



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

Pacienții cu psoriazis vulgar tratați cu agenți biologici

- particularități clinice și paraclinice –

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat: Conf. Univ. Maria Magdalena Constantin

Student-doctorand: Georgescu Mihaela

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722
www.umfcd.ro

Cuprins

Introducere	8
I. Partea generală.....	11
1. Psoriazis vulgar	11
1.1. Fiziopatologia psoriazisului vulgar	11
1.2. Aspecte clinice și factori declanșatori	14
1.3. Terapii sistemice convenționale (fototerapie, metotrexat, acitretin, ciclosporina)	18
1.4. Terapii sistemice inovatoare.....	25
1.5. Terapia pentru zone speciale.....	34
2. Comorbidități și boli asociate în psoriazisul vulgar	38
2.1. Aspecte particulare ale patologiei și terapiei în psoriazisul vulgar	43
II. Contribuții personale.....	49
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	49
4. Metodologia generală a cercetării	50
5. Studiul 1 - Prevalența artritei psoriazice.....	54
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	54
5.2. Pacienți și metode.....	56
5.3. Rezultate.....	57
5.4. Discuții.....	67
6. Studiul 2 - Comorbiditățile pacienților cu psoriazis vulgar aflați în tratament cu terapii inovative	69
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	69
6.2. Pacienți și metode.....	70
6.3. Rezultate.....	72
6.3.1. Evidențierea modificărilor de status lipidic la pacienți din două loturi	72
6.3.2. Cuantificarea intervențiilor chirurgicale și a comorbidităților (cu excepția, sindromului metabolic, VHB, VHC, neoplazii, tuberculoză, tiroidită autoimună, hidradenită supurativă, rectocolita ulcero-hemoragică, vitiligo, spondilită anchilozantă, poliartrită reumatoidă)	91

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

6.3.3. Cuantificarea factorilor ce alcătuiesc sindromul metabolic	94
6.4. Discuții.....	102
7. Studiul 3 – Identificarea pacienților cu hepatită virală (VHB și VHC).....	105
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	105
7.2. Pacienți și metode.....	105
7.3. Rezultate.....	106
7.4. Discuții.....	111
8. Studiul 4 – Evaluarea riscului de dezvoltare tuberculoza la pacienții aflați sub tratamente inovative.....	113
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	113
8.2. Pacienți și metode.....	113
8.3. Rezultate.....	114
8.4. Discuții.....	123
9. Studiul 5 - Analiza riscului de dezvoltare de neoplazii la pacienții aflați sub tratamente imunosupresoare	125
9.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	125
9.2. Pacienți și metode.....	125
9.3. Rezultate.....	126
9.4. Discuții.....	131
10. Studiul 6 – Coexistența altor boli autoimune asociate la pacienții cu psoriazis vulgar (hidradenita supurativă, boală inflamatorie intestinală, vitiligo, tiroidita autoimună, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă)	134
Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	134
Pacienți și metode	135
10.1	Rezultate . 136
10.2	Discuții . 142
11. Studiul 7 – Descrierea cazurilor de reacții paradoxale la terapiile biologice administrate pacienților cu psoriazis vulgar	145
11.1	Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....
11.1	145
11.2	Pacienți și metode.....
11.2	146
11.3	Rezultate . 147
11.4	Discuții . 156

12. Concluzii și contribuții personale	158
Bibliografie... ..	159
Anexe.....	179

SINTEZA IDEILOR PRINCIPALE

Psoriazisul vulgar este o boală autoimună, mediată imun, cu o mare susceptibilitate genetică. Interleukina 17 se află puternic exprimată, alături de alte cytokine (supraproducție de interferon-gamma (IFN- γ) / factor de necroză tumorală-alfa (TNF- α) [1]. În psoriazisul vulgar apare un “ciclu vicios”, procesul auto-inflamator inițiat **perpetuându-se**. [2].

Cauza principală a psoriazisului **este considerată a fi** o dereglare a răspunsurilor immune [3-5]. Acestea din urmă includ traume fizice (fenomenul Koebner) și infecții, care declanșează răspunsuri imune innăscute. [6,7].

Artrita psoriazică cunoaște o prevalență importantă în rândul pacienților cu boală psoriazică, afectarea periferică și axială fiind prezente alături de suferința unghială – factor predictiv pentru această afecțiune. Cel mai frecvent apare la populația cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 ani. Comorbiditățile sunt comune: boli cardiovasculare, sindrom metabolic (obezitate, diabet hipertensiune arterială), depresie sau sindrom anxios-depresiv, uveită [8]. Psoriazisul este o boală inflamatorie sistemică, fiind asociată cu multiple comorbidități, cel mai frecvent și important fiind sindromul metabolic (MetS) (obezitatea, hipertensiunea, diabetul zaharat, hiperlipidemia și boala ficatului gras non-alcoolic asociată obezității). Severitatea psoriazisului, de asemenea presupune un mare risc de asociere cu sindromul metabolic [9].

S-a demonstrat că modificări pozitive ale stilului de viață și managementul terapeutic al sindromului metabolic au dus la ameliorarea psoriazisului vulgar. Se recomandă screeningul adecvat al sindromului metabolic la pacienții cu psoriazis vulgar, pentru identificarea pacienților cu potential risc de boli cardiovasculare [10].

