special prin modificările endocrine caracteristice acestei perioade de viață, aspect susținut și de literatura de specialitate.
20. Numărul de angioame a fost mai ridicat în rândul pacienților tratați cu inhibitori IL-23 comparativ cu cei tratați cu inhibitori TNF- α sau biologic-naivi. Această observație susține

ipoteza că axa IL-23/IL-17 ar putea contribui la proliferarea vasculară cutanată, prin stimularea secreției de IL-17 și activarea expresiei factorului de creștere endotelial vascular (VEGF). VEGF este un mediator-cheie în procesul de angiogeneză, iar suprastimularea sa în context inflamator poate favoriza formarea și evoluția acestor leziuni vasculare benigne.

21. Pacienții cu istoric de tratament anterior cu metotrexat sau fototerapie UVB au prezentat un număr mai redus de angioame comparativ cu cei care urmaseră în trecut fototerapie PUVA, ceea ce sugerează un posibil efect de atenuare a proliferării vasculare. Acest efect ar putea fi explicat prin capacitatea acestor terapii de a reduce inflamația cronică și de a inhiba activarea unor factori inflamatori implicați în angiogeneză, mecanisme descrise în literatură ca având impact asupra rețelei vasculare cutanate.
22. Lentiginele solare au fost mai frecvente la pacienții vârstnici, în special în rândul femeilor aflate în perioada de postmenopauză și al persoanelor din mediul rural, ceea ce sugerează o influență cumulativă a factorilor hormonal, comportamentali și de expunere la radiații ultraviolete asupra pigmentației cutanate. Modificările hormonale specifice menopauzei pot accentua vulnerabilitatea cutanată la radiațiile UV, iar expunerea cronică profesională, frecventă în mediul rural, în special în contextul activităților agricole, poate contribui suplimentar la stimularea melanogenezei și apariția acestor leziuni pigmentare.
23. Pacienții tratați cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α) au prezentat un număr mediu mai mare de lentigine comparativ cu celelalte clase terapeutice, ceea ce sugerează o posibilă influență a acestor medicamente asupra formării leziunilor pigmentare. Această constatare poate reflecta atât particularitățile de acțiune imunologică ale inhibitorilor TNF- α , cât și durata mai îndelungată de utilizare a acestor agenți în practica dermatologică, comparativ cu moleculele mai recente.
24. În lotul analizat, nu s-au evidențiat corelații semnificative între numărul de lentigine și durata bolii, scorul PASI, DLQI inițial sau indicele de masă corporală, ceea ce indică o lipsă de asociere între aceste leziuni pigmentare și parametrii de activitate sau severitate a psoriazisului. Dimpotrivă, vârsta a fost singura variabilă care a prezentat o corelație direct proporțională și semnificativă statistic cu numărul de lentigine, ceea ce sugerează că odată cu înaintarea în vârstă crește și frecvența acestor leziuni. Acest efect poate reflecta influența cumulativă a transformărilor cutanate legate de vârstă și a expunerii cronice la radiații ultraviolete, factori implicați frecvent în apariția lentiginelor solare.

25. Observația conform căreia pacienții fumători și cei care consumă alcool în mod ocazional au prezentat un număr mai redus de lentigine și angioame sugerează o posibilă influență a factorilor comportamentali asupra pigmentației și vascularizației cutanate. Deși aceste rezultate contravin mecanismelor biologice cunoscute, ele pot reflecta efecte imunomodulatoare indirecte ale nicotinei și alcoolului, a căror semnificație clinică rămâne deocamdată incomplet înțeleasă și ar putea constitui un punct de plecare pentru cercetări viitoare.
26. Pe parcursul perioadei de monitorizare, nu au fost observate cazuri de apariție a leziunilor cutanate maligne, de tip melanom, cancere cutanate non-melanom sau alte neoplazii cutanate în rândul pacienților incluși în studiu. Această constatare susține o tendință favorabilă privind siguranța cutanată în contextul utilizării terapiilor biologice, fără a evidenția, până la acest moment, evenimente maligne asociate. Observații similare au fost raportate și în literatura de specialitate, unde majoritatea studiilor nu indică o incidență crescută a tumorilor cutanate la pacienții aflați pe terapii biologice. Având în vedere că, în studiul de față, niciun pacient nu a prezentat apariția de leziuni suspecte clinic sau dermatoscopic, iar toate leziunile au fost benigne, este recomandată o urmărire clinică și imagistică regulată, în special la pacienții cu factori de risc cumulativi sau cu leziuni pigmentare susceptibile de evoluție atipică.
27. Tehnologiile imagistice non-invazive, precum dermatoscopia digitală și microscopia confocală in vivo, s-au dovedit utile în monitorizarea modificărilor de la nivel cutanat și în evaluarea răspunsului cutanat la terapia biologică. Aceste metode permit evidențierea unor modificări discrete, cu potențial rol orientativ în monitorizarea evoluției leziunilor cutanate și în interpretarea răspunsului terapeutic, completând evaluarea clinică standard.
28. Leziunile cutanate benigne analizate (în special nevii melanocitari, angioamele, lentiginele și keratozele seboreice) pot reflecta procese sistemice inflamatorii, hormonale sau metabolice, iar în anumite contexte pot constitui indicatori secundari ai modificărilor induse de tratament. Deși nu s-au identificat corelații semnificative între parametrii clinici de activitate a psoriazisului și modificările pigmentare, monitorizarea acestora rămâne importantă ca parte integrantă a unei îngrijiri dermatologice personalizate în era terapiilor biologice.

CAPITOLUL 17. Contribuții originale și perspective

Teza de față aduce o contribuție originală prin abordarea integrativă a patru categorii de leziuni cutanate benigne (nevi melanocitari, angioame, lentigo solare și keratoze seboreice) în contextul pacienților cu psoriazis tratați cu agenți biologici.

Lucrarea se bazează pe un singur studiu observațional retrospectiv, desfășurat pe o perioadă de cinci ani (2019–2024), în cadrul căruia toți pacienții au fost evaluați conform acelorași criterii clinice și paraclinice. Împărțirea analizei în funcție de tipul leziunii nu reflectă existența unor substudii distincte, ci a fost realizată cu scopul de a evidenția mai clar eventualele diferențe de frecvență, distribuție și evoluție specifice fiecărei categorii de leziuni.

Dincolo de simpla inventariere a acestor leziuni, lucrarea propune o analiză stratificată pe clase terapeutice, corelată cu variabile clinico-demografice relevante, precum vârsta, sexul, fototipul cutanat, comorbiditățile și istoricul de tratament. Este, după cunoștințele noastre, prima lucrare națională care extinde observația dincolo de nevii melanocitari, incluzând și alte structuri benigne, cu potențial de modificare sub influența imunomodulării biologice. Studiul se remarcă prin utilizarea combinată a dermatoscopiei digitale și în cazuri selecționate a microscopiei confocale in vivo, metode non-invazive complementare, care au permis o evaluare obiectivă a modificărilor morfologice induse de tratament, precum și o mai bună diferențiere a leziunilor cu aspect atipic. Printre elementele de noutate se numără identificarea unor corelații potențiale între numărul și distribuția leziunilor benigne și factori precum vârsta, sexul, fototipul cutanat, comorbiditățile asociate sau istoricul terapeutic, precum și diferențele observate între clasele de biologice în influențarea angiogenezei (IL-23 vs TNF- α) și melanogenezei. Lucrarea susține de asemenea un profil favorabil de siguranță cutanată, fără apariția de leziuni maligne în intervalul de urmărire, și contribuie la fundamentarea unui model de supraveghere cutanată adaptată riscului individual.