A fost observată și descrisă reactivarea virusului hepatitei B (HBVR) sub terapie imunosupresoare [11], iar în cazul infecției cu virusul hepatic C (VHC), potențialul imunosupresor al factorului de necroză tumorală (TNF) se corelează cu exacerbară infecției cronice hepatice, fiind o preocupare majoră a cercetătorilor [12].

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Conform protocolului național terapeutic pentru tratamentul psoriazisului aprobat în 2022, din cauza creșterii riscului de reactivare a tuberculozei, pacienții sunt supuși screeningul anterior inițierii terapiei biologice, efectuând următoarele investigații: QuantiFERON TB test sau IDR (intradermoreacția) la tuberculină, radiografie cord-pulmon, consult pneumologic de specialitate, repetându-se la 12 luni pentru cei care nu au urmat chimioprofilaxie [13]. Testul QuantiFERON TB a fost aprobat de FDA în anul 2005 ca test in vitro pentru diagnosticul infecției cu Mycobacterium tuberculosis, pentru ambele forme de boală (activă sau latentă)[14].

În literatura de specialitate, există un studiu consistent referitor la importanța reacțiilor paradoxale dezvoltate la pacienții cu psoriasis tratați cu biologice. Aceste manifestări au fost: psoriasis paradoxal (plăci generalizate, pustuloză palmo-plantară), alopecie, dermatită neutrofilică. Dintre agenții anti-TNF cel mai frecvent incriminate a produce reacții paradoxale a fost adalimumabul, urmat de infliximab. Din punctul de vedere al switch-ului, cei care au schimbat cu alt anti-TNF nu au obținut remisiunea completă, iar doar o mica parte dintre cei schimbați pe altă clasă terapeutică au obținut o rezoluție parțială [15].

Psoriazisul este o problemă de sănătate publică importantă care beneficiază de tratamente inovatoare, care acționează nu numai asupra pielii, ci și a inflamației sistemice, tratamentele inovative fiind în continuă dezvoltare. Am ales această temă datorită actualității ei, importanței terapiilor biologice revoluționare care pot schimba astăzi viața pacienților noștri.

Prin această lucrare mi-am propus să identific particularitățile pacienților cu psoriazis vulgar aflați în tratament cu terapii inovative, comparând datele de laborator cu loturi martor de pacienți cu psoriazis vulgar cu terapii clasice. Pentru atingerea acestui scop am formulat un număr de 7 obiective, pe care le-am adresat în 7 studii originale și trei articole publicate.

Obiectivele generale ale acestei lucrări științifice, în contextul definirii scopului, au fost reprezentate de:

1. Descrierea comorbidităților pacienților cu psoriazis vulgar aflați în tratament cu terapii inovative în loturile studiate
 - 1.1 Evidențierea modificărilor de status lipidic la pacienți din două loturi
 - 1.2 Cuantificarea factorilor ce alcătuiesc sindromul metabolic

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

2. Identificarea pacienților cu psoriazis și hepatită virală (VHB sau VHC)
3. Studiarea gradului de afectare articulară la pacienții cu psoriazis vulgar
4. Evidențierea riscului de dezvoltare a tuberculozei la pacienții aflați sub tratamente inovative
5. Analiza riscului potențial de dezvoltare a neoplaziilor la pacienții aflați sub tratamente imunomodulatoare și imunosupresoare
6. Cuantificarea coexistenței altor boli autoimune asociate la pacienții cu psoriazis vulgar (vitiligo, poliartrita reumatoidă, boală inflamatorie intestinală, tiroidita autoimună, hidradenita supurativă, spondilita anchilozantă)
7. Descrierea cazurilor de reacții paradoxale apărute la terapiile biologice administrate pacienților cu psoriazis vulgar

Metodologia generală comună a acestei lucrări de doctorat a avut la bază studii analitice observaționale, de cohortă, care au inclus pacienți, diagnosticați cu psoriazis vulgar aflați în evidența secțiilor de dermatologie ale SUUMC Dr Carol Davila și Spitalul Clinic Colentina, București.

Perioada de colectare a datelor acestora a fost din 2008 până în 2023. Datele generale demografice, clinice, biologice au fost acumulate printr-o metodologie retrospectivă, pentru perioada 2008-2023.

Datele de analiză statistică au fost prelucrate cu ajutorul SPSS. S-au utilizat softurile SPSS varianta 25 și Microsoft Excel 365.

Variabilele cantitative au fost testate pentru distribuție folosind testul Shapiro-Wilk și au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile.

Variabilele cantitative au fost testate între măsurători folosind testul Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test. Variabilele cantitative independente au fost testate între grupuri folosind testul Mann-Whitney U.

Variabilele calitative au fost exprimate sub formă absolută sau ca procent, urmând a fi testate folosind testul Fisher's Exact Test. Testele Z cu corecție Bonferroni au fost utilizate pentru a detalia rezultatele obținute în tabelele de contingență.