Relevanța științifică a demersului este confirmată prin publicarea parțială a rezultatelor în reviste de specialitate indexate internațional. Perspectiva cercetării rămâne deschisă spre extinderea studiului pe loturi mai largi și multicentrice, care să permită validarea observațiilor în contexte clinice variate. Monitorizarea pe termen lung a leziunilor benigne, în corelație cu durata terapiei, schimbarea moleculelor biologice și profilul inflamator individual, poate aduce noi informații despre evoluția cutanată în psoriazis. În plus, integrarea unor biomarkeri serici de inflamație sau risc oncologic ar putea îmbunătăți capacitatea de anticipare a modificărilor cutanate sub terapie imunomodulatoare.

Rezultatele obținute în urma acestui studiu desfășurat pe o perioadă de cinci ani (2019–2024) oferă o serie de aplicații practice cu relevanță directă pentru activitatea dermatologică curentă. Observațiile privind frecvența, distribuția și particularitățile evolutive ale leziunilor cutanate benigne, în corelație cu tipul de terapie biologică, fototipul pacientului și alți factori clinico-demografici, pot susține o monitorizare diferențiată, adaptată riscului individual. Lipsa leziunilor maligne în intervalul analizat întărește ideea unui profil de siguranță favorabil al acestor tratamente, aspect valoros în consilierea pacienților aflați la începutul terapiei sau care ridică întrebări privind efectele pe termen lung. Totodată, datele sprijină integrarea în practica clinică a unor metode noninvazive de supraveghere, precum dermatoscopia digitală și microscopia confocală in vivo, care pot optimiza acuratețea diagnostică, reduce biopsiile inutile și susține luarea deciziilor într-un mod mai eficient și personalizat.

Nu în ultimul rând, aceste date ar putea sta la baza conturării unor algoritmi de supraveghere dermatologică personalizată, adaptați profilului de risc al pacientului, cu aplicabilitate directă în practica clinică actuală.

Rezultatele obținute în cadrul tezei de doctorat au fost publicate în următoarele articole indexate în reviste cotate ISI, indexate PubMed și Web of Science

1. **Bujoreanu FC**, Bezman L, Radaschin DS, Niculet E, Bobeica C, Craescu M, Nadasdy T, Jicman DS, Ardeleanu V, Nwabudike LC, Marinescu SA, Tatu AL. Nevi, biologics for psoriasis and the risk for skin cancer: A real concern? (Case presentation and short review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1354. doi: 10.3892/etm.2021.10789. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34659500; PMCID: PMC8515562.

Autor principal – Experimental and Therapeutic Medicine – revistă indexată în Web of Science Core Collection (Clarivate) și PubMed; factor de impact 2,447 (JCR 2021), încadrată în quartila Q2 (Medicine, General & Internal)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659500/>

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10789>

2. Bujoreanu FC, Radaschin DS, Badea MA, Bujoreanu Bezman L, Pantiș C, Tiutiuca C, Baroiu L, Niculeț E, Pleșea Condratovici A, Tatu AL. Psoriasis and Seborrheic Keratoses: Insights from Biologic Therapy and Skin Imaging. *Life* (Basel). 2025 Mar 17;15(3):485. doi: 10.3390/life15030485. PMID: 40141829; PMCID: PMC11943515.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40141829/>

<https://www.mdpi.com/2075-1729/15/3/485>

Autor principal – Life (MDPI) – revistă indexată în Web of Science Core Collection (Clarivate) și PubMed; factor de impact 3,2 (JCR 2024), încadrată în quartila Q1 (Biology)

3. Bujoreanu FC, Radaschin DS, Fulga A, Bujoreanu Bezman L, Tiutiuca C, Crăescu M, Pantiș C, Niculeț E, Pleșea Condratovici A, Tatu AL. Cutaneous Changes Beyond Psoriasis: The Impact of Biologic Therapies on Angiomas and Solar Lentigines. *Medicina* (Kaunas). 2025 Mar 22;61(4):565. doi: 10.3390/medicina61040565. PMID: 40282856; PMCID: PMC12028650.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282856/>

<https://www.mdpi.com/1648-9144/61/4/565>

Autor principal – Medicina (MDPI) – revistă indexată în Web of Science Core Collection (SCIE) și PubMed; factor de impact 2,4 (JCR 2024), 5-Year IF 2,8, încadrată în quartila Q1 (Medicine, General & Internal)

BIBLIOGRAFIE

1. Yemchenko YaO, Ischeikin KYe. Features of the clinical course of psoriasis in patients with obesity. *Med Ecol Probl.* 2020;24(1-2):3-7. doi:10.31718/mep.2020.24.1-2.01
2. Chang HW, Yan D, Singh R, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1). doi:10.1186/s40168-018-0533-1
3. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome.* 2013;1(1). doi:10.1186/2049-2618-1-31
4. Zattra E, Fortina AB, Bordinon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Research.* 2009;19(2):63-68. doi:10.1097/cmr.0b013e328322fc20
5. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(12):2741-2752. doi:10.1038/jid.2013.237
6. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology.* 2012;133(2):377-385. doi:10.1038/jid.2012.339
7. Nicolescu AC, Bucur Ș, Giurcăneanu C, et al. Prevalence and Characteristics of Psoriasis in Romania-First Study in Overall Population. *J Pers Med.* 2021;11(6):523. Published 2021 Jun 7. doi:10.3390/jpm11060523
8. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590. Published 2020 May 28. doi:10.1136/bmj.m1590
9. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatology Online Journal.* 2016;7(6):471. doi:10.4103/2229-5178.193906
10. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb R. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009;23(12):1435-1444. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x
11. Vashist N, Sharma I, Sharma M. Histopathological study of psoriasis and its grading according to Trozak scoring system. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine.* 2019;6(11):A589-595. doi:10.21276/apalm.2466
12. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488. doi:10.3390/ijms21207488
13. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017;31(11):1792-1799. doi:10.1111/jdv.14386
14. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis – a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Experimental Dermatology.* 2018;27(10):1067-1077. doi:10.1111/exd.13699

15. Moon CI, Lee J, Yoo H, Baek Y, Lee O. Optimization of psoriasis assessment system based on patch images. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-97211-9
16. Nicolescu AC, Ionescu MA, Constantin MM, et al. Psoriasis Management Challenges Regarding Difficult-to-Treat Areas: Therapeutic Decision and Effectiveness. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2050. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/life12122050
17. Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):23-31. doi:10.3109/09546634.2013.865009
18. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(7):1277-1288. doi:10.1007/s40618-022-01755-0
19. Rompoti N, Tsiori S, Kontoangelos K, et al. Psychopathological Profile of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and Its Correlation to DLQI: Results from a Prospective, Monocentric Clinical Study. *J Clin Med*. 2024;13(21):6424. Published 2024 Oct 26. doi:10.3390/jcm13216424
20. Kimball AB, Gieler U, Linder D, Sampogna F, Warren RB, Augustin M. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(9):989-1004. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03705.x
21. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. Published 2019 Mar 23. doi:10.3390/ijms20061475
22. Burlando M, Russo R, Clapasson A, et al. The HLA-Cw6 Dilemma: Is It Really an Outcome Predictor in Psoriasis Patients under Biologic Therapy? A Monocentric Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3140. doi:10.3390/jcm9103140
23. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(8):863-872. doi:10.1111/1346-8138.13806
24. Kumar NA, Srinivasan S, Reddy DI, Sangaiah S. A study using psoriasis knowledge assessment questionnaire in psoriasis affected patients. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*. 2021;7(4):280-283. doi:10.18231/j.ijced.2021.054
25. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(11):1275-1282. doi:10.1111/ijd.13956
26. Hunter HJA, Griffiths CEM, Kleyn CE. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *British Journal of Dermatology*. 2013;169(5):965-974. doi:10.1111/bjd.12478
27. Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019;45(3):284-288. doi:10.1111/ced.14105
28. Wang Y, Li P, Zhang L, et al. Stress aggravates and prolongs imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and IL-1 β /IL-23p40 production. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;108(1):267-281. doi:10.1002/jlb.3ma0320-363rr
29. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, et al. The Brain–Skin axis in Psoriasis—Psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):669. doi:10.3390/ijms23020669