Coeficientul de corelație al lui Pearson (r) indică sensul și intensitatea legăturii liniare dintre două variabile numerice de tip interval, fără însă a da indicii despre cauzalitate. Valorile acestuia pot fi cuprinse între -1 și $+1$.

Semnul coeficientului arată sensul legăturii, astfel:

- $-1 \leq r < 0$: legătură inversă, deci valori mari ale unei variabile sunt asociate cu valori mici ale celeilalte
- $r = 0$: nu există legătură între variabilele analizate
- $0 < r \leq +1$: legătură directă, deci valori mari ale unei variabile sunt asociate cu valori mari ale celeilalte

Intensitatea legăturii este dată de valoarea absolută a coeficientului. Dintre cele mai folosite indicații de interpretare sunt următoarele:

- $(0,0;0,2]$ corelație neglijabilă/inexistentă
- $(0,2;0,4]$ corelație slabă
- $(0,4;0,6]$ corelație moderată
- $(0,6;0,8]$ corelație puternică
- $(0,8;1,0]$ corelație foarte puternică

Semnificația statistică a coeficientului de corelație presupune respingerea ipotezei nule $r=0$, ceea ce se face atunci când p -value (sig.) se situează sub pragul de $0,05$.

Atunci când datele analizate nu sunt numerice și de tip interval, coeficientul Pearson nu poate fi folosit și se apelează la metode neparametrice. O metodă neparametrică de testare a asocierii dintre două variabile este testul hi-pătrat (χ^2), care compară distribuția observată a datelor cu o distribuție teoretică așteptată în cazul în care variabilele nu ar fi asociate. Dacă rezultatul comparației este statistic semnificativ (p -value/sig. $> 0,05$), atunci spunem că cele două valori sunt asociate. În cazul variabilelor nominale (categorii fără o ordine intrinsecă, de exemplu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

sexul sau tipul de tratament), pe baza valorii χ^2 se calculează Cramer's V, un indicator al intensității asocierii dintre cele două variabile. Valoarea acestuia este întotdeauna cuprinsă între 0 (variabile independente, fără asociere) și 1 (variabile dependente, perfect asociate).

Phi și V-ul lui Cramer Phi este o măsură de asociere bazată pe chi-pătrat, care implică împărțirea statisticii chi-pătrat la dimensiunea eșantionului și luarea rădăcinii pătrate a rezultatului. V-ul lui Cramer este o măsură de asociere bazată pe chi-pătrat.

Pentru compararea diferențelor dintre valorile medii a două populații sau eșantioane se folosește testul t (pentru mai mult de 30 de observații în fiecare populație/eșantion rezultatele testului t sunt identice cu cele ale testului z).

În cazul în care se dorește compararea mediilor a două variabile pentru același eșantion se folosește testul t pentru eșantioane dependente (sau perechi). Acesta testează diferențele obținute pentru aceiași respondenți, fie pentru două comportamente comparabile (de exemplu anul diagnosticului de psoriazis vs anul examenului hp), fie la două momente de timp diferite (de exemplu, pentru a testa impactul unui tratament, comparând valorile dinainte cu cele de după).

Pentru a testa diferențele dintre mediile a două eșantioane independente (de exemplu un grup de pacienți cu și unul fără tratament) este necesară testarea a priori a omogenității varianțelor, deoarece valoarea testului t se calculează diferit, în funcție de acceptarea sau nu a ipotezei de egalitate a varianțelor. Testul folosit pentru acest scop este testul Levene. Dacă valoarea Sig. pentru acest test este mai mare decât 0,05, atunci varianțele sunt considerate egale și se trece la interpretarea rezultatului pentru testul t, folosind linia aferentă concluziei rezultate în urma aplicării testului lui Levene. Diferența dintre mediile celor două colectivități studiate este semnificativă dacă valoarea Sig. aferentă testului t este mai mică decât 0,05. Intervalul de încredere pentru diferență cuprinde valorile posibile, cu o probabilitate de 0,95, ale diferenței între populațiile generale din care provin eșantioanele pe baza cărora s-a făcut analiza.

ANOVA poate fi considerată o extensie a testului t, în sensul în care, cu ajutorul său, se pot testa diferențele dintre mai mult de două eșantioane/populații. Ca și în cazul testului t, înainte de a interpreta rezultatele ANOVA, este necesar să se determine dacă varianțele din grupurile analizate sunt sau nu egale. Acest lucru este important deoarece una din condițiile necesare

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

pentru a obține rezultate de încredere folosind ANOVA este cea a omogenității varianțelor. Dacă această condiție nu este îndeplinită, se vor folosi metode alternative pentru testarea diferențelor dintre mediile de grupă, robuste la neîndeplinirea condiției de omogenitate a varianțelor.

Ipotezele testate în cadrul ANOVA și a variantelor sale robuste sunt următoarele:

H0 toate mediile de grupă sunt egale (nu există diferențe semnificative statistic între mediile de grupă) – $\text{sig.} > 0,05$

H1 există diferențe semnificative statistic între cel puțin două medii de grupă – $\text{sig.} \leq 0,05$

Devine clar din ipotezele testate cu ajutorul metodei că folosind ANOVA putem afla doar dacă există diferențe între cel puțin două medii de grupă, însă nu vom avea informații cu privire la care medii diferă și câte perechi de medii semnificativ diferite sunt. Pentru a suplini acest neajuns, ANOVA a fost complementată de teste post-hoc, cu ajutorul cărora se determină semnificația statistică a diferențelor dintre toate combinațiile posibile ale factorului de grupare (cel pe baza căruia se alcătuiesc grupele).

Testele post-hoc sunt și ele sensibile la egalitatea varianțelor, de aceea, în funcție de rezultatul testului lui Levene, am folosit Tuckey's b pentru varianțe egale și Dunnett's T3 pentru varianțe inegale. Cu ajutorul primului test post-hoc se creează subseturi omogene de medii de grupă. Practic, pentru fiecare subset regula este că nu există diferențe statistic semnificative între mediile grupelor din subset, dar ele diferă semnificativ de mediile din afara subsetului. În cazul celui de-al doilea test, se testează semnificația diferenței dintre fiecare combinație de câte două grupe.

Rezultate și discuții

În lucrarea de față am colectat date despre 296 pacienți, 129 (43.6%) femei, respectiv 167 (56.4%) bărbați.

Pacienții din cadrul studiului au avut o vârstă medie de 54.1 ± 13.96 ani, cu o mediană de 55 ani (intervalul interpercentilic este 44.25-65), valoarea minimă fiind de 15 ani și valoarea maximă fiind de 90 ani.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Majoritatea pacienților investigați din studiu provin din mediul urban (82.4%).

Cele mai frecvente medicamente utilizate în terapia biologică au fost adalimumab (18.9%), ixekizumab (18.9%), etanercept (15.2%) și risankizumab (12.8%).

40.5% din pacienți au avut terapie de tip anti-TNF și 59.5% din pacienți au avut terapie anti-IL.

Majoritatea pacienților au avut o singură terapie administrată (77.7%) (astfel neavând switch terapeutic), 15.2% din pacienți au avut 2 terapii (având un singur switch terapeutic), 6.1% din pacienți au avut 3 terapii (având 2 switch-uri terapeutice) și 3 pacienți (1%) au avut 4 terapii (având 3 switch-uri terapeutice).

Din totalul de 296 pacienți, 17.9% din pacienții analizați au avut artrită. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic conform testului **Fisher** ($p < 0.001$), observându-se că pacienții cu terapie de tip anti-IL s-au asociat semnificativ mai frecvent cu artrită (83% vs. 54.2%) comparativ cu pacienții cu terapie de tip anti-TNF (45.8% vs. 17%).

Distribuția vârstei în ambele grupuri a fost normală conform testului Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Diferențele dintre grupuri au fost observate ca fiind semnificative statistic conform testului Student ($p = 0.002$), pacienții cu artrită aveau o vârstă semnificativ mai mică (48.66 ± 13.36 ani) comparativ cu pacienții fără artrită (55.29 ± 13.83 ani).

Dintre pacienții cu artrită aflați sub tratament cu molecule inovatoare, s-a adăugat Metotrexat (MTX) la 3 (6.4%) pacienți. În plus, s-a adăugat MTX și la 3 (1.2%) dintre cei 243 pacienți fără artrită. Deși proporția de pacienți cu artrită la care s-a adăugat MTX nu a fost semnificativă statistic mai mare decât cea de pacienți fără artrită la care s-a adăugat MTX, a existat o tendință către semnificație statistică între cele două grupuri, după cum era de așteptat, $p = 0.053$ prin test Fisher's exact test.

Din totalul de 287 pacienți*, 50 pacienți au avut artrită și 237 nu au prezentat afectare articulară. Din cei 53 pacienți cu afectare articulară, 28 (56%) pacienți nu au avut afectare de zone speciale, iar restul au avut afectarea scalpului împreună cu alte localizări (26% pacienți), doar 9 (18%) pacienți au afectarea unghiilor și alte localizări. Există o semnificație statistică între afectarea articulară și prezența zonelor speciale ($p < 0.001$). (*9 pacienți nu au avut

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

confirmat/infirmată prezența afectării zonelor speciale în documentele medicale – ANEXA 2). Lotul nostru de pacienți a evidențiat afectarea scalpului împreună cu alte localizări în 26% dintre pacienți. Există o semnificație statistică între afectarea articulară și prezența zonelor speciale ($p < 0.001$). Este o localizare asociată cu riscul de artrită și în studiile internaționale. Yang și colab. și Zanolli et al., în studii pe loturi de 1928, respectiv 459 de pacienți cu psoriazis, au demonstrat o prevalență crescută de PsA (artrită psoriazică) la cei cu leziuni ale scalpului comparativ cu cei fără (90,2% față de 76,4%, $P = 0,001$, respectiv 87% față de 72%, $P = 0,0237$) [16]. Debutul precoce al artritei a avut ca manifestare clinică leziuni ale scalpului, iar această afectare precoce a articulațiilor s-a asociat cu forma axială la bărbați, respectiv istoricul familial al bolii psoriazice la femei [17].

Lotul 1 de pacienți a fost constituit din pacienții cu psoriazis vulgar fără tratament biologic, iar lotul 2- pacienții cu psoriazis vulgar cu tratament biologic (anti-TNF alfa și anti-IL, apremilast).