30. Donato-Trancoso A, De Souza Ribeiro BC, Canto FBD, De Souza Nogueira J, Romana-Souza B. Chronic psychological stress aggravates psoriasis-like skin inflammation via overactivation of β 2-adrenoceptor and nuclear factor kappa B pathways. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2023;97(4). doi:10.1111/sji.13258
31. Pietrzak R, Rykowski P, Pasierb A, et al. Adrenocorticotropin/cortisol ratio – a marker of psoriasis severity. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2019;37(5):746-750. doi:10.5114/ada.2019.83975
32. Evers AWM, Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(5):986-991. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09984.x
33. Yuksel EP, Durmus D, Sarisoy G. Perceived stress, life events, fatigue and temperament in patients with psoriasis. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(9):4284-4291. doi:10.1177/0300060519862658
34. Neerackal RJ, Latheef ENA, Sukumarakurup S, Jafferany M. Relaxation therapy in the management of psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6). doi:10.1111/dth.14030
35. Prussick L, Jimenez E, Nussbaum D, Prussick R. Psoriasis and psychological comorbidities. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2016;1(2):80-85. doi:10.1177/247553031600100206
36. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience Reports*. 2019;39(12). doi:10.1042/bsr20193266
37. Furue K, Ito T, Tanaka Y, et al. Cyto/chemokine profile of in vitro scratched keratinocyte model: Implications of significant upregulation of CCL20, CXCL8 and IL36G in Koebner phenomenon. *Journal of Dermatological Science*. 2019;94(1):244-251. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.04.002
38. Zitelli KB, Lucky AW. Psoriasis first presenting around an enteral feeding tube in three pediatric patients: an important consideration for timely diagnosis and management. *Pediatric Dermatology*. 2013;31(1):68-72. doi:10.1111/pde.12211
39. Young PM, Parsi KK, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis and wound healing outcomes: A retrospective cohort study examining wound complications and antibiotic use. *Dermatology Online Journal*. 2017;23(11). doi:10.5070/d32311037238
40. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;33(1):128-135. doi:10.1111/jdv.15159
41. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovascular Research*. 2019;115(4):721-728. doi:10.1093/cvr/cvz009
42. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: Lights and shadows. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.01668
43. Van Zweeketen PA. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(17):912. doi:10.1056/nejm197304262881715
44. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(10):2340-2346. doi:10.1038/jid.2013.149
45. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):2017-2033. doi:10.1007/s12325-020-01346-6
 46. Terui H, Asano Y. Biologics for reducing cardiovascular risk in psoriasis patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1162. doi:10.3390/jcm12031162
 47. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):743-748. doi:10.1002/ejhf.113
 48. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis. *The Scientific World JOURNAL*. 2012;2012:1-5. doi:10.1100/2012/312463
 49. Mustata ML, Neagoe CD, Ionescu M, Predoi MC, Mitran AM, Ianosi SL. Clinical implications of metabolic syndrome in psoriasis Management. *Diagnostics*. 2024;14(16):1774. doi:10.3390/diagnostics14161774
 50. Polic MV, Miskulin M, Smolic M, et al. Psoriasis Severity—A risk factor of insulin resistance independent of metabolic syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(7):1486. doi:10.3390/ijerph15071486
 51. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control. *JAMA Dermatology*. 2014;151(2):161. doi:10.1001/jamadermatol.2014.2094
 52. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research*. 2006;298(7):321-328. doi:10.1007/s00403-006-0703-z
 53. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181039. doi:10.1371/journal.pone.0181039
 54. Bhoi AK, Grover C, Singal A, Kashyap B, Dibyashree N. Association of Nail Psoriasis with Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Skin Appendage Disorders*. 2024;10(6):512-519. doi:10.1159/000539150
 55. Milčić D, Janković S, Vesić S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2017;92(1):46-51. doi:10.1590/abd1806-4841.20175178
 56. Adelzadeh L, Vangala S, Chiu MW. Survey of Psoriasis Patient Awareness of Metabolic Syndrome Co-Morbidities. *Psoriasis Forum*. 2013;19a(4):187-190. doi:10.1177/247553031319a00407
 57. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in south Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: A hospital-based case-control study. *Indian Journal of Dermatology*. 2012;57(5):353. doi:10.4103/0019-5154.100474
 58. Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Cickusic A. Psoriasis and metabolic syndrome. *Medical Archives*. 2015;69(2):85. doi:10.5455/medarh.2015.69.85-87
 59. Joseph J, Truong K, Lo SN, et al. Impact of biologic therapy on key cardiovascular risk parameters in a psoriatic cohort—A retrospective review. *Dermatology and Therapy*. 2024;14(5):1337-1348. doi:10.1007/s13555-024-01154-8

60. Liu Y, Cui SN, Duan MY, et al. Is there a relationship between psoriasis and hepatitis C? A meta-analysis and bioinformatics investigation. *Virology Journal*. 2021;18(1). doi:10.1186/s12985-021-01606-z
61. Chiu H y., Chen C h., Wu M s., Cheng Y p., Tsai T f. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(6):1295-1303. doi:10.1111/bjd.12461
62. Kim GW, Jwa SW, Song M, et al. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Annals of Dermatology*. 2013;25(4):479. doi:10.5021/ad.2013.25.4.479
63. AlMutairi N, Abouzaid HA. Safety of biologic agents for psoriasis in patients with viral hepatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(6):553-556. doi:10.1080/09546634.2018.1430301
64. Chiu HY, Hui RCY, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Dermato Venereologica*. 2018;98(9):829-834. doi:10.2340/00015555-2989
65. Koskinas J, Tampaki M, Doumba PP, Rallis E. Hepatitis B virus reactivation during therapy with ustekinumab for psoriasis in a hepatitis B surface-antigen-negative anti-HBs-positive patient. *British Journal of Dermatology*. 2012;168(3):679-680. doi:10.1111/bjd.12120
66. Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, et al. Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(12):1964-1977. doi:10.1111/jdv.14470
67. Lee JH, Kim HJ, Han KD, et al. Cancer risk in 892 089 patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study. *The Journal of Dermatology*. 2018;46(2):95-102. doi:10.1111/1346-8138.14698
68. Lee JW, Jung KJ, Kim TG, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(12):2296-2304. doi:10.1111/jdv.15783
69. Gheucă-Solovăstru L, Văță D, Halip AI, Patrașcu A, Cozma A, Porumb-Andrese E. Psoriasis—A cancer risk factor? *Applied Sciences*. 2021;11(18):8366. doi:10.3390/app11188366
70. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of psoriasis with the risk of developing or dying of cancer. *JAMA Dermatology*. 2019;155(12):1390. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3056
71. Calapai F, Mannucci C, Cardia L, et al. Suspected oncologic adverse reactions associated with interleukin-23 inhibitors in EudraVigilance: Comparative study and gender distribution. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2023;11(5). doi:10.1002/prp2.1130
72. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, incidence, and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(4):421. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0024
73. Si Z, Zhao H, Ying J. Interaction Effect of psoriasis and cancer on the risk of All-Cause mortality: A Prospective Cohort Study of NHANES data. *Indian Journal of Dermatology*. 2024;69(4):317-327. doi:10.4103/ijd.ijd_1095_23