În cazul pacienților cu tratament biologic, au fost observate diferențe semnificative doar în raport cu valorile colesterolului total între săptămâna 0 și 24 ($p=0.016$) unde valorile înregistrate în săptămâna 24 (mediana = 208.4, IQR = 178-237) au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele înregistrate în săptămâna 0 (median = 199.2, IQR = 173-228).

Diferențele dintre grupuri au fost observate ca fiind semnificative statistic conform testului **Welch** ($p=0.001$), observându-se astfel că pacienții cu sindrom metabolic au avut o vârstă semnificativ mai mare (62 ± 9.9 ani) comparativ cu pacienții fără sindrom metabolic (53.53 ± 14.05 ani). Majoritatea pacienților investigați din studiu nostru aflați în tratament biologic au avut o valoare crescută pentru IMC (74.3%). Legat de creșterea în greutate, pacienții aflați în tratament cu etanercept și infliximab au demonstrat o creștere în greutate la săptămâna 12, dar au revenit la greutatea inițială sau au slăbit la săptămâna 48, spre deosebire de adalimumab, care a declanșat o creștere semnificativă la săptămâna 48. Cei aflați în tratament cu ustekinumab nu au prezentat variații în greutate comparativ cu clasa anti-TNF-alfa [18].

Din lotul de 296 pacienți pe terapie biologică, 6.1% din pacienții analizați au avut infecție cu VHB.

Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic conform testului **Fisher** (**p=0.011**), pacienții care au primit terapie anti-IL aveau semnificativ mai frecvent asociată infecția cu VHB (88.9% vs. 57.5%) comparativ cu pacienții care au primit terapie anti-TNF (42.5% vs. 11.1%). **Pacienții din Romania diagnosticați cu hepatita virală activă cu VHB beneficiază** de tratament cu entecavir, adefovir, lamivudină sau interferon pegilat α -2a. **Entecavir este asociat frecvent complementar la pacienții cu VHB cărora li se administrează molecule din clasa anti-TNF-alfa.** Dintre terapiile biologice recomandate, etanercept este preferat administrării **în aceste cazuri** [19].

Doar o singură pacientă din cei 296 a avut VHC (viremie nedetectabilă). Este o pacientă din mediul urban, în vârstă de 74 ani, supraponderală (IMC =29.7 cm/m²), cu psoriazis vulgar din 2001, confirmat histopatologic în anul 2001, care a debutat tratamentul cu Etanercept în 2010, care a urmat chimioprofilaxie în urma pozitivării testului la Quantiferon Gold. Nu prezintă alte comorbidități conform Anexei 2. Fiind un singur caz analiza statistică nu a fost necesară.

Din lotul de 296 de pacienți, 34.8% din pacienți au avut un rezultat pozitiv în cazul testului Quantiferon pentru tuberculoză. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic conform testului **Fisher** (**p=0.019**), bărbații din studiu s-au asociat semnificativ mai frecvent cu un rezultat pozitiv al testului (66% vs. 51.3%) comparativ cu femeile (48.7% vs. 34%). Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic conform testului **Fisher** (**p=0.001**), pacienții din mediul rural asociindu-se cu un rezultat pozitiv al testului semnificativ mai frecvent (28.2% vs. 11.9%) comparativ cu pacienții din mediul urban (88.1% vs. 71.8%). Diferențele dintre grupuri nu au fost semnificative statistic conform testului **Fisher** (**p=0.708**), astfel că frecvența rezultatului pozitiv al testului Quantiferon nu s-a asociat semnificativ mai frecvent cu o anumită terapie biologică. Diferențele dintre grupuri au fost observate ca fiind semnificative statistic conform testului **Student** (**p=0.002**), pacienții cu rezultat pozitiv al testului au avut o vârstă semnificativ mai mare (57.53 ± 12.71 ani) comparativ cu pacienții cu rezultat negativ (52.27 ± 14.27 ani).

Doar 1.7% din pacienții analizați au avut tuberculoză. În studiul nostru, un pacient cu psoriazis vulgar a dezvoltat tuberculoză fiind sub tratament cu etanercept, iar literatura de

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

specialitate (Kumar si colab. [20]) a scos în evidență că, **din 40 de cazuri tratate cu etanercept, 2 pacienți au avut limfadenită tuberculoasă, iar dintr-un lot de 77 de pacienți cu spondiloartrită, un pacient a dezvoltat revărsat pleural de etiologie tuberculoasă**, după tratament cu etanercept biosimilar [21].

În altă raportare, 10 (5.2%) din 193 de pacienți au avut o pozitivare a testului QuantiFERON după începerea terapiei biologice **pentru psoriazis vulgar** pe parcursul a 11 ani. Doar 1 pacient aflat sub tratament cu infliximab a dezvoltat **TB** activă [22], spre deosebire de studiul nostru unde 2 pacienți au dezvoltat tuberculoză activă sub tratamentul cu Infliximab. Megna M. și colab. au evidențiat doar 3 din 570 de pacienți (0,5%) cu pozitivarea **testului QuantiFERON** după **inițierea** terapiei anti-TNF-alfa pe o medie de 4,8 ani [23]. În studiul nostru, Dintre cei 53 pacienți cu artrită, s-a pozitivat testul QuantiFeron gold la un singur pacient (2.1%%), în timp ce la pacienții fără artrită, testul QTF s-a pozitivat la 12 (4.8%) pacienți, însă nu a existat o diferență semnificativ statistică între cele două grupuri, $p=0.70$ prin test Fisher's exact test.

Din 296 pacienți examinați doar 9 pacienți au fost diagnosticați cu o neoplazie. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic conform testului **Fisher ($p=0.042$)**, observându-se că pacienții cu terapie de tip anti-TNF s-au asociat semnificativ mai frecvent cu neoplazii (83.3% vs. 39.6%) comparativ cu pacienții cu terapie de tip anti-IL (60.4% vs. 16.7%). 2 pacienți nu au fost incluși în analiza statistică, fiind în tratament cu Apremilast, datorită lipsa puterii semnificativ statistic. **Din clasa** anti-TNF-alfa, terapiile cu etanercept și adalimumab au **prezentat** un risc **semnificativ** de NMSC, în special SCC, în comparație cu populația generală din SUA, **fără a crește riscul apariției altor tipuri de cancer** [24].

Din totalul de 296 pacienți cu psoriazis vulgar: 2 pacienți au asociat și hidradenita supurativă, un pacient cu recto-colita ulcerohemoragică, 3 pacienți cu vitiligo, 5 paciente cu tiroidită autoimună, 2 spondilartrită, un pacient cu poliartrită reumatoidă.

Cei 2 pacienți cu hidradenită supurativă (HS) au început tratamentul biologic atunci când nu aveau leziuni active de HS. Au fost tratați cu adalimumab >2 ani, similar cu pacienții incluși în studiul lui R. Blanco et al. [25], dar cu o altă schemă terapeutică: au folosit 40 mg la două

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

săptămâni, similar cu Moul DK și colab. [26] în timp ce în studiul lui R. Blanco și colab. [25] pacienții au primit 40 mg de adalimumab în fiecare săptămână. Pacienții **noștri nu au** dezvoltat efecte adverse severe, cum ar fi celulita infectioasă facială sau lombosacrală, abces epidural, comparativ cu raportările anterioare [25].

În cazul pacientului nostru cu rectocolită ulcero-hemoragică am optat pentru tratamentul cu risankizumab, deoarece limfocitele Th17 au un rol în patogeneza psoriazisului vulgar și IBD, dar terapia anti-IL-17 nu este recomandată în tratamentul IBD. Multe terapii biologice, inhibitori de interleukina 23 sunt eficiente în ambele condiții, subliniind mecanismele imunologice comune [27].

Pacienții din studiu nu au semnalat o repigmentare a leziunilor de vitiligo când urmau o anumită terapie biologică, urmând și terapia clasică pentru vitiligo. Tratamentul biologic a fost folosit cu succes la un pacient cu psoriazis vulgar și vitiligo. Secukinumab a dus la remisiunea leziunilor de psoriazis și vitiligo (hiperpigmentare), deși pacientul a dezvoltat leziuni liniare depigmentate diagnosticate histopatologic drept lichen striatus [28].

Spre deosebire de lotul din studiul actual de 296 de pacienți, unde am avut doar 5 cazuri de tiroidită autoimună, numai pacienți de sex feminin, Vassilatou E et al, au evidențiat dintr-un lot de 114 pacienți cu psoriazis frecvența tiroiditei autoimune a fost similară între femeii și bărbați cu psoriazis [11/114 (9,6%) vs. 12/114 (10,5%) [29].

Am raportat pentru prima oară reacțiile paradoxale la terapia biologică, formula ixekizumab, fără citrat, la o serie de 3 cazuri. De asemenea am raportat pentru prima oară cazul de reacție paradoxală sub formă de psoriazis pustulos palmo-plantar la secukinumab la o pacientă cu spondilită anchilozantă. Paradoxal, EL-Komy și colab. a descris un caz în care retratamentul secukinumab a fost asociat cu apariția psoriazisului și erupției pustuloase la o femeie de 46 de ani. Din motive financiare, pacienta a trebuit să oprească terapia anti-IL-17 timp de 7 luni. Când a fost reintrodus secukinumab, leziunile de psoriazis au început să reapară, cu puține plăci în partea inferioară a membrelor, cu leziuni pustuloase pe suprafața. Spre deosebire de a pacienta noastră (cazul nr. 1), autorul a crescut doza de secukinumab și a obținut remiterea leziunilor cutanate [30].