74. Fuxench ZCC, Shin DB, Beatty AO, Gelfand JM. The risk of cancer in patients with psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2015;152(3):282. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4847
75. Egeberg A, Skov L, Gislason GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808-812. doi:10.2340/00015555-2672
76. Tandon S, Sharma PK, Zutso K, Singh A. Squamous cell carcinoma developing de novo in an untreated, Nonsun-Exposed psoriatic plaque. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2019;40(S 01):S166-S168. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_224_17
77. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(6):1001-1017. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.031
78. Battista T, Gallo L, Martora F, et al. Biological therapy for psoriasis in Cancer patients: An 8-Year Retrospective Real-Life Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(7):1940. doi:10.3390/jcm13071940
79. Wu S, Xu Y, Yang L, Guo L, Jiang X. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1294416
80. Teng MWL, Andrews DM, McLaughlin N, et al. IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(18):8328-8333. doi:10.1073/pnas.1003251107
81. Chen W, Wen C, Wang M, et al. IL-23/IL-17 immune axis mediates the imiquimod-induced psoriatic inflammation by activating ACT1/TRAF6/TAK1/NF- κ B pathway in macrophages and keratinocytes. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2023;39(8):789-800. doi:10.1002/kjm2.12683
82. Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade inflammation-related cancers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 92):S87-S90.
83. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annual Review of Medicine*. 2015;67(1):337-353. doi:10.1146/annurev-med-051914-021944
84. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Association between inflammatory bowel disease and both psoriasis and psoriatic arthritis. *JAMA Dermatology*. 2022;158(11):1262. doi:10.1001/jamadermatol.2022.3682
85. Orzan OA, Țieranu CG, Olteanu AO, et al. An Insight on the Possible Association between Inflammatory Bowel Disease and Biologic Therapy with IL-17 Inhibitors in Psoriasis Patients. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2171. doi:10.3390/pharmaceutics15082171
86. De Francesco MA, Caruso A. The gut microbiome in psoriasis and Crohn's disease: Is its perturbation a common denominator for their pathogenesis? *Vaccines*. 2022;10(2):244. doi:10.3390/vaccines10020244
87. Napolitano M, Testa A, Ferrillo M, et al. Psoriasis Features in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(6):1001-1003. doi:10.3889/oamjms.2019.161

88. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417-1423. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3631
89. Deng Z, Wang S, Wu C, Wang C. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis. *Frontiers in Pharmacology.* 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1124628
90. Burisch J, Eigner W, Schreiber S, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(5):e0233781. doi:10.1371/journal.pone.0233781
91. Caron B, Jouzeau JY, Miossec P, et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2021;21(2):223-239. doi:10.1080/14740338.2021.1960981
92. Felice C, Leccese P, Scudeller L, et al. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clinical & Experimental Immunology.* 2018;196(1):123-138. doi:10.1111/cei.13246
93. Smith MK, Pai J, Panaccione R, Beck P, Ferraz JG, Jijon H. Crohn's-like disease in a patient exposed to anti-Interleukin-17 blockade (Ixekizumab) for the treatment of chronic plaque psoriasis: a case report. *BMC Gastroenterology.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12876-019-1067-0
94. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(4):473-479. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214273
95. Shi X, Li K, Li C. Is anti-IL-17 faster and anti-IL-23 better for psoriasis patients after adalimumab failure? *JEADV Clinical Practice.* 2023;3(1):331-332. doi:10.1002/jvc2.306
96. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *Journal of Innate Immunity.* 2010;2(4):325-333. doi:10.1159/000314626
97. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2014;4:256-261. doi:10.5114/pdia.2014.40954
98. Haidari W, Al-Naqshabandi S, Ahn CS, Bloomfeld RS, Feldman SR. Asymptomatic Crohn's disease identified in a patient being treated with secukinumab: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7. doi:10.1177/2050313x19893580
99. Lambert JLW, Segaert S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020;34(9):1914-1923. doi:10.1111/jdv.16683
100. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *Journal of Crohn S and Colitis.* 2015;9(9):699-707. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv068
101. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine.* 2021;21(3):170-173. doi:10.7861/clinmed.2021-0257

102. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):24-55. doi:10.1111/bjd.14317
103. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):23-44. doi:10.1111/bjd.14816
104. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632-2640. doi:10.1038/jid.2015.208
105. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2297. doi:10.3390/ijms18112297
106. Blauvelt A, Chiricozzi A, Ehst BD, Lebwohl MG. Safety of IL-23 p19 Inhibitors for the Treatment of Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2023;40(8):3410-3433. doi:10.1007/s12325-023-02568-0
107. World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances [Internet]. Available from: <http://www.webcitation.org/6rGAZvnd2> . Accesat în februarie 2025.
108. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-637. doi:10.1111/bjd.19039
109. PR Newswire. FDA approves expanded use of Enbrel® (etanercept) to treat children with chronic moderate-to-severe plaque psoriasis [Internet]. Available from: <http://www.webcitation.org/6rGBpHvS> . Accesat în februarie 2025.
110. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-2022. doi:10.1056/NEJMoa030409
111. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-1312. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x
112. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1150-1157. doi:10.1136/ard.2004.032268
113. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. Intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31–44)
114. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-1374. doi:10.1016/S0140-6736(05)67566-6
115. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):513-526. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x

116. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):628-636. doi:10.1111/bjd.15665
117. De Vries ACQ, Thio HB, De Kort WJA, et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *British Journal of Dermatology*. 2016;176(3):624-633. doi:10.1111/bjd.14867
118. Calip GS, Patel PR, Adimadhyam S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer*. 2018;143(5):1062-1071. doi:10.1002/ijc.31407
119. European Medicines Agency. Enbrel, INN-etanercept: Summary of Product Characteristics [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf . Accesat în ianuarie 2025.
120. European Medicines Agency. Remicade, INN-infliximab: Summary of Product Characteristics [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf . Accesat în ianuarie 2025
121. European Medicines Agency. Humira, INN-adalimumab: Summary of Product Characteristics [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf . Accesat în ianuarie 2025.
122. Pariser D, Frankel E, Schlessinger J, et al. Efficacy of Secukinumab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the North American Subgroup of Patients: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(1):17-32. doi:10.1007/s13555-017-0211-4
123. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338. doi:10.1056/NEJMoa1314258
124. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-1146. doi:10.1016/S0140-6736(15)61134-5
125. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345-356. doi:10.1056/NEJMoa1512711
126. Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(2):453-468. doi:10.1007/s13555-023-01092-x.
127. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018;178(3):674-681. doi:10.1111/bjd.16050

128. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019;8:212570. Published 2019 Apr 17. doi:10.7573/dic.212570
129. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1177-1188. doi:10.1586/1744666X.2015.1095092.
130. Ruggiero A, Potestio L, Camela E, Fabbrocini G, Megna M. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:127-137. Published 2022 Jun 8. doi:10.2147/PTT.S367744.
131. Armstrong A, Fahrbach K, Leonardi C, et al. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1777-1792. doi:10.1007/s13555-022-00760-8
132. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. Real-world effectiveness and safety of bimekizumab in Japanese patients with psoriasis: A single-center retrospective study. *J Dermatol*. 2024;51(5):649-658. doi:10.1111/1346-8138.17186
133. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1649-1658. Published 2022 Aug 16. doi:10.2147/CCID.S364640
134. Megna M, Tommasino N, Potestio L, et al. Real-world practice indirect comparison between guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab: results from an Italian 28-week retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(6):2813-2820. doi:10.1080/09546634.2022.2081655
135. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.041.
136. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28057361.
137. Foucherousse AC, Ghislain PD, Reguiai Z, et al. Effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis under real-life conditions: a retrospective multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):e644-e646. doi:10.1111/jdv.16511.
138. Zhuang JY, Li JS, Zhong YQ, Zhang FF, Li XZ, Su H, et al. Evaluation of short-term (16-week) effectiveness and safety of guselkumab in patients with psoriasis: a prospective real-life study on the Chinese population. *Dermatol Ther*. 2021 Sep;34(5):e15054. doi:10.1111/dth.15054.
139. Hung YT, Lin YJ, Chiu HY, Huang YH. Impact of previous biologic use and body weight on the effectiveness of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a