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Concluzii și contribuții personale

1. Teza de doctorat a evidențiat în primul studiu elaborat importanța afectării zonelor speciale, greu de tratat în managementul bolii psoriazice. În cadrul lucrării s-au realizat corelații între severitatea acestor zone, în special localizarea la nivelul scalpului și afectarea de tip articular la pacienții studiați;
2. Al doilea studiu realizat subliniază rolul protector cardiovascular pe care moleculele inovative biologice îl pot determina în contextul reducerii valorilor profilului lipidic la pacienții cu psoriazis vulgar tratați;
3. Analiza realizată pentru depistarea infecțiilor virale cu VHB și VHC la pacienții cu psoriazis recrutați nu a identificat niciun caz de reactivare a VHB. Totuși, toți pacienții cu nivel redus de anticorpi anti-HBs au fost supuși terapiei antivirale profilactice;
4. Studiul pentru identificarea pacienților la risc pentru reactivarea unei infecții tuberculoase latente sau apariția de novo a acestei boli a identificat un caz de tuberculoză la un pacient aflat sub tratament cu etanercept, precum și 2 cazuri de tuberculoză în timpul terapiei cu Infliximab. Așa cum se cunoaște, clasa cu risc real pentru dezvoltarea unei astfel de patologii, rămâne clasa blocaților TNF α , mai ales infliximab;
5. Analiza subiecților incluși în acest studiu a evidențiat statusul neoplazic general la acești pacienți tratați cu terapii biologice. Majoritatea pacienților cu psoriazis au dezvoltat neoplazii pe parcursul terapiei biologice cu agenți inhibitori TNF α ;
6. În acest studiu, primul de acest fel în România, după cunoștința mea, am studiat corelațiile care există între boala psoriazică și alte boli autoimune sau mediate imun, frecvența de apariție și natura acestora în cadrul lotului studiat;
7. În final, ultima analiză elaborată, de asemenea prima de acest fel în țara noastră, identifică prezența reacțiilor paradoxale apărute la pacienții cu psoriazis aflați sub terapii biologice din cohorta studiată. Rezultatele obținute ilustrează o pondere mai mare a acestor reacții în rândul inhibitorilor de interleukine.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Bibliografie

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *The Journal of Dermatology*. 2021 Apr 22;48(6):722–31.
2. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*. 2019 Oct 15;182(4):840–8.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 30;361(5):496–509.
4. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2012 Feb 28;7(1):385–422.
5. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014 Aug 1;4(8):a015354–a015354.
6. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *The Journal of Experimental Medicine*. 2005 Jul 4;202(1):135–43.
7. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007 Sep 16;449(7162):564–9.
8. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Jan;84(1):92–101.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

9. Hao Y, Zhu Y, Zou S, Zhou P, Hu Y, Zhao Q, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Jul 23;12:711060. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343100/>
10. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Mar 14;36(6):797–806.
11. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Ozturk O, Caliskan Z, Doganay HL, et al. Risk of hepatitis B reactivation during anti-TNF therapy; evaluation of patients with past hepatitis B infection. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020 Aug 28;31(7):522–8.
12. Ming Valerie Lin, Blonski W, Buchner AM, K. Rajender Reddy, Lichtenstein GR. The Influence of Anti-TNF Therapy on the Course of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012 Nov 20;58(4):1149–56.
13. Lupea-Chilom DS, Solovan CS, Farcas SS, Gogulescu A, Andreescu NI. Latent Tuberculosis in Psoriasis Patients on Biologic Therapies: Real-World Data from a Care Center in Romania. *Medicina* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];59(6):1015. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/6/1015>
14. <https://www.synevo.ro/shop/quantiferon-tbc-test>
15. Sin-Soler M, Romaní J, Gamissans M, Nuria Riera-Martí, Lara A, Ribera M. Efectos adversos cutáneos inmunomediados por los anti-TNF: revisión de 30 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024 Jan 1;115(1):21–7.

16. M. Rouzaud, M. Sevrain, Villani AP, T. Barnetche, Paul C, Richard MA, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 Jul 1;28(s5):17–26.
17. Emre Bılgın, Sibel Zehra Aydın, Ilaria Tinazzi, Özün Bayındır, Gezmiş Kimyon, Cem Özişler, et al. Disease characteristics of psoriatic arthritis patients may differ according to age at psoriasis onset: cross-sectional data from the Psoriatic Arthritis-International Database. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021 May 21;39(3):532–6.
18. Onsun N, Akaslan TÇ, Sallahoglu K, Gülcan AS, Bulut H, Yabacı A. Effects of TNF inhibitors and an IL12/23 inhibitor on changes in body weight and adipokine levels in psoriasis patients: a 48-week comparative study. *The Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 17];33(3):1727–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704001/>
19. Raducan A, Bucur S, Caruntu C, Constantin T, Nita I, Manolache N, et al. Therapeutic management with biological anti-TNF- α agent in severe psoriasis associated with chronic hepatitis B: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019 May 9;
20. Kumar P, Vuyyuru SK, Kante B, Sahu P, Goyal S, Deepak Madhu, et al. Stringent screening strategy significantly reduces reactivation rates of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF therapy in tuberculosis endemic region. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022 Mar 1;55(11):1431–40.
21. Raychaudhuri S, Sarkar S, Panda S, Kim B, Raychaudhuri S, Ghosh A. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Indian population. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2020;86(1):1.