- real-world practice. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Sep 29;12:20406223211046685. doi: 10.1177/20406223211046685. PMID: 34729147; PMCID: PMC8485267.
140. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6
 141. Borroni RG, Malagoli P, Gargiulo L, et al. Real-life Effectiveness and Safety of Risankizumab in Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: A 40-week Multicentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(11):adv00605. Published 2021 Nov 30. doi:10.2340/actadv.v101.283
 142. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390(10091):276-288. doi:10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
 143. Burlando M., Castelli R., Cozzani E., Parodi A. Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis with Tildrakizumab in the Real-Life Setting. *Drugs Context*. 2021;10:2021-2-6. doi: 10.7573/dic.2021-2-6
 144. Rutter MK, Kane K, Lunt M, et al. Primary care-based screening for cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):348-356. doi:10.1111/bjd.14557
 145. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895. doi:10.1001/archdermatol.2010.186.
 146. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, et al. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):821-830. doi:10.5114/ada.2020.102089
 147. Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J, Raychaudhuri SK. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *International Journal of Dermatology*. 2003;42(7):518-520. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01760.x
 148. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464-472. doi:10.1111/bjd.14547
 149. Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:83-95. Published 2015 May 18. doi:10.2147/PTT.S82975
 150. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59(2):86-100. doi:10.1111/ajd.12641
 151. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2023: a pragmatic update. *Br J Dermatol*. 2024;190(2):270-272. doi:10.1093/bjd/ljad347
 152. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191

153. van der Kraaij GE, Balak DMW, Busard CI, et al. Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):31-42. doi:10.1111/bjd.17198
154. Awad VM, Sakhamuru S, Kambampati S, Wasim S, Malik BH. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level. *Cureus*. 2020;12(7):e8964. Published 2020 Jul 2. doi:10.7759/cureus.8964
155. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Exp Ther Med*. 2019;18(2):955-959. doi:10.3892/etm.2019.7504
156. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94. Published 2017 Dec 7. doi:10.2147/PTT.S126727
157. Hong J, Bernstein D. A Review of Drugs that Induce or Exacerbate Psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2012;18a(1):2-11. doi:10.1177/247553031218a00101
158. Arasa J, Terencio MC, Andrés RM, et al. Defective induction of COX-2 expression by psoriatic fibroblasts promotes pro-inflammatory activation of macrophages. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.00536
159. Jafferany M. Lithium and psoriasis. *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;10(06):435-439. doi:10.4088/pcc.v10n0602
160. Cen JP, Zhu KJ, Jin N, Lin AH, Cheng H. Effects of drugs known to trigger psoriasis on HaCaT keratinocytes. *Yao Xue Xue Bao*. 2007;42(10):1041-1044.
161. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(12):1351-1361. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x
162. Stehlikova Z, Kostovcikova K, Kverka M, et al. Crucial role of microbiota in experimental psoriasis revealed by a gnotobiotic mouse model. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.00236
163. Cadena M, Durso LM, Miller DN, et al. Tetracycline and sulfonamide antibiotic resistance genes in soils from Nebraska organic farming operations. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9. doi:10.3389/fmicb.2018.01283
164. Menon V, Selvakumar N, Faheem A. Selection of psychotropics in dermatologic practice. *Cosmoderma*. 2021;1:60. doi:10.25259/csdm_60_2021
165. Foss MG, Nyckowski T, Steffes W. Erythrodermic Psoriasis Exacerbated by Bupropion. *Cureus*. 2021;13(10):e18460. Published 2021 Oct 3. doi:10.7759/cureus.18460.
166. Mar K, Rivers JK. The mind Body Connection in Dermatologic Conditions: A literature review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2023;27(6):628-640. doi:10.1177/12034754231204295
167. Cox NH, Gordon PM, Dodd H. Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(6):1061-1063. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04679.x
168. Bujor CE, Vang T, Nielsen J, Schjerning O. Antipsychotic-associated psoriatic rash – a case report. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12888-017-1411-2
169. Remröd C, Sjöström K, Svensson Å. Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(2):344-350. doi:10.1111/bjd.12371

170. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case–control study. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(11). doi:10.1111/ijd.12186
171. Parisi R, Webb RT, Kleyn CE, et al. Psychiatric morbidity and suicidal behaviour in psoriasis: a primary care cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2018;180(1):108-115. doi:10.1111/bjd.17004
172. Burkauskas J, Slabadiene M, Podlipskyte A, Steibliene V. Factors associated with worsened clinical symptoms of psoriasis and disease-related quality of life during the COVID-19 lockdown: A cross-sectional study. *Frontiers in Medicine*. 2023;9. doi:10.3389/fmed.2022.1027853
173. D’Erme AM, Zanieri F, Campolmi E, et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate–severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;28(2):246-249. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04690.x
174. Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. *International Journal of Dermatology*. 2011;51(1):12-26. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05071.x
175. Herman SM, Shin MH, Holbrook A, Rosenthal D. The role of antimalarials in the exacerbation of psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2006;7(4):249-257. doi:10.2165/00128071-200607040-00006
176. Karaalioglu B, Yildirim F, Mutlu MY, Akkuzu G, Özgür DS, Bes C. A case of palmoplantar pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2022;25(10):1200-1202. doi:10.1111/1756-185x.14392
177. Harrison CA, Layton CM, Hau Z, Bullock AJ, Johnson TS, MacNeil S. Transglutaminase inhibitors induce hyperproliferation and parakeratosis in tissue-engineered skin. *British Journal of Dermatology*. 2006;156(2):247-257. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07641.x
178. Karimifar M, Mousavi H, Safaei A, Hajhashemi A, Farajzadegan Z, Iraj F. Incidence of psoriasis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Journal of Preventive Epidemiology*. 2020;5(1):e07. doi:10.34172/jpe.2020.07
179. Chen Y, Shen A, Wang Y, Wei JC, Yeh C. Increased risk of psoriasis: An immune sequela of herpes zoster? Evidence from a nationwide population-based cohort study. *Australasian Journal of Dermatology*. 2022;64(1):92-99. doi:10.1111/ajd.13945
180. Krzysztofik M, Brzewski P, Cuber P, et al. Risk of Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*. 2023;17(1):14. doi:10.3390/ph17010014
181. Bhattacharya T, Nardone B, Rademaker A, et al. Co-existence of psoriasis and melanoma in a large urban academic centre population: a cross-sectional retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;30(1):83-85. doi:10.1111/jdv.12949

182. Smith SD, Stratigos A, Augustin M, et al. Integrated Safety Analysis on Skin Cancers among Patients with Psoriasis Receiving Ixekizumab in Clinical Trials. *Dermatology and Therapy*. 2023;13(8):1773-1787. doi:10.1007/s13555-023-00966-4
183. Katoulis AC, Kanelleas A, Zambacos G, Panayiotides I, Stavrianeas NG. Development of Two Primary Malignant Melanomas after Treatment with Adalimumab: A Case Report and Review of the Possible Link between Biological Therapy with TNF- α Antagonists and Melanocytic Proliferation. *Dermatology*. 2010;221(1):9-12. doi:10.1159/000300136
184. Mansouri Y, Goldenberg G. Biologic safety in psoriasis: review of long-term safety data. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(2):30-42.
185. Bujoreanu FC, Bezman L, Radaschin DS, et al. Nevi, biologics for psoriasis and the risk for skin cancer: A real concern? (Case presentation and short review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1354. doi:10.3892/etm.2021.10789.
186. Glebova IN, Mihailovna KY, Viktorovich TA, et al. Clinical and dermoscopic features of nevi in patients with psoriasis. *Journal of Surgical Dermatology*. 2017;2(1). doi:10.18282/jsd.v2.i1.50
187. Mehta V, Balasubramanian A, Moy RL. Melanocytic nevi. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470451/> . Accesat în februarie 2025.
188. Odorici G, Longhitano S, Kaleci S, et al. Morphology of congenital nevi in dermoscopy and reflectance confocal microscopy according to age: a pilot study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(12). doi:10.1111/jdv.16448
189. Edwards SJ, Mavranetzouli I, Osei-Assibey G, Marceniuk G, Wakefield V, Karner C. VivaScope® 1500 and 3000 systems for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2016;20(58):1-260. doi:10.3310/hta20580
190. Edwards SJ, Osei-Assibey G, Patalay R, Wakefield V, Karner C. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy using VivaScope for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2017;42(3):266-275. doi:10.1111/ced.13055
191. Cengiz F, Emiroglu N, Bahali A, Ozkaya D, Su O, Onsun N. The relationship of psoriasis and melanocytic nevi. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(6):664. doi:10.4103/0019-5154.193680
192. Balato N, Di Costanzo L, Balato A, Patruno C, Scalvenzi M, Ayala F. Psoriasis and melanocytic naevi: does the first confer a protective role against melanocyte progression to naevi? *British Journal of Dermatology*. 2011;164(6):1262-1270. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10271.x
193. Di Cesare A, Riitano A, Suppa M, Fidanza R, Zangrilli A, Esposito M, Fargnoli MC, Chimenti S and Peris K: Frequency of melanocytic nevi in psoriatic patients is related to treatment and not to disease severity. *J Am Acad Dermatol* 69: 947-953, 2013
194. Choi SD, D'Souza MI, Menzies SW, Weninger W. A prospective observational study of pigmented naevi changes in psoriasis patients on biologic therapy. *Australasian Journal of Dermatology*. 2018;60(1). doi:10.1111/ajd.12838

195. Block BR, Powers CM, Hu BD, et al. Changes in Melanocytic Nevi and Melanoma Associated With Pregnancy: A Scoping Review. *J Cutan Med Surg*. Published online April 20, 2025. doi:10.1177/12034754251335590
196. Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. Melanoma risk in patients treated with biologic therapy for common inflammatory diseases. *JAMA Dermatology*. 2020;156(7):787. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1300
197. Wollina U. Seborrheic Keratoses - The Most Common Benign Skin Tumor of Humans. Clinical presentation and an update on pathogenesis and treatment options. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(11):2270-2275. Published 2018 Nov 23. doi:10.3889/oamjms.2018.460
198. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic keratosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545285/>. Accesat în februarie 2025..
199. Rambhia PH, Honda K, Arbesman J. Nivolumab induced inflammation of seborrheic keratoses: a novel cutaneous manifestation in a metastatic melanoma patient. *Melanoma Res*. 2018;28(5):475-477. doi:10.1097/CMR.0000000000000477
200. Moscarella E, Brancaccio G, Briatico G, Ronchi A, Piana S, Argenziano G. Differential Diagnosis and Management on Seborrheic Keratosis in Elderly Patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:395-406. Published 2021 Apr 28. doi:10.2147/CCID.S267246
201. Eastman KL, Knezevich SR, Raugi GJ. Eruptive seborrheic keratoses associated with adalimumab use. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7(2):60-63. Published 2013 Jun 30. doi:10.3315/jdcrr.2013.1139
202. Bujoreanu FC, Radaschin DS, Badea MA, et al. Psoriasis and Seborrheic Keratoses: Insights from Biologic Therapy and Skin Imaging. *Life (Basel)*. 2025;15(3):485. Published 2025 Mar 17. doi:10.3390/life15030485
203. Bánvölgyi A, Görög A, Gadó K, Holló P. Common benign and malignant tumours of the aging skin: Characteristics and treatment options. *Developments in Health Sciences*. 2022;4:86–90. doi:10.1556/2066.2022.00055.
204. Goorochurn R, Viennet C, Granger C, et al. Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. *Exp Dermatol*. 2016;25(3):174-177. doi:10.1111/exd.12937.
205. . Betz-Stablein B, Koh U, Edwards HA, McInerney-Leo A, Janda M, Soyer HP. Anatomic Distribution of Cherry Angiomas in the General Population. *Dermatology*. 2022;238(1):18-26. doi:10.1159/000517172
206. Klebanov N, Lin WM, Artomov M, et al. Use of Targeted Next-Generation Sequencing to Identify Activating Hot Spot Mutations in Cherry Angiomas. *JAMA Dermatol*. 2019;155(2):211-215. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4231
207. Borghi A, Minghetti S, Battaglia Y, Corazza M. Predisposing factors for eruptive cherry angiomas: New insights from an observational study. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):e598-e600. doi:10.1111/ijd.13330
208. Bujoreanu FC, Radaschin DS, Fulga A, et al. Cutaneous Changes Beyond Psoriasis: The Impact of Biologic Therapies on Angiomas and Solar Lentigines. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(4):565. Published 2025 Mar 22. doi:10.3390/medicina61040565

209. Mroz M, Mućka S, Miodońska M, Ziolkowska D, Hadas E, Bożek A. Influence of SARS-CoV-2 Virus Infection on the Course of Psoriasis during Treatment with Biological Drugs. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):881. Published 2021 Aug 27. doi:10.3390/medicina57090881
210. Dogan S, Atakan N. Multiple lentigines confined to psoriatic plaques induced by biologic agents in psoriasis therapy: a case and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34(3):262-264. doi:10.3109/15569527.2014.959664
211. Erdem, Y., Altunay, İ. K., & Özkur, E. (2020). Eruptive melanocytic nevi during etanercept treatment in an ankylosing spondylitis patient: case report. *Dermatologic Therapy*, 33(3). <https://doi.org/10.1111/dth.13407>
212. Queirós CS, Laureano-Oliveira A, Lopéz-Presa D, Filipe P. Spitz nevus and infliximab: association or coincidence? *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2020;95(5):615-618. doi:10.1016/j.abd.2020.01.008
213. Doğan N, Bilen N, Aktürk AŞ, Çağlayan Ç, Cefle A. The effects of biological agents on melanocytic nevi: a preliminary report. *Turkish Journal of Dermatology*. 2016;10(1):14-18. doi:10.4274/tdd.2787
214. Imokawa G. Melanocyte Activation Mechanisms and Rational Therapeutic Treatments of Solar Lentigos. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3666. Published 2019 Jul 26. doi:10.3390/ijms20153666
215. Kontautiene S, Stang A, Gollnick H, Valiukeviciene S. The role of phenotype, body mass index, parental and sun exposure factors in the prevalence of melanocytic nevi among schoolchildren in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1506-1516. doi:10.1111/jdv.12905
216. Haddad NBY, Dmytrenko SV, Chernachuk SV, Shapoval O, Mykhalchuk MA. Girth body sizes in men with benign nevi. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021;(43):54–61. doi:10.31393/bba43-2021-09
217. Dai H, Sun Q, Zhang C, et al. Associations between benign cutaneous nevi and risk of Type 2 diabetes mellitus in men and women: results from two prospective cohort studies. *Diabetic Medicine*. 2016;34(7):925-933. doi:10.1111/dme.13297
218. Abdel-Naser MB, Krasagakis K, Garbe C, Eberle J. Direct effects on proliferation, antigen expression and melanin synthesis of cultured normal human melanocytes in response to UVB and UVA light. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2003;19(3):122-127. doi:10.1034/j.1600-0781.2003.00034.x
219. Alevizopoulos N, Alexandris D, Pavlakis MG, Dimosthenous K, Pavlakis G. Concurrent eruptive melanocytic nevi and multiple keratoacanthomas induced by encorafenib. *Cureus*. September 2024. doi:10.7759/cureus.70540
220. Yan BY, Garcet S, Gulati N, et al. Novel immune signatures associated with dysplastic naevi and primary cutaneous melanoma in human skin. *Experimental Dermatology*. 2018;28(1):35-44. doi:10.1111/exd.13805
221. García-Rabasco A, Roselló-Añón A, De-Unamuno-Bustos B, Ferrer-Guillén B, De Miquel VA. Juvenile melanocytic acral nevus: A comparative study between MANIAC and non-MANIAC nevus and its clinicopathological characteristics. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019;46(12):898-904. doi:10.1111/cup.13553
222. Kim MA, Jung YC, Suh B, Lee HN, Kim E. Skin biophysical properties including impaired skin barrier function determine ultraviolet sensitivity. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(10):5066-5072. doi:10.1111/jocd.14964

223. Falk M. Differences in sun exposure habits between self-reported skin type and ultraviolet sensitivity measured by phototest. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2011;27(4):190-195. doi:10.1111/j.1600-0781.2011.00599.x
224. Koseoglu G, Akay BN, Kucuksahin O, Erdem C. Dermoscopic changes in melanocytic nevi in patients receiving immunosuppressive and biologic treatments: results of a prospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):623-629. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.013
225. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*. 2017;56(13):1613-1619. doi:10.2169/internalmedicine.56.8209
226. Wrobel LJ, Gayet-Ageron A, Le Gal FA. Effects of Beta-Blockers on Melanoma Microenvironment and Disease Survival in Human. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1094. Published 2020 Apr 28. doi:10.3390/cancers12051094
227. Zhang W, Lin H, Zou M, et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects. *Front Immunol*. 2022;13:826889. Published 2022 Feb 18. doi:10.3389/fimmu.2022.826889
228. Gruber V, Hofmann-Wellenhof R, Wolf P, et al. Common Benign Melanocytic and Non-Melanocytic Skin Tumors among the Elderly: Results of the Graz Study on Health and Aging. *Dermatology*. 2023;239(3):379-386. doi:10.1159/000529219
229. Saadeh R, Jumaa D, Elsalem L, et al. Osteoporosis among Postmenopausal Women in Jordan: A National Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8803. Published 2022 Jul 20. doi:10.3390/ijerph19148803
230. Lynam K, Fahs F, Daveluy S. Sudden onset psoriasis causing eruptive seborrheic keratoses. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):e257-e259. doi:10.1111/ijd.14822
231. Nakanishi M, Kondo M, Habe K, Hayashi A, Yamanaka K. Diagnostic Utility of TUNEL Staining for Degenerative Keratoacanthoma Requiring Pathologic Differentiation from Seborrheic Keratosis. *Case Rep Dermatol*. 2023;15(1):62-66. Published 2023 Mar 16. doi:10.1159/000529728
232. Botelho LF, Michalany NS, Enokihara MM, Hirata SH. Dysplastic nevus associated with seborrheic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):160-162. doi:10.1590/abd1806-4841.20142222
233. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol*. 2012;39(5):481-492. doi:10.1111/j.1600-0560.2012.01894.x
234. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther*. 2015;28(3):158-165. doi:10.1111/dth.12222
235. Tchernev G, Guarneri C, Bevelacqua V, Wollina U. Carcinoma cuniculatum in course of etanercept: blocking autoimmunity but propagation of carcinogenesis?. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(2):261-266. doi:10.1177/039463201402700213
236. Tchernev G, Wollina U. Pathways of tumor development and progression in drug-induced nonmelanoma skin cancer: a new hope or the next great confusion?. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(13-14):286-295. doi:10.1007/s10354-014-0271-3

237. Vestergaard ME, Kossard S, Murrell DF. Seborrhoeic keratoses appearing in sites of previous psoriasis plaques during treatment with efalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e564-e566. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03236.x
238. Burkhart CG. Irritant-induced enhancement of induction and elicitation of sensitization for the treatment of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol*. 2006;45(10):1240-1242. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02846.x
239. Ammad S, Licata G, Brancaccio G, Moscarella E, Argenziano G. Clinical and Dermatoscopic Features of Seborrheic Keratoses According to Skin Types: A Retrospective Study. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023253. Published 2023 Oct 1. doi:10.5826/dpc.1304a253
240. Mastorino L, Susca S, Cariti C, et al. Efficacy of anti-IL-23 and anti-IL-17 after adalimumab failure in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1848-1853. doi:10.1111/jdv.19135
241. Walsh SN, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Psoriasiform keratosis. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(2):137-140. doi:10.1097/01.dad.0000246177.63145.b3
242. Pandeya N, Olsen CM, Thompson BS, et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and keratinocyte cancers: a large population-based cohort study of skin cancer in Australia. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):749-760. doi:10.1111/bjd.17938
243. Rundle CW, Dellavalle RP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associations with nonmelanoma skin cancer – The saga continues. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(4):654–656. doi:10.1111/bjd.18345.
244. Aktaş H, Terzi E. Could beta blocker use in elderly hypertensive patients reduce risk of skin cancers? *Journal of Contemporary Medicine*. 2019;9(4):311–314. doi:10.16899/jcm.553773
245. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:613086. doi:10.1155/2013/613086
246. Gupta AK, Siegel MT, Noble SC, Kirkby S, Rasmussen JE. Keratoses in patients with psoriasis: a prospective study in fifty-two inpatients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(1):52-55. doi:10.1016/0190-9622(90)70185-k.
247. Nazer RI, Bashihab RH, Al-Madani WH, Omair AA, AlJasser MI. Cherry angioma: A case-control study. *J Family Community Med*. 2020;27(2):109-113. doi:10.4103/jfcm.JFCM_293_19
248. Avilés-Izquierdo JA, Vírveda-González D, Izquierdo Del Monte MG, Rodríguez-Lomba E. Who Will Have a Second Melanoma? A Prospective Longitudinal Study in Patients without Any Genetic Predisposition. *Dermatology*. 2023;239(3):403-408. doi:10.1159/000529847

249. Cassalia F, Lunardon A, Frattin G, Danese A, Caroppo F, Fortina AB. How Hormonal Balance Changes Lives in Women with Psoriasis. *J Clin Med.* 2025;14(2):582. Published 2025 Jan 17. doi:10.3390/jcm14020582
250. Adachi A, Honda T. Regulatory Roles of Estrogens in Psoriasis. *J Clin Med.* 2022;11(16):4890. Published 2022 Aug 20. doi:10.3390/jcm11164890
251. Shanshal M. Eruptive Angiomas Triggered by COVID-19 Vaccination. *Cureus.* 2022;14(3):e22907. Published 2022 Mar 7. doi:10.7759/cureus.22907
252. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):205-211. doi:10.1590/abd1806-4841.20186168
253. Sawalha K, Tripathi V, Alkhatib D, Alalawi L, Mahmood A, Alexander T. Our Hidden Enemy: Ultra-Processed Foods, Inflammation, and the Battle for Heart Health. *Cureus.* 2023;15(10):e47484. Published 2023 Oct 22. doi:10.7759/cureus.47484
254. Fu ZJ, Li CM, Wang TH, Jiang ZL, Fu ZC. Vascular endothelial growth factor expression and pathological changes in the local tissue of facial hemangiomas following injections with pure alcohol. *Oncol Lett.* 2015;9(3):1099-1103. doi:10.3892/ol.2014.2802
255. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):962-967. doi:10.1038/jid.2009.321
256. Petersen MH, Bjørn M. Development of Multiple Cherry Angiomas in a Child after COVID-19 Vaccination. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00870. Published 2023 Feb 16. doi:10.2340/actadv.v103.6526
257. Canavese M, Peric M, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. VEGF induces IL-23 expression in keratinocytes through p38 signaling. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research.* 2011;S2:002. doi:10.4172/2155-9554.S2-002
258. Ebrahim Q, Minamoto A, Hoppe G, Anand-Apte B, Sears JE. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(11):4935-4941. doi:10.1167/iovs.05-1651
259. Watari K, Nakamura M, Fukunaga Y, et al. The antitumor effect of a novel angiogenesis inhibitor (an octahydronaphthalene derivative) targeting both VEGF receptor and NF-κB pathway. *Int J Cancer.* 2012;131(2):310-321. doi:10.1002/ijc.26356
260. Wu LT, Qiao ZH, Tian JB, Lin JL, Hou SC, Liu XM. The effect of secukinumab treatment for psoriasis on serum cytokines and correlation with disease severity. *Skin Res Technol.* 2023;29(7):e13405. doi:10.1111/srt.13405
261. Das A, Merrill P, Wilson J, et al. Evaluating Angiogenic Potential of Small Molecules Using Genetic Network Approaches. *Regen Eng Transl Med.* 2019;5(1):30-41. doi:10.1007/s40883-018-0077-8
262. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol.* 2009;10(3):314-324. doi:10.1038/ni.1698
263. Melly LF, Marsano A, Frobert A, et al. Controlled angiogenesis in the heart by cell-based expression of specific vascular endothelial growth factor levels. *Hum Gene Ther Methods.* 2012;23(5):346-356. doi:10.1089/hgtb.2012.032

264. Corrêa PH, Nunes LC, Johann AC, Aguiar MC, Gomez RS, Mesquita RA. Prevalence of oral hemangioma, vascular malformation and varix in a Brazilian population. *Braz Oral Res.* 2007;21(1):40-45. doi:10.1590/s1806-83242007000100007
265. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(12):e54. Published 2012 Dec 3. doi:10.1038/nutd.2012.26
266. Shahidi-Dadras M, Haghighatkah HR, Abdollahimajd F, Younespour S, Partovi Kia M, Zargari O. Correlation between vascular endothelial growth factor and subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(1):52-59. doi:10.1111/ijd.12842
267. Batycka-Baran A, Paprocka M, Krawczenko A, Kantor A, Duś D, Szepietowski JC. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells (CD133+/KDR+) in patients with plaque psoriasis. *Dermatology.* 2012;225(1):88-92. doi:10.1159/000341534.
268. Flicinski J, Brzosko M, Olewniczak S. Multiple haemangiomas in a psoriatic arthritis patient treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(3):271-272. doi:10.2340/00015555-0054
269. Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology.* 2012;225(2):121-126. doi:10.1159/000342180
270. Tiucă OM, Morariu SH, Mariean CR, Tiucă RA, Nicolescu AC, Cotoi OS. Eosinophil-Count-Derived Inflammatory Markers and Psoriasis Severity: Exploring the Link. *Dermato.* 2024;4(2):25–36. doi:10.3390/dermato4020004
271. Banerjee S, Das S, Roy AK, Ghoshal L. Comparative Effectiveness and Safety of Methotrexate Versus PUVA in Severe Chronic Stable Plaque Psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):371-377. doi:10.4103/ijd.IJD_492_20
272. Gupta SK, Singh KK, Lalit M. Comparative therapeutic evaluation of different topicals and narrow band ultraviolet B therapy combined with systemic methotrexate in the treatment of palmoplantar psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2011;56(2):165-170. doi:10.4103/0019-5154.80410
273. Näslund-Koch C, Vedel-Krogh S, Bojesen SE, Skov L. Traditional and Non-traditional Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in Women with Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00789. Published 2022 Oct 11. doi:10.2340/actadv.v102.2244
274. Yeh CB, Yeh LT, Yang SF, Wang BY, Wang YH, Chan CH. Association between psoriasis and peripheral artery occlusive disease: a population-based retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1136540. Published 2023 Jun 12. doi:10.3389/fcvm.2023.1136540
275. Nakamura M, Morita A, Seité S, Haarmann-Stemmann T, Grether-Beck S, Krutmann J. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Exp Dermatol.* 2015;24(6):407-411. doi:10.1111/exd.12690
276. Gao X, Xiang W. Emerging Roles of Dermal Fibroblasts in Hyperpigmentation and Hypopigmentation: A Review. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(1):e16790. doi:10.1111/jocd.16790
277. Sadoghi B, Schmid-Zalaudek K, Zalaudek I, et al. Prevalence of nevi, atypical nevi, and lentigines in relation to tobacco smoking. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254772. Published 2021 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0254772

278. Zhang X, Wang Z, Zhang D, et al. The prevalence and treatment rate trends of osteoporosis in postmenopausal women. *PLoS One*. 2023;18(9):e0290289. Published 2023 Sep 26. doi:10.1371/journal.pone.0290289
279. Aoki H, Moro O, Tagami H, Kishimoto J. Gene expression profiling analysis of solar lentigo in relation to immunohistochemical characteristics. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1214-1223. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07830.x
280. Lipsky ZW, German GK. Ultraviolet light degrades the mechanical and structural properties of human stratum corneum. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019;100:103391. doi:10.1016/j.jmbbm.2019.103391
281. Kendall AC, Pilkington SM, Wray JR, et al. Menopause induces changes to the stratum corneum ceramide profile, which are prevented by hormone replacement therapy. *Sci Rep*. 2022;12(1):21715. Published 2022 Dec 15. doi:10.1038/s41598-022-26095-0.
282. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2565-2575. doi:10.1038/sj.jid.5700340
283. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1512-1518. doi:10.1038/jid.2014.65
284. María PS, Valenzuela F, Morales C, la Fuente R, Cullen R. Lentiginous eruption in resolving psoriasis plaques during treatment with ixekizumab: a case report and review of the literature. *Dermatol Reports*. 2017;9(2):7079. Published 2017 Oct 11. doi:10.4081/dr.2017.7079
285. Gutiérrez-González E, Batalla A, de la Mano D. Multiple lentigines in areas of resolving psoriatic plaques after ustekinumab therapy. *Dermatol Online J*. 2014;20(4):22338. Published 2014 Apr 16.
286. Khanna U, Oprea Y, Fisher M, Halverstam C. Eruptive lentigines confined to psoriatic plaques following biologic therapy. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3257-3258. doi:10.1007/s10067-022-06276-y
287. Palmisano G, Di Stefani A, Cappilli S, Chiricozzi A, Peris K. Eruptive lentiginosis in resolving plaque psoriasis during treatment with risankizumab. *Skin Res Technol*. 2023;29(10):e13483. doi:10.1111/srt.13483
288. Ardigo M, Agozzino M, Longo C, et al. Reflectance confocal microscopy for plaque psoriasis therapeutic follow-up during an anti-TNF- α monoclonal antibody: an observational multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2363-2368. doi:10.1111/jdv.13235