22. Neslihan Akdogan, Dogan S, Duygu Gulseren, Basak Yalici-Armagan, Sibel Ersoy-Evans, Gonca Elcin, et al. Serial Quantiferon-TB Gold test results in 279 patients with psoriasis receiving biologic therapy. *Dermatologic Therapy*. 2020 Dec 30;34(1).
23. Megna M, Ruggiero A, Ferrillo M, Fabbrocini G. QuantiFERON TB-gold conversion is not uncommon in psoriasis patients under anti-TNF- α . *British Journal of Dermatology*. 2020 Jun 12;
24. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2017 Dec 18;178(1):103–13.
25. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Agudo M, González-López MA. - Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):580-4;
26. Moul DK, Korman NJ. - The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol*. 2006 Sep; 142 (9):1110-2;
27. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*. 2019;37(6):451–7.
28. Yang CW, Tsai TF. Image Gallery: Resolution of lichen striatus in a patient with coexisting chronic plaque psoriasis and vitiligo during secukinumab treatment. *British Journal of Dermatology*. 2017 May;176(5):e96–e96.
29. Vassilatou E, Papadavid E, Papastamatakis P, Alexakos D, Koumaki D, Katsimbri P, Hadjidakis D, Dimitriadis G, Rigopoulos D. No association of psoriasis with autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad*

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):102-106. doi: 10.1111/jdv.13767. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324349.)

30. EL-Komy M, Amer M, Mostafa A, ElKalioby M. Secukinumab retreatment associated psoriasis flare with pustules. Journal of Dermatological Treatment. 2020 Jun 19;33(2):1107–10.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722
www.umfcd.ro

Lucrările științifice publicate:

- **Georgescu M**, Poenaru M, Țoropoc I, Badea MA, Diaconu JD. Anti-TNF- α agents in dermatology: off-label use with exemplification of 2 case reports of hidradenitis suppurativa. *The Revue of Aeronautical Medicine and Psychology*. 2015;19(2):25-30.
- **Georgescu M**, Poenaru M, Toropoc I, Costache DO, Morariu SH, Richea L, Badea M, Tiplica G. Lipid profile and comorbidities in patients with psoriasis vulgaris. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2017; CXX(1):34
(https://www.researchgate.net/publication/316240785_Lipid_profile_and_comorbidities_in_patients_with_psoriasis_vulgaris)
- Costache DO, Feroiu O, Ghilencea A, **Georgescu M**, Căruntu A, Căruntu C, Țiplica SG, Jinga M, Costache RS. Skin Inflammation Modulation via TNF- α , IL-17, and IL-12 Family Inhibitors Therapy and Cancer Control in Patients with Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2022 May 6;23(9):5198.
(<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/5198>)
- Costache RS, **Georgescu M**, Ghilencea A, Feroiu O, Tiplica SG, Costache DO. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Psoriasis. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2023; CXXVI(3):245-53.
(<https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.2>)
- Constantin C, **Georgescu M**, Staicu IM. Progress and Challenges of Diabetic Foot Diagnostic and Treatment. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2023; CXXVI(3):281-6.
(<https://doi.org/10.55453/rjmm.2023.126.3.7>)
- Anghel D, **Georgescu M**, Poenaru M, Orleanu D, Tiplica G. Paradoxical pustular psoriasis in a patient with spondyloarthritis treated with secukinumab. *JEADV Clin Pract*. 2023;2:951-4.
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jvc2.253>)

Prezentare orală:

- **Georgescu M**, Poenaru M, Toropoc I, Costache D, Morariu SH, Richea L, Badea MA, Tiplica GS. . Profilul lipidic al pacientilor cu psoriazis vulgar. Conference the Ghe Nastase

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

Days, Iasi, Romania, 2017

Postere:

- **Georgescu M**, Tilea AM, Marinescu V, Chronic digital ulcer in a psoriatic patient treated with Etanercept, 25th EADV Congress, Viena, Austria, P1927, 2016
- **Georgescu M**, Tilea AM, Poenaru M, Toropoc I, Costache D, Tiplica GS. Commorbidities of patients with psoriasis vulgaris. Annual Congress of Roumanian Medical Doctors (AMR), Bucharest, Romania, 2017
- **Georgescu M**, Poenaru M, Costache DO, Toropoc I, Marinescu V, Trifu, Tiplica GS. Cauze de întrerupere definitiva a tratamentului biologic la pacienții cu psoriazis vulgar, National Congress of Dermatology with International participation, Brasov, Romania, 2017
- **Georgescu M**, Poenaru M, Toropoc I, Costache D, Tilea AM, Trifu V, Diaconu JD. Eficacitatea etanerceptului în tratamentul psoriazisului vulgar - experienta clinicii Dermatologie, SUUMC. Annual Congress of Roumanian Medical Doctors (AMR), Bucharest, Romania, 2015
- **Georgescu M**, Tilea AM, Poenaru M. Tuberculosis in a Patient with Psoriasis Vulgaris on anti TNF a Therapy – A Case Report . 11th edition of the Scientific Days of the National Institute of Infectious Diseases-Prof. Dr. Matei Bals, 2015, Bucharest, Romania
- Teodor A, **Georgescu M**, Popescu –Ilinoiu M, Constantin MM. Probleme de conduita terapeutica la un caz de psoriazis apreciat ca esec terapeutic la doi agenti anti –TNF a, 12th National Congress of Dermatology with International participation, Târgu-Mures, Romania, 2013

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro