

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIU - DERMATOVENEROLOGIE

***CARACTERISTICILE GENOTIPICE,
FENOTIPICE ȘI DEMOGRAFICE ALE
PACIENȚILOR CU BOLI
INFLAMATORII INTESTINALE ȘI
PSORIAZIS
- REZUMAT -***

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. DANIEL BODA

Student-doctorand:

ANDREI-OVIDIU OLTEANU

BUCUREȘTI

2026

Cuprins

Introducere.....	1
Capitolul 1. Psoriazisul.....	5
1.1 Epidemiologie și factori de risc	5
1.2 Patogeneza psoriazisului	7
1.3 Manifestări clinice și subtipuri de psoriazis.....	10
1.4 Diagnostic	11
1.5 Tratament	122
1.5.1 Terapie locală	132
1.5.2 Fototerapia.....	144
1.5.3 Terapie sistemică.....	144
1.5.4 Terapie biologică.....	155
Capitolul 2 – Psoriazisul paradoxal	177
Capitolul 3 – Bolile inflamatorii intestinale	20
3.1 Definiție și clasificare fenotipică	20
3.2 Epidemiologie	21
3.3 Etiopatogenie	21
3.4 Diagnostic	24
3.4.1 Manifestări clinice.....	24
3.4.2 Manifestări extraintestinale	25
3.4.3 Istoricul pacientului.....	25
3.4.4 Examenul fizic.....	25
3.4.5 Teste de laborator	25
3.4.6 Severitatea bolii.....	27
3.5 Diagnostic diferențial.....	27
3.6 Management terapeutic	27
3.6.1 Dieta și stilul de viață	28

3.6.2 Medicamente folosite în bolile inflamatorii intestinale.....	28
Capitolul 4 - Ipoteza de lucru și obiectivele generale	30
Capitolul 5 - Metodologia generală a cercetării	31
Capitolul 6 - Corelații epidemiologice și fenotipice între psoriazis și bolile inflamatorii intestinale.....	37
6.1 Introducere	37
6.2 Materiale și metode.....	38
6.3 Rezultate	40
6.3.1 Caracteristici clinice ale lotului studiat	40
6.3.2 Tratamentul biologic și apariția psoriazisului	52
6.3.3 Antecedente heredo-colaterale și personale de psoriazis	56
6.3.4 Tulburările anxios-depresive.....	61
6.3.5 Evaluarea caracteristicilor clinice și paraclinice de a prezice dezvoltarea psoriazisului/leziunilor psoriaziforme la pacienții cu boală inflamatorie intestinală...	65
6.4 Discuții.....	67
6.5 Concluzii.....	72
Capitolul 7 - Polimorfismul genei IL-4 la pacienții cu boli inflamatorii intestinale – riscul de boală și manifestări clinice	73
7.1 Introducere	73
7.2 Materiale și metode.....	73
7.3 Rezultate	75
7.3.1 Caracteristicile clinice ale loturilor studiate sunt prezentate în tabelul de mai jos	75
7.3.2 Asocierea polimorfismului genei IL-4 cu bolile inflamatorii intestinale.....	87
7.3.3 Polimorfismul genei IL-4 și dezvoltarea psoriazisului	98
7.3.4 Scor de predicție pentru dezvoltarea psoriazisului la pacienții cu IBD	105
7.4 Discuții.....	107
7.5 Concluzii.....	110

Bibliografie	111
Anexe.....	1300
Lista abrevieri	1300
Listă tabele.....	1311
Listă grafice	1322
Listă figuri.....	135
Listă articole publicate	136

Introducere

Psoriazisul reprezintă o boală inflamatorie cutanată cronică, imun-mediată, cu prevalență globală de aproximativ 2–3% din populația mondială. Caracterizat prin plăci eritemato-scuamoase localizate predominant la nivelul coatelor, genunchilor și scalpului, dar cu posibilă extensie generalizată, psoriazisul este o patologie cu evoluție cronică, recidivantă. Psoriazisul este o boală inflamatorie multisistemică, asociată frecvent cu comorbidități precum artrita psoriazică, boli cardiovasculare, sindrom metabolic, obezitate, tulburări psihiatrice, boală inflamatorie intestinală¹. Prevalența bolii variază semnificativ geografic, de la 0,09% în Asia până la peste 11% în țările scandinave, în timp ce în România, prevalența este estimată la aproximativ 5%². Fiziopatologia psoriazisului implică o interacțiune complexă între factori genetici, dereglări imunologice (axa IL-23/Th17), factori de mediu și psiho-sociali. Debutul prezintă două vârfuri incidentale, afectând ambele sexe relativ egal. Severitatea este variabilă și poate fluctua în timp. Studii recente au demonstrat suprapuneri imunogenetice între psoriazis și boala inflamatorie intestinală³.

Bolile inflamatorii intestinale, reprezentate de boala Crohn (BC) – afectarea transmurală a oricărui segment al tubului digestiv și colita ulcerativă (CU) - inflamație limitată la mucoasa colonului, sunt patologii inflamatorii cronice idiopatice ale tractului digestiv, cu prevalență în creștere în regiunile în curs de urbanizare, inclusiv în România⁴. Etiopatogenia BII implică interacțiunea dintre predispoziția genetică disbioza intestinală, alterarea funcției barierei epiteliale, dereglarea răspunsului imun mucosal (dezechilibrul dintre limfocitele Th1 și Th2 joacă un rol central). IL-4 are rol antiinflamator, imunomodulator, inhibitor al IL-1, IL-6, IL-12 și TNF- α . Niveluri reduse de IL-4 au fost raportate la pacienții cu boala Crohn, sugerând un posibil rol protector al răspunsului Th2. Gena IL-4 (5q23-31) conține mai multe polimorfisme SNP, inclusiv -590C/T (rs2243250), asociate cu modificări ale expresiei citokinice, dar datele privind implicarea acestora în BII sunt limitate. Numeroase studii au demonstrat asociere bidirecțională între psoriazis și BII, locusuri genetice comune (6p21, IL23R, IL12B), suprapuneri imunologice (IL-17 crescut), profil inflamator similar⁵. În plus, terapiile biologice anti-TNF utilizate în BII pot induce leziuni psoriaziforme paradoxale, sugerând mecanisme imunologice convergente.

Având în vedere suprapunerea genetică și imunologică, impactul clinic major, precum și lipsa datelor în populația românească lucrarea de față propune investigarea polimorfismelor genei IL-4 în relație cu susceptibilitatea la BII, severitatea bolii, precum și asocierea cu psoriazisul.

Capitolul 1. Psoriazisul

Psoriazisul este o dermatoză inflamatorie cronică, imun-mediată, caracterizată prin accelerarea marcată a ciclului de viață al keratinocitelor. Procesul de keratinizare, care în mod normal durează aproximativ 28 de zile, este redus la 3–5 zile, determinând acumularea de keratinocite incomplet diferențiate la suprafața pielii (hiperparakeratoză). Această hiperproliferare epidermică, asociată cu un infiltrat inflamator important, conduce la apariția leziunilor tipice – plăci eritemato-scuamoase bine delimitate, acoperite de scuame alb-sidefii, frecvent pruriginoase. Dincolo de afectarea cutanată, psoriazisul are un impact semnificativ asupra calității vieții, fiind asociat cu stigmatizare socială, afectare emoțională și risc crescut de comorbidități, în special sindrom metabolic și boli cardiovasculare, ceea ce subliniază caracterul său multisistemic⁶.

Prevalența globală a psoriazisului este estimată la aproximativ 2,5%, cu variații geografice semnificative. Boala este mai frecventă în Europa (în special în țările nordice) comparativ cu Asia de Sud-Est. Afectează mai des adulții decât copiii, prevalența crescând odată cu vârsta, cu un vârf între 60 și 69 de ani. Există o predispoziție genetică importantă, antecedentele familiale fiind prezente la 40–50% dintre pacienți. Factorii de risc includ atât elemente nemodificabile (vârsta, sexul, predispoziția genetică), cât și factori modificabili precum fumatul, consumul de alcool, obezitatea, stresul sau traumatismele cutanate⁷.

Din punct de vedere patogenic, psoriazisul este rezultatul interacțiunii complexe dintre imunitatea înăscută și cea adaptativă. Celulele T, în special subseturile Th1 și Th17, joacă un rol central, prin producerea de citokine proinflamatorii. Axa IL-23/Th17 este esențială în menținerea inflamației, alături de TNF- α , care amplifică răspunsul imun și facilitează migrarea celulelor inflamatorii la nivel cutanat⁸. Keratinocitele nu sunt doar ținte pasive, ci participă activ la perpetuarea inflamației prin secreția de citokine și chemokine. Factorii declanșatori, precum stresul psihologic, infecțiile (în special streptococice), fenomenul Koebner, anumite medicamente sau arsurile solare, pot iniția sau agrava boala la indivizii susceptibili genetic⁹.

Clinic, forma cea mai frecventă este psoriazisul vulgar (80–90% din cazuri), caracterizat prin plăci eritemato-scuamoase localizate predominant la nivelul coatelor, genunchilor, scalpului și regiunii lombare¹⁰. Alte forme includ psoriazisul gutat (post-infecțios), psoriazisul inversat (în pliuri), psoriazisul pustulos și forma eritrodermică, rară. Boala se asociază des cu artrită psoriazică, depresie, și afecțiuni inflamatorii intestinale.

Diagnosticul este în principal clinic, bazat pe anamneză și examen obiectiv, iar biopsia cutanată este rezervată cazurilor atipice¹¹. Evaluarea severității se realizează prin scoruri standardizate precum PASI, IGA/sPGA și DLQI, esențiale pentru stabilirea conduitei terapeutice și monitorizarea răspunsului la tratament.

Tratamentul urmărește controlul inflamației, reducerea extensiei leziunilor și îmbunătățirea calității vieții. Formele ușoare beneficiază în principal de terapie topică (corticosteroizi, analogi de vitamină D), în timp ce fototerapia (NB-UVB) reprezintă o opțiune eficientă pentru cazurile moderate. Formele moderate-severe necesită terapie sistemică, incluzând medicamente clasice (metotrexat, ciclosporină, retinoizi), molecule mici orale sau terapii biologice care țintesc specific TNF- α , IL-12/23, IL-23 sau IL-17. Aceste terapii moderne au demonstrat eficacitate și siguranță crescute, contribuind semnificativ la îmbunătățirea prognosticului pacienților^{12,13}.

Capitolul 2. Psoriazisul Paradoxal

Psoriazisul paradoxal (PP) este un eveniment advers cutanat imun-mediat, apărut mai ales la pacienții tratați cu terapii biologice, în special inhibitori TNF- α , pentru alte boli inflamatorii. Se caracterizează prin dezvoltarea de leziuni psoriazice sau psoriaziforme, similare clinic psoriazisului idiopatic, dar cu mecanisme patogenice distincte. Spre deosebire de forma clasică, PP implică supraproducția de interferon- α (IFN- α) secundară blocării TNF- α și absența activării persistente a celulelor T, ceea ce sugerează un dezechilibru imun specific indus terapeutic. PP are o etiologie multifactorială, predispoziția genetică jucând un rol important, fiind descrise asocieri cu diferite polimorfisme genetice implicate în răspunsul la terapia anti-TNF. Printre factorii de risc se numără istoricul familial de psoriazis, fumatul și stresul psihologic. Managementul terapeutic urmărește menținerea controlului bolii de bază și tratarea leziunilor cutanate. În formele ușoare-moderate se recomandă continuarea biologicului și asocierea terapiei topice, iar în cazurile severe se pot adăuga tratamente sistemice sau se poate schimba agentul biologic^{14,15}.

Majoritatea cazurilor sunt asociate inhibitorilor TNF- α , iar datele farmacogenetice sugerează că variațiile genetice pot influența atât eficacitatea tratamentului, cât și riscul apariției reacțiilor paradoxale.

Capitolul 3. Bolile inflamatorii intestinale

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un grup de afecțiuni inflamatorii cronice, recurente, ale tractului digestiv, determinate de un răspuns imun anormal la nivelul mucoasei intestinale. Principalele entități clinice sunt boala Crohn și colita ulcerativă, care împărtășesc mecanisme etiopatogenice comune, dar prezintă particularități morfologice și clinice distincte. Boala Crohn este caracterizată prin afectare segmentară, asimetrică și transmurală, putând interesa orice segment al tubului digestiv, în timp ce colita ulcerativă implică o inflamație continuă, limitată la mucoasă și submucoasă, cu debut rectal și extensie proximală progresivă. Ambele au alternanță între perioade de activitate și remisiune. Fenotiparea clinică se realizează prin clasificarea Montreal, utilă în aprecierea prognosticului și a riscului de complicații. În boala Crohn, aceasta include vârsta la diagnostic, localizarea leziunilor și comportamentul bolii (inflamator, stenoizant sau penetrant), precum și prezența afectării perianale. În colita ulcerativă, clasificarea se bazează pe extensia leziunilor (proctită, colită stângă, colită extinsă)¹⁶.

Prevalența globală a BII este estimată la aproximativ 0,3%, cu incidență crescută în Europa de Vest și America de Nord, dar în expansiune și în țările în curs de dezvoltare. Boala poate apărea la orice vârstă, cu două vârfuri de incidență, iar distribuția pe sexe este aproximativ egală. Factorii de risc includ predispoziția genetică, fumatul (cu efect diferit în cele două entități), utilizarea contraceptivelor orale, mediul urban și nivelul crescut de igienă în copilărie. Etiopatogenia BII este complexă și incomplet elucidată, implicând interacțiunea dintre susceptibilitatea genetică, factorii de mediu și disbioza intestinală. Rudele de gradul I prezintă un risc de 4–8 ori mai mare, iar peste 240 de loci genetici au fost asociați cu boala, mulți suprapunându-se cu alte afecțiuni imune, inclusiv psoriazisul. În boala Crohn sunt implicate frecvent gene precum NOD2, ATG16L1 și IRGM, precum și căi legate de IL-23, în timp ce în colita ulcerativă sunt relevante variante ale IL-10 și MDR1. Din punct de vedere imunologic, boala Crohn este dominată de un răspuns Th1/Th17, cu producție crescută de IL-12, IL-23, IFN- γ , IL-17 și TNF- α , aceasta din urmă având un rol central terapeutic. Integritatea contribuie la recrutarea leucocitelor la nivel intestinal. În colita ulcerativă predomină un profil Th2/Th9, cu implicarea citokinelor IL-4, IL-5, IL-9 și IL-13, care afectează integritatea barierei epiteliale și cresc permeabilitatea intestinală. IL-4 are un rol complex, posibil protector, iar polimorfismele genei IL-4, precum rs2243250, pot influența expresia citokinei și susceptibilitatea la boală^{17,18}.

Diagnosticul se bazează pe corelarea datelor clinice (diaree, frecvent sangvinolentă în colita ulcerativă, durere abdominală, scădere ponderală), examenul fizic și investigațiile paraclinice. Manifestările extraintestinale apar la aproximativ un sfert dintre pacienți și pot fi oculare, cutanate, articulare sau hepato-biliare. Evaluarea include analize de sânge și scaun (calprotectină fecală), imagistică (CT, RMN) și colonoscopie cu biopsii multiple. Severitatea este apreciată prin scoruri validate: CDAI pentru boala Crohn și scorul Mayo pentru CU^{19,20}.

Diagnosticul diferențial între cele două entități se bazează pe caracteristicile clinice, endoscopice și histologice: afectare discontinuă, transmurală, cu leziuni „pe sărite” în boala Crohn versus inflamație continuă, superficială, cu debut rectal în colita ulcerativă.

Managementul terapeutic urmărește inducerea și menținerea remisiunii și prevenirea complicațiilor. Strategiile includ abordarea „step-up” sau „top-down”, în funcție de severitate. Tratamentul cuprinde aminosalicilați (în special în colita ulcerativă), corticosteroizi pentru pusee acute, tiopurine pentru menținerea remisiunii și terapii biologice (anti-TNF, anti-integrine, anti-IL-12/23) în formele moderate-severe sau refractare^{21,22}. Alegerea terapiei este ghidată de severitatea bolii, fenotip și răspunsul individual, având ca obiectiv principal vindecarea mucozală și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Lucrarea analizează relația dintre polimorfismul genei interleukinei-4 (IL-4) și susceptibilitatea pentru boala inflamatorie intestinală (BII) în populația de etnie română, precum și corelarea markerului genetic cu fenotipul clinic al pacienților cu BII. În paralel, studiul urmărește caracterizarea epidemiologică și fenotipică a pacienților cu BII care dezvoltă manifestări cutanate psoriazice/psoriaziforme, inclusiv psoriazis paradoxal, pe parcursul evoluției bolii sau ca reacție adversă la tratament.

Ipoteza de lucru pornește de la premisa că bolile inflamatorii intestinale apar la indivizi predispuși genetic, la care factorii de mediu și disbioza intestinală declanșează un răspuns imun aberant. Deși citokinele implicate în inflamație sunt intens studiate, rolul IL-4 rămâne controversat, ceea ce justifică evaluarea unui polimorfism al genei IL-4 în raport cu riscul de boală Crohn, respectiv colită ulcerativă și cu expresia clinică a bolii.

Dat fiind că pacienții cu BII sunt frecvent tineri și expuși, în timp, la manifestări extraintestinale (musculo-scheletale, cutanate, oculare, hepatobiliare), lucrarea se concentrează în mod specific asupra manifestărilor cutanate, cu accent pe leziuni psoriazice, leziuni psoriaziforme, psoriazis paradoxal (în context terapeutic, mai ales la biologice). Pe

fondul creșterii raportate în ultimul deceniu a incidenței/prevalenței psoriazisului la pacienții cu BII, și având în vedere suprapunerea genetică și imunologică dintre psoriazis și BII, studiul își propune identificarea factorilor clinici și demografici care pot predispute la apariția psoriazisului în boala Crohn și colita ulcerativă.

Obiective generale

1. Investigarea asocierii dintre polimorfismul genei IL-4 și susceptibilitatea de a dezvolta BII la pacienți de etnie română.
2. Caracterizarea epidemiologică și fenotipică a pacienților cu BII și psoriazis (psoriazic/psoriaziform/paradoxal).
3. Analiza contextului de apariție al psoriazisului paradoxal la pacienții cu BII (boală vs reacție adversă terapeutică).

Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării

5.1 Descriere generală a studiului

S-a realizat un studiu observațional analitic, retrospectiv/descriptiv, pe un lot de 160 pacienți diagnosticați cu BII, derulat în două centre regionale din București, România: Secția Gastroenterologie – Spitalul Universitar de Urgență Elias și Secția Gastroenterologie – Institutul Clinic Fundeni, perioada de studiu fiind ianuarie 2021 – ianuarie 2023.

A fost constituit un grup control format din 160 subiecți sănătoși, recrutați din cadrul Institutului Național de Transfuzie Sanguină „Prof. Dr. C. T. Nicolau”, fără istoric de BII sau patologii imun-mediate, confirmat prin chestionar semnat.

Toți pacienții incluși au fost caucazieni, de etnie română. Participarea a fost condiționată de consimțământ informat.

5.2 Criterii de includere și excludere

Criterii de includere:

- diagnostic confirmat histopatologic de boala Crohn **sau** colită ulcerativă;
- vârsta >18 ani la includere;
- domiciliu stabil în România;
- internare în perioada de studiu pentru investigații/proceduri legate de BII.

Criterii de excludere:

- refuzul semnării consimțământului informat;
- afectarea discernământului/orientării temporo-spațiale;

- date incomplete privind istoricul personal/ereditar de psoriazis sau tulburări anxios-depresive.

5.3 Protocolul de studiu și variabile colectate

Diagnosticul de BC/CU a fost stabilit conform ghidurilor de practică clinică. Pentru fiecare pacient s-a construit o bază de date care a inclus date demografice (vârsta actuală, vârsta la diagnostic), evoluția bolii (durata, numărul puseelor), fenotip (clasificare Montreal), severitate (CDAI - BC și Mayo - CU); status boală la momentul evaluării (remisiune/activitate), necesar de colectomie (electiv/urgentă), stil de viață (fumat), tratament (topic/sistemic/biologic - anti-TNF- α , anti-IL-12/23, anti-IL-17) și răspuns la tratament, reacții adverse (inclusiv manifestări cutanate psoriazice/psoriaziforme/paradoxe).

Definiție operațională utilizată în studiu - toți pacienții au urmat tratament ≥ 3 luni; non-responder primar a fost definit ca necesitatea schimbării tratamentului la 3 luni de la inițiere.

5.4 Clasificare fenotipică²³

Clasificarea Montreal a bolii Crohn: Vârstă (A): A1 <17 ani; A2 17–40 ani; A3 >40 ani; Localizare (L): L1 ileon terminal $\pm$ cec; L2 colonic; L3 ileo-colonic; L4 tub digestiv superior; Comportament (B): B1 non-stenozant/non-penetrant; B2 stenozant; B3 penetrant; p – boală perianală

Clasificarea Montreal a colitei ulcerative: E1 - proctită (rect); E2 - colită stângă (până la flexura splenică); E3 - colită extinsă (dincolo de flexura splenică)

5.5 Scoruri de severitate

Scorul CDAI (boala Crohn) – include parametri clinici (scaune, durere, stare generală), complicații, utilizare antidiareice, masă abdominală, hematocrit și scădere ponderală. Interpretare: <150 - remisiune, 150–200 - activitate ușoară, 200–450 - activitate moderată, >450 - activitate severă.

Scorul Mayo (colita ulcerativă) – evaluează frecvența scaunelor, sângerarea rectală, aspectul endoscopic al mucoasei și aprecierea globală a medicului. Interpretare: 0–1: remisiune, 3–6: ușoară, 7–9: moderată, ≥ 10 : puseu sever.

5.6 Analiza statistică

Prelucrarea inițială și statistica descriptivă au fost realizate în Microsoft Excel 2010, folosind grafice tip pie/column/bar. Analiza avansată a fost efectuată în Python 3.7.4. Pentru variabile categorice s-au construit tabele de contingență; pentru variabile binare s-a utilizat Fisher exact test; pentru variabile categoriale cu >2 niveluri s-a utilizat testul Chi-square. Pentru variabile numerice comparate între două grupuri s-a utilizat t Student, când au fost îndeplinite condițiile de aplicare. Pentru evaluarea valorii predictive a parametrilor numerici s-au utilizat modele de regresie logistică și curbe ROC, cu calculul AUROC și interval de încredere 95%. Pentru identificarea factorilor independenți asociați manifestărilor cutanate (psoriazice/psoriaziforme) s-a utilizat regresie logistică multinominală. Pragul de semnificație statistică a fost $p \leq 0,05$, iar tăria semnificației a fost notată convențional (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

Capitolul 6 - Corelații epidemiologice și fenotipice între psoriazis și bolile inflamatorii intestinale

6.1 Introducere

Boala Crohn (BC) și colita ulcerativă (CU) sunt afecțiuni cronice, imun-mediate, cu evoluție în pusee și impact semnificativ asupra calității vieții, afectând frecvent populația tânără; sunt considerate patologii sistemice, asociate cu manifestări extraintestinale, iar manifestările cutanate apar la aproximativ 10% dintre pacienții cu BII.

În ultima decadă, asocierea psoriazisului cu BII a fost raportată mai frecvent. Psoriazisul este o dermatoză cronică, imun-mediată, cu suprapuneri genetice și imunologice cu BII; în plus, anumite terapii biologice pot precipita apariția leziunilor psoriaziforme/psoriazisului paradoxal. În România, pe fondul creșterii incidenței BII, identificarea și caracterizarea manifestărilor cutanate și a factorilor de risc devine relevantă clinic, inclusiv prin prisma comorbidităților psiho-emoționale, care pot influența evoluția, complianța și rezultatele terapeutice.

Obiectivele specifice ale capitolului sunt caracterizarea asocierii dintre BII și leziunile psoriazice/psoriaziforme și identificarea factorilor de risc pentru apariția psoriazisului la pacienții cu BC/CU.

6.2 Materiale și metode

S-a realizat un studiu observațional retrospectiv, desfășurat în perioada ianuarie 2021–ianuarie 2023, care a inclus 160 pacienți cu BII internați în două centre universitare

din București, diagnosticul fiind stabilit prin corelarea datelor clinice și paraclinice, cu confirmare histopatologică.

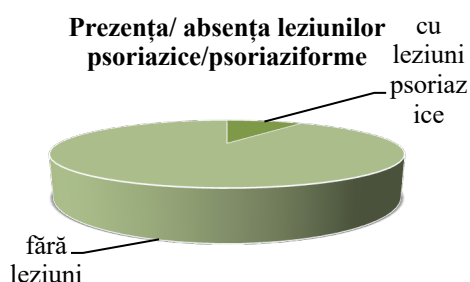
S-a constituit o bază de date (Microsoft Excel) care a inclus variabile demografice și clinice: vârsta, vârsta la diagnostic, durata bolii, numărul puseelor, fenotipul conform clasificării Montreal, scorurile de severitate, statusul bolii, antecedente de colectomie, fumat, tratamente administrate răspuns terapeutic și reacții adverse. Manifestările cutanate au fost înregistrate, iar diagnosticul leziunilor psoriazice active a fost confirmat de medicul dermatolog. Tulburările anxios-depresive au fost documentate medical conform criteriilor ICD-10; s-au notat antecedentele personale și heredo-colaterale de psoriazis, precum și tratamentul antidepressiv.

Analiza statistică a inclus prelucrare descriptivă (Excel) și analiză avansată (Python 3.7.4), utilizând tabele de contingență, Fisher exact (variabile binare), Chi-square (categorice cu >2 niveluri), t Student (variabile numerice), respectiv regresie logistică și curbe ROC pentru evaluări predictive.

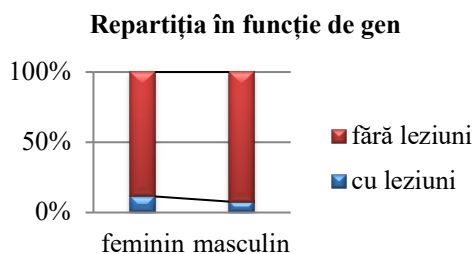
6.3 Rezultate

Lotul (N=160) a fost împărțit în două subgrupuri, în funcție de prezența manifestărilor cutanate: BII cu leziuni psoriazice/psoriaziforme (N=15), incluzând atât leziuni apărute „de novo” în evoluția BII, cât și leziuni psoriaziforme apărute în contextul terapiei biologice (încadrate în același subgrup) și BII fără leziuni psoriazice/psoriaziforme (N=145).

În subgrupul cu leziuni psoriazice/psoriaziforme, distribuția pe sexe a fost relativ echilibrată, cu ușoară predominanță feminină, iar media vârstei a fost 36,2 ani (interval 29–43 ani). Prevalența leziunilor psoriazice/psoriaziforme în lot a fost de aproximativ 9% (15/160), în timp ce 91% dintre pacienți nu au prezentat aceste manifestări.



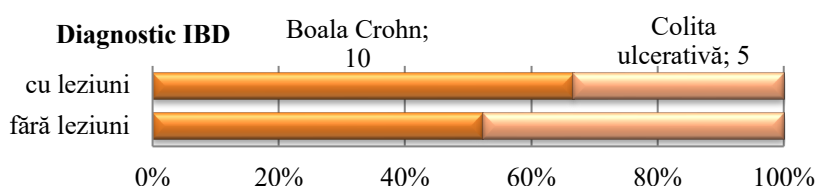
Graficul 6.1 Repartiția lotului în funcție de prezența psoriazisului



Graficul 6.2 Distribuția pacienților cu leziuni psoriazice în funcție de sex

Se observă că majoritatea pacienților cu leziuni psoriazice/psoriaziforme au fost diagnosticați cu boala Crohn (66,7%), comparativ cu 33,3% pacienți cu colită ulcerativă.

Totuși, diferența dintre cele două subgrupuri nu a atins semnificație statistică (test Chi-square, $p=0,4342$). Deși datele sugerează o proporție mai mare a leziunilor psoriazice la pacienții cu boala Crohn, rezultatul statistic indică faptul că, în cadrul acestui lot, tipul bolii inflamatorii intestinale nu poate fi considerat un factor determinant independent pentru apariția leziunilor cutanate de tip psoriazic. Cu toate acestea, tendința observată este în concordanță cu literatura de specialitate, care descrie o asociere mai frecventă între boala Crohn și psoriazis, ipoteză ce necesită validare pe loturi mai mari pentru confirmare.



Graficul 6.3 Distribuția pacienților cu leziuni psoriazice în funcție de diagnostic

Leziunile psoriazice au apărut predominant la pacienții cu forme active de boală – moderate în boala Crohn și severe în colita ulcerativă – iar niciun pacient aflat în remisiune nu a prezentat astfel de manifestări. Scorul CDAI a avut valoare predictivă redusă (AUROC=0,537), în timp ce scorul Mayo a demonstrat o capacitate predictivă acceptabilă (AUROC=0,701). În ansamblu, severitatea bolii pare asociată cu riscul de apariție a psoriazisului.

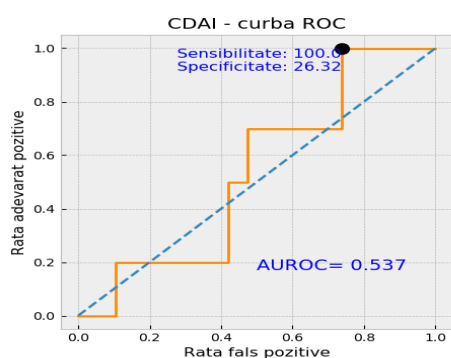


Figura 6.1 Curba ROC a scorului de severitate CDAI în prezicerea apariției leziunilor psoriazice la pacienții cu boala Crohn

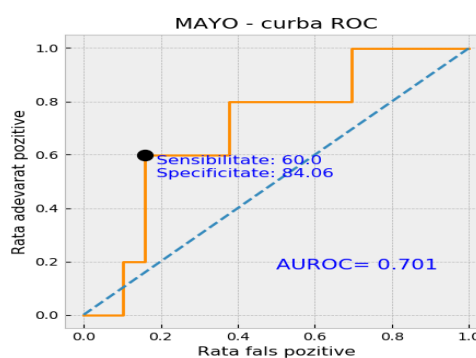
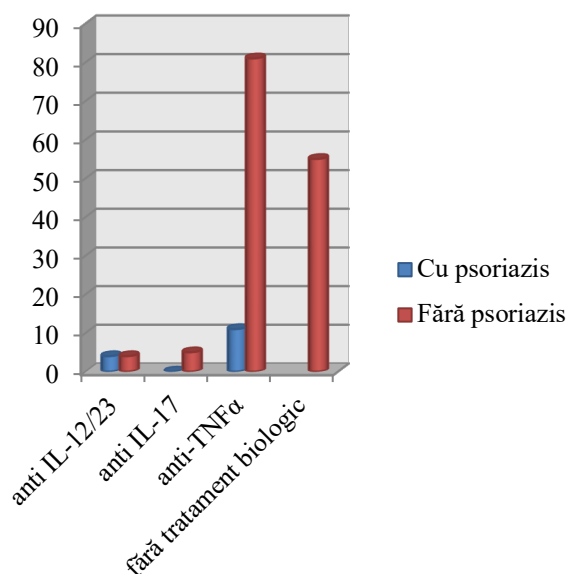


Figura 6.2 Curba ROC privind rolul scorului de severitate Mayo în prezicerea apariției leziunilor psoriazice la pacienții cu colită ulcerativă

Aproximativ 57,5% dintre pacienții cu BII au primit tratament biologic, iar dintre aceștia circa 15% au dezvoltat leziuni psoriazice ($p=0,0001$). În subgrupul cu psoriazis,

majoritatea au fost tratați cu anti-TNF- α (73%), iar restul cu anti-IL-12/23 (27%), sugerând o posibilă asociere între terapia biologică și apariția psoriazisului paradoxal. Deși majoritatea pacienților cu BII și psoriazis au răspuns favorabil la tratamentul biologic (86,7%), 80% au prezentat reacții adverse ($p < 0,0001$), aspect ce trebuie interpretat cu prudență, întrucât leziunile cutanate pot reprezenta ele însele reacții adverse.



Graficul 6.4 Pacienții cu leziuni psoriazice și tratamentul biologic

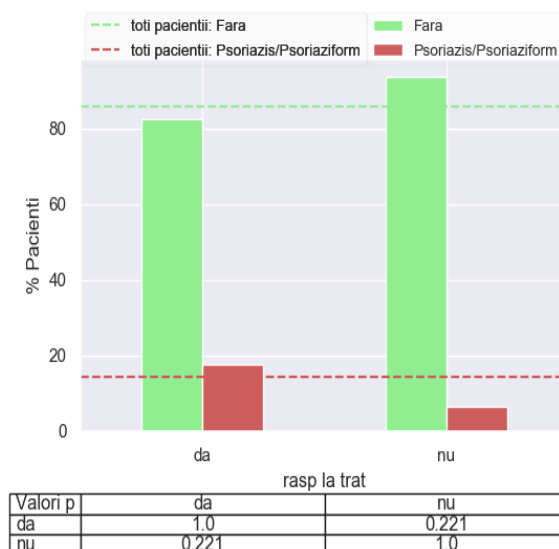
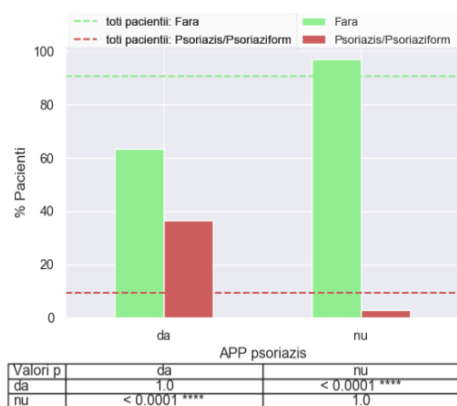
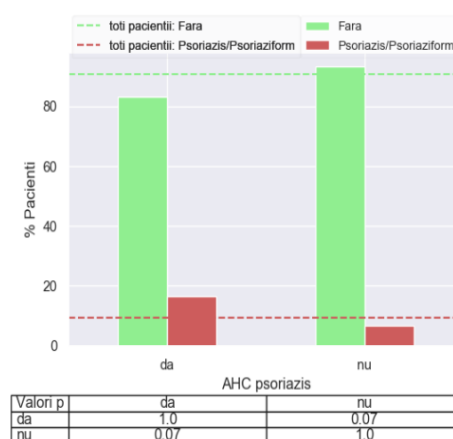


Figura 6.3 Analiza Fisher tratament biologic – leziuni psoriazice

În lotul de 160 pacienți cu BII, 18,8% au avut antecedente personale de psoriazis, acestea fiind mai frecvente la pacienții cu boala Crohn (70%) comparativ cu colita ulcerativă (30%). În subgrupul cu leziuni psoriazice active, 73,3% au avut istoric personal de psoriazis, asocierea fiind semnificativă statistic ($p < 0,0001$), ceea ce sugerează că antecedentele personale reprezintă un factor predictiv important. Antecedentele heredo-colaterale de psoriazis au fost prezente la 26,3% dintre pacienți, cu o ușoară predominanță în boala Crohn. În subgrupul cu leziuni psoriazice, 46,7% au raportat antecedente familiale, însă asocierea nu a atins semnificație statistică ($p = 0,07$), sugerând doar o posibilă tendință.

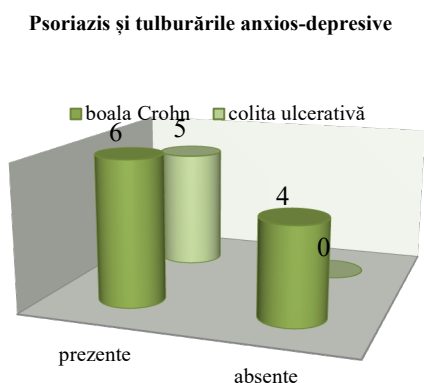


**Figura 6.4 Analiza Fisher APP
psoriazis - BII**

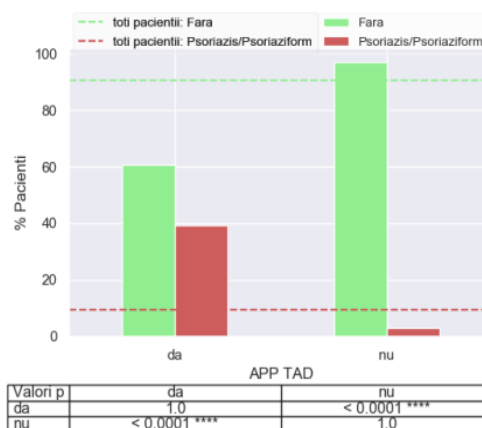


**Figura 6.5 Analiza Fisher AHC
psoriazis - BII**

În lotul studiat, 17,5% dintre pacienții cu BII au prezentat antecedente de tulburări anxios-depresive. În subgrupul cu leziuni psoriazice/psoriaziforme, 73,3% au avut istoric de tulburări anxios-depresive, asocierea fiind semnificativă statistic ($p < 0,0001$), ceea ce sugerează un posibil rol al vulnerabilității psiho-emoționale în apariția manifestărilor cutanate. La pacienții cu psoriazis asociat, 40% urmau tratament antidepresiv, comparativ cu 13% dintre cei fără leziuni cutanate. Totuși, majoritatea pacienților cu psoriazis (60%) nu erau sub tratament activ, sugerând că relația dintre terapie și manifestările cutanate este complexă și necesită interpretare prudentă.



**Graficul 6.5 Distribuția pacienților cu
manifestări psoriazice și APP de
tulburări anxios depressive**



**Figura 6.6. Analiza Fisher psoriazis –
APP de tulburări anxios-depresive**

6.4 Discuții

Boala Crohn, colita ulcerativă și psoriazisul sunt afecțiuni cronice, imun-mediate, care împărtășesc mecanisme patogenice comune, inclusiv susceptibilitate genetică

suprapusă, dereglări ale barierelor epiteliale și activarea unor căi inflamatorii similare, în special cele mediate de limfocitele T-helper și de citokinele proinflamatorii^{24,25}. Această convergență imunologică explică atât asocierea epidemiologică bidirecțională raportată în literatura internațională, cât și suprapunerea terapeutică prin utilizarea inhibitorilor TNF- α și IL-12/23²⁶.

În lotul analizat (N=160), prevalența psoriazisului/leziunilor psoriaziforme a fost de aproximativ 9,37%, valoare de 3–4 ori mai mare decât prevalența estimată în populația generală. Apariția manifestărilor cutanate a fost mai frecventă la pacienții cu boala Crohn comparativ cu colita ulcerativă, concordant cu datele din cohorte europene și studii genetice recente^{27,28}. Formele mai severe de activitate au fost asociate cu un risc crescut de apariție a leziunilor psoriazice. Scorul CDAI are cea mai mare sensibilitate (100%) în prezicerea psoriazisului, dar specificitate scăzută (26,32%), deci identifică bine pacienții la risc, dar cu multe rezultate fals pozitive, pe când scorul MAYO are cea mai mare specificitate (84,06%), sugerând că formele severe sunt puternic asociate cu apariția leziunilor psoriazice.

Un element central al analizei îl reprezintă terapia biologică. Majoritatea pacienților cu manifestări psoriazice au fost expuși la inhibitori TNF- α și la inhibitori IL-12/23, susținând conceptul de psoriazis paradoxal ca reacție adversă imunologică²⁹. În plus, frecvența crescută a comorbidităților psiho-emoționale³⁰ sugerează implicarea factorilor de stres și a axei intestin-creier în modularea răspunsului inflamator și a expresiei clinice cutanate.

Factori clinici asociați cu risc crescut au fost sexul feminin, vârsta >35 ani, durată a bolii >5 ani, diagnosticul de boala Crohn (vs. colită ulcerativă), iar cei mai buni predictori statistici au fost antecedentele personale de psoriazis (Youden J=0,60), antecedentele de tulburări anxios-depresive (Youden J=0,61) și tratamentul biologic și reacțiile adverse asociate (Youden J=0,77 – cel mai mare), sugerând un rol important în apariția psoriazisului, inclusiv a formelor paradoxale.

6.5 Concluzii

În ansamblu, rezultatele evidențiază caracterul multifactorial al asocierii dintre BII și psoriazis, în care severitatea și durata bolii, terenul genetic și psihologic al pacientului și expunerea la terapii biologice acționează sinergic. Deși majoritatea constatărilor sunt aliniate cu literatura internațională, dimensiunea relativ redusă a subgrupului cu leziuni psoriazice impune interpretarea prudentă a unor rezultate și necesitatea validării în studii prospective, cu cohorte mai mari.

Capitolul 7. Polimorfismul genei IL-4 la pacienții cu boli inflamatorii intestinale – riscul de boală și manifestări clinice

7.1 Introducere

Bolile inflamatorii intestinale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, a căror etiopatogenie implică interacțiunea complexă dintre factori de mediu, disbioza intestinală și susceptibilitatea genetică, conducând la un răspuns imun dereglat și la perpetuarea inflamației cronice. Deși rolul citokinelor proinflamatorii este bine documentat, contribuția interleukinei-4 (IL-4) rămâne insuficient elucidată. În acest context, studiul de față are drept **obiectiv** evaluarea asocierii dintre polimorfismele genei IL-4 și caracteristicile fenotipice ale pacienților diagnosticați cu boala Crohn și colită ulcerativă.

7.2 Materiale și metode

A fost realizat un studiu observațional prospectiv, desfășurat în perioada ianuarie 2021 – ianuarie 2022, care a inclus 160 de pacienți cu boală inflamatorie intestinală și 160 de subiecți sănătoși constituiți ca grup control. Diagnosticul a fost stabilit conform ghidurilor actuale, prin corelarea datelor clinice, paraclinice și histopatologice. Au fost colectate și analizate variabile clinice relevante, incluzând tipul bolii, localizarea și patternul evolutiv în boala Crohn, extensia în colita ulcerativă, scorurile de severitate (CDAI și MAYO), statusul de fumător, manifestările extraintestinale, necesitatea colectomiei, tratamentul biologic anti-TNF alfa și răspunsul terapeutic.

Analiza genetică a vizat două polimorfisme cu nucleotidă unică (rs2243250 și rs2070874) ale genei IL-4, selectate pe baza datelor din literatura de specialitate și a bazei dbSNP, cu frecvență a alelei minore >10% în populația europeană. Genotiparea s-a realizat prin reacție de polimerizare în lanț în timp real, utilizând teste TaqMan. Analiza statistică a inclus teste neparametrice (Mann-Whitney U), testul χ^2 pentru variabilele categorice și pentru evaluarea echilibrului Hardy-Weinberg, precum și analiza haplotipurilor și a dezechilibrului de legătură, utilizând programele SPSS și PLINK. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p \leq 0,05$, cu aplicarea corecției Bonferroni pentru comparații multiple.

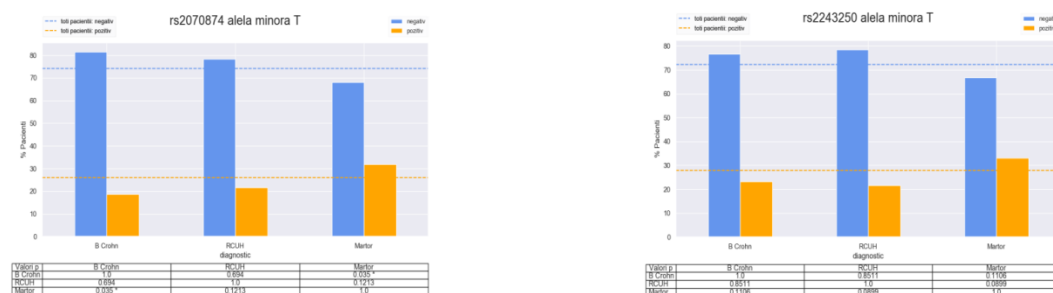
7.3 Rezultate

Lotul analizat a inclus 160 de pacienți diagnosticați cu boală inflamatorie intestinală, dintre care 86 (53,75%) cu boala Crohn și 74 (46,25%) cu colită ulcerativă. Distribuția pe sexe a fost relativ echilibrată, cu o ușoară predominanță masculină, mai accentuată în colita ulcerativă decât în boala Crohn. Vârsta medie a pacienților a fost similară între sexe și

diagnostice, situându-se în jurul valorii de 35–36 de ani. Durata bolii a fost cel mai frecvent între 1 și 5 ani în ambele patologii. Conform clasificării Montreal, în boala Crohn a predominat localizarea ileală, urmată de cea colonică și ileo-colonică. În colita ulcerativă, forma stângă a fost cea mai frecventă, urmată de colita extinsă și proctită. Din punct de vedere al severității, formele moderate au fost predominante în boala Crohn, în timp ce în colita ulcerativă s-a observat o distribuție relativ echilibrată între formele ușoare și moderate. Majoritatea pacienților au urmat tratament biologic, în special anti-TNF alfa, cu un răspuns favorabil în peste două treimi dintre cazuri și o rată redusă a reacțiilor adverse. Manifestările extraintestinale au lipsit la majoritatea pacienților; cele mai frecvente au fost cele cutanate și articulare. S-a remarcat și o prevalență crescută a antecedentelor de psoriazis și a tulburărilor anxios-depresive, fără diferențe semnificative între cele două boli.

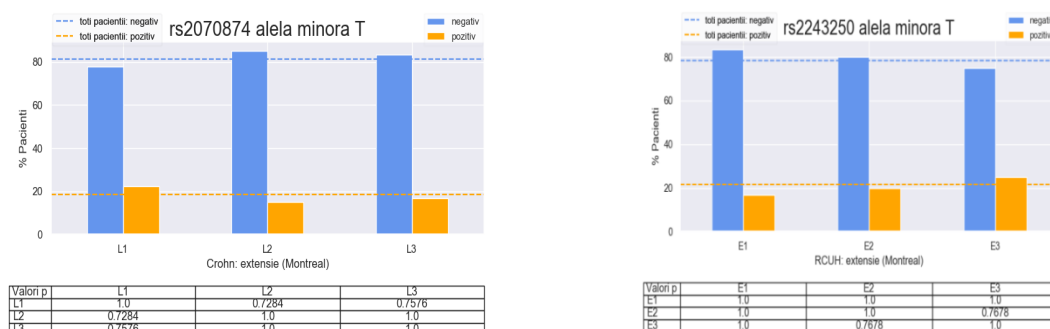
Analiza polimorfismelor genei IL-4 (rs2243250 și rs2070874) sugerează un posibil efect protector al alelei minore T în bolile inflamatorii intestinale (IBD). În boala Crohn, frecvența alelei T a fost semnificativ mai redusă la pacienți comparativ cu lotul martor pentru ambele SNP-uri, indicând un risc mai scăzut de boală ($OR < 1$). De asemenea, purtătorii genotipurilor care conțin alela T (CT + TT) au prezentat un risc semnificativ redus de a dezvolta boala Crohn ($p=0,04$). În colita ulcerativă, distribuția alelelor a urmat același tipar, însă diferențele nu au fost semnificative statistic în analiza alelică. Totuși, analiza genotipurilor (CT + TT) a evidențiat un risc semnificativ mai scăzut pentru purtătorii alelei T ($p = 0,04$ pentru rs2243250 și $p = 0,03$ pentru rs2070874).

Analiza cumulată a tuturor pacienților cu IBD a confirmat frecvența mai scăzută a alelei T comparativ cu lotul control, susținând rolul protector al acesteia (p corectat $\approx 0,02$). Purtătorii genotipurilor CT + TT au prezentat, de asemenea, un risc global redus de boală. Analiza haplotipurilor a arătat că haplotipul CC este asociat cu un risc crescut de IBD ($p=0,003$). Dezechilibrul de legătură moderat dintre cele două SNP-uri sugerează o corelație genetică relevantă între variantele studiate ($r^2 = 0,72$ în grupul control).



Graficele 7.1 (a, b) Analiza de privind frecvenței relative ale pozitivității alelelor rs2243250 (dreapta) și rs2070874 (stanga) la pacienții cu BII versus pacienții martor

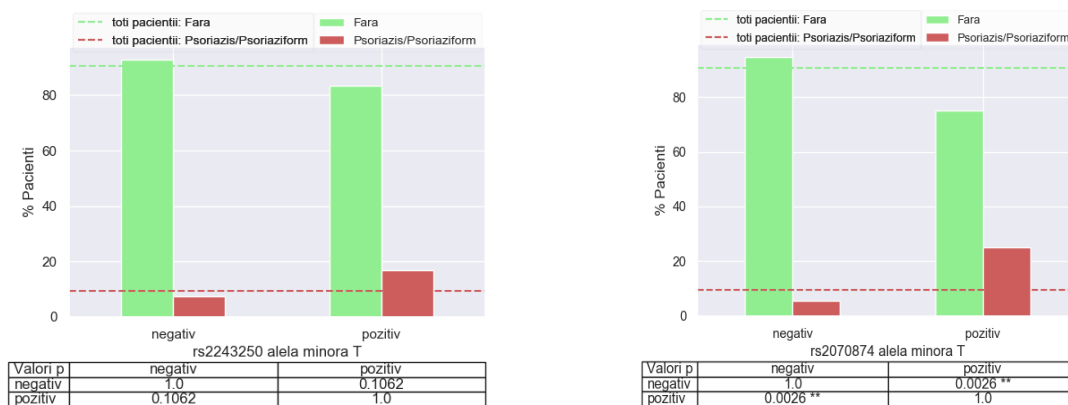
Analiza asocierii polimorfismelor IL-4 (rs2243250 și rs2070874) cu extensia bolii, conform clasificării Montreal, a evidențiat următoarele: În boala Crohn, localizarea ileală (L1) a prezentat o frecvență mai redusă a alelei minore T pentru ambele SNP-uri, cu valori OR subunitare, sugerând un posibil efect protector; totuși, rezultatele nu au atins semnificație statistică ($p \approx 0,06-0,07$). Pentru localizările L2 și L3 nu s-au identificat diferențe relevante, iar în colita ulcerativă, analiza alelică nu a demonstrat asocieri semnificative în funcție de extensie. Cu toate acestea, în subgrupul cu pancolită (E3), distribuția genotipurilor pentru rs2243250 a evidențiat diferențe semnificative comparativ cu lotul martor, sugerând o posibilă influență a variantei genetice asupra fenotipului extensiv al bolii.



Graficul 7.2 Polimorfismul IL-4 în BII în funcție de extensia bolii

Polimorfismele IL-4 (rs2243250 și rs2070874) au fost semnificativ asociate cu manifestările extraintestinale la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Alela minoră T a fost mai frecventă la pacienții cu EIM, iar genotipurile CT + TT au fost corelate cu un risc de aproximativ 3 ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații.

Analiza manifestărilor cutanate de tip psoriazic la pacienții cu boală inflamatorie intestinală a evidențiat asocieri importante cu polimorfismele IL-4. Pozitivitatea pentru rs2243250 a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu psoriazis comparativ cu cei fără leziuni cutanate, însă în analiza detaliată pe subgrupuri asocierea nu a menținut semnificație statistică, sugerând doar o posibilă tendință. În schimb, pentru rs2070874, asocierea cu manifestările psoriazice a fost puternică și semnificativă statistic. Absența alelei minore T și prezența genotipului CC au fost mai frecvente la pacienții fără leziuni cutanate, indicând implicarea acestei variante genetice în susceptibilitatea la manifestări psoriazice. Per ansamblu, rezultatele sugerează că, deși alela minoră T poate avea un rol protector în susceptibilitatea generală la IBD, aceasta pare asociată cu un risc crescut de manifestări extraintestinale, în special cutanate. Analiza haplotipului rs2243250/rs2070874 nu a demonstrat o asociere semnificativă cu prezența psoriazisului, deși haplotipul CC a fost mai frecvent la pacienții fără leziuni.

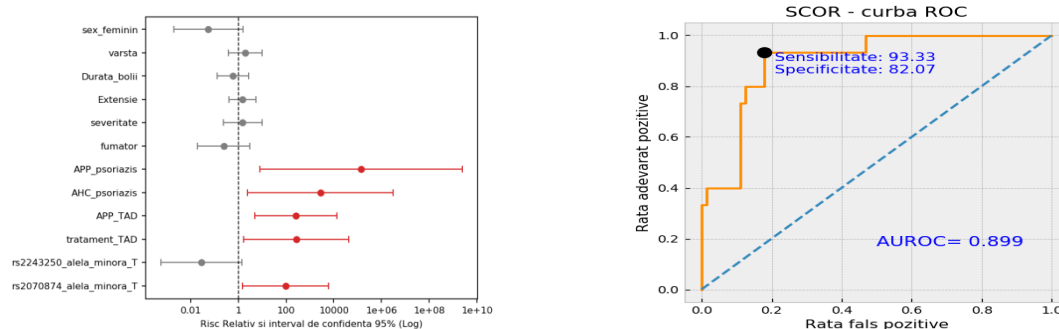


Graficul 7.3 Polimorfismul IL-4 la pacienții cu leziuni psoriazice și BII

Analiza de regresie logistică multinominală a identificat mai mulți factori de risc independenți asociați cu apariția manifestărilor cutanate la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Severitatea bolii (evaluată prin scorurile CDAI pentru boala Crohn și MAYO pentru colita ulcerativă), antecedentele personale de tulburări anxios-depresive și prezența alelei minore T a polimorfismului rs2070874 au fost asociate independent cu dezvoltarea leziunilor cutanate.

În ceea ce privește predicția specifică a leziunilor psoriazice/psoriaziforme, analiza multivariată a evidențiat ca factori de risc independenți: antecedentele personale de psoriazis, antecedentele heredocolaterale de psoriazis, antecedentele personale de tulburări anxios-depresive, tratamentul activ cu antidepresive și prezența alelei minore T a rs2070874.

Pe baza acestor variabile, a fost elaborat un scor de predicție care a integrat severitatea bolii, statusul genetic pentru rs2070874 și antecedentele personale și heredocolaterale de psoriazis. Evaluarea performanței scorului prin analiza curbei ROC a demonstrat o capacitate predictivă ridicată (AUROC = 0,899), cu o sensibilitate de 93,33% și o specificitate de 82,07%. Aceste rezultate sugerează că integrarea parametrilor clinici și genetici într-un model compozit poate reprezenta un instrument util pentru identificarea pacienților cu IBD cu risc crescut de a dezvolta leziuni psoriazice.



Graficul 7.4 Scor de predicție al dezvoltării leziunilor psoriazice la pacienții cu boli inflamatorii intestinale

7.4 Discuții

Rolul imunității de tip Th2 în patogeniza BII este mai puțin elucidat comparativ cu axele Th1 și Th17, însă date experimentale și clinice sugerează implicarea citokinelor IL-4 și IL-13 în procesele de vindecare epitelială și modulare a inflamației. Variabilitatea genetică la nivelul genei IL-4, localizată în regiunea 5q23–31, poate influența expresia citokinei, susceptibilitatea și fenotipul clinic al IBD^{31,32,33,34}. Studiul de față a demonstrat un efect protector al alelei minore T pentru polimorfismele rs2243250 (–590C/T) și rs2070874 (–34C/T), atât în boala Crohn, cât și la nivelul întregului grup IBD, evidențiat prin frecvențe semnificativ mai reduse ale acestora la pacienți comparativ cu lotul martor. În schimb, haplotipul rs2243250/rs2070874 CC a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a bolii. În ceea ce privește expresia fenotipică, prezența alelei minore T a rs2070874 s-a asociat semnificativ cu manifestările extraintestinale, în special cu leziunile cutanate psoriazice, precum și cu lipsa de răspuns la terapia anti-TNF alfa, iar genotipurile rs2243250 au fost implicate în modelul extensiv de pancolită în colita ulcerativă, ceea ce sugerează un rol diferențiat al polimorfismelor IL-4 atât în susceptibilitatea la boală, cât și în modularea severității și a complicațiilor sistemice^{35,36}.

7.5 Concluzii

Pe baza factorilor de risc independenți identificați (severitatea bolii, APP și AHC de psoriazis, tulburări anxios-depresive și prezența alelei T a rs2070874), a fost propus un scor predictiv cu performanță diagnostică ridicată (AUROC = 0,899), sugerând utilitatea markerilor genetici și clinici într-un model personalizat. Limitările principale ale studiului sunt reprezentate de dimensiunea relativ redusă a lotului și de definirea strictă a non-răspunsului la terapia anti-TNF. Confirmarea acestor rezultate în cohorte mai mari în populații etnic diferite este necesară pentru validarea implicațiilor clinice ale polimorfismelor IL-4 în IBD.

Bibliografie selectivă

1. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut, et al. The global, regional and national burden of psoriasis: results and insights from the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:743180.
2. Alin Codrut Nicolescu, Stefana Bucur, Calin Giurcareanu, Laura Gheuca-Solovastu, Traian Constantin, Florentina Furtunescu, Ioan Ancuta, Maria Magdalena Constantin,

- Prevalence and Characteristics of Psoriasis in Romania-First Study in Overall Population. *J Pers Med*; 2021;11(6):523.
3. Freure D, Linsesein J, Meisinger C, Association between Inflammatory bowel Disease and both Psoriasis and Psoriatic Arthritis, *JAMA Dermatol*, Nov 2022; 158(11):1262-1268.
 4. Dharni K, Singh A, Sharma S, et al. Trends of inflammatory bowel disease from the Global Burden of Disease Study (1990–2019). *Indian J Gastroenterol*. 2024;43.
 5. Luo, X; Villablanca, E.J. Type 2 immunity in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2021;49,2371-2380.
 6. Boehncke, W.H.; Schön, M.P. Psoriasis. *Lancet* 2015, 386, 983–994.
 7. Koji Kamiya, M Kishimoto, Junichi Sugai, Mayumi Komine, and Mamitaro Ohtsuki Risk Factors for the Development of Psoriasis *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(18), 4347.
 8. E Branisteanu, D., Cojocaru, C., Diaconu, R., A Porumb, E., I Alexa, A., C Nicolescu, A., Brihan, I., Margareta Bogdanici, C., Branisteanu, G., Dimitriu, A., Zemba, M., Anton, N., Paula Toader, M., Grechin, A., & Constantin Branisteanu, D., 2022. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411111/)
 9. P. Schön, M., 2019. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/).
 10. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ et al. Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. Published 2021. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/).
 11. Dhabale A, Nagpure S. Types of Psoriasis and Their Effects on the Immune System. Published 2022. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111111/)
 12. Lee, H. J. & Kim, M., 2023. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111111/)
 13. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–50.
 14. Fania L, Morelli M, Scarponi C, et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res* 2020; 6: 55–68.

15. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, et al. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86: 1080–1091.
16. Christopher A Lamb, N A Kennedy. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, 2019.
17. Sara Jarmakiewicz-Czaja, Magdalena Zielińska, Aneta Sokal, and Rafał Filip, Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update, *Genes* (Basel). 2022 Dec; 13(12): 2388.
18. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory bowel disease: update August 2015. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:803–818
19. Mark A Peppercorn, Sunada V Kane, MSPH, Clinical Manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn Disease in adults, www.uptodate.com, 2024.
20. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD, ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384.
21. Amezaga AJ, Van Assche G. Practical approaches to top-down therapies for Crohn Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Joule. 18(7):35.
22. Probert CS , Dignass AU , Lindgren S , et al . Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis* 2014;8:200–7.
23. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
24. Alinaghi F, et al. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2020 Mar;14(3):351–60.
25. Petrou Ilya, Exploring the Connection Between IBD and Psoriasis, *Dermatology Times*, January 2023, vol 44, No.01.
26. Dennis Freuer; Jakob Linseisen; Christa Meisinger, Association Between Inflammatory Bowel Disease and Both Psoriasis and Psoriatic ArthritisA Bidirectional 2-Sample Mendelian Randomization Study *JAMA Dermatol*. 2022;158(11):1262-1268.

27. Yang Sun, Yue Li , Jiting Zhang The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases, *Scientific Reports* volume 12, Article number: 20526 (2022).
28. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, et al Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases – pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology*, 2018; 155:1079-89.
29. Wenhui Xie et al. Incidence of and risk Factors for Paradoxical Psoriasis on Psoriasiform Lesions in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF Therapy: Systematic Review with Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022, sec Autoimmune and Autoinflammatory Disorders, vol 13-2022
30. L. Hedemann, Xinran Liu, Cindy N. Kang Muhammad I. Husain, *Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians, General Hospital Psychiatry*, Volume 75, March–April 2022, Pages 30-37.
31. Durães et al. Phenotype-genotype profiles in Crohn's disease predicted by genetic markers in autophagy-related genes (GOIA study II). *Inflamm. Bowel Dis.* 2013, 19, 230–239.
32. Peng, Z.; Hu, P.; Cui, Y.; Li, C. Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist and IL-4 gene polymorphisms in ulcerative colitis in the Chinese. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002, 41, 248–251.
33. Aithal, G.P.; Day, C.P.; Leathart, J.; Daly, A.K.; Hudson, M. Association of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-4 gene and interleukin-4 receptor gene with Crohn's disease in a British population. *Genes. Immun.* 2001, 2, 44–47.
34. Ebrahimi D, N.; Saghazadeh, A.; Moossavi, S.; Sadr, M.; Shahkarami, S.; Soltani, S.; Farhadi, E.; Rezaei, N. Interleukin-4 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Immunol. Invest.* 2017, 46, 714–729.
35. Marina V. Smolnikova, Maxim B. Freidin, Anna A. Barilo, Svetlana V. Smirnova Analysis of association between cytokine gene polymorphisms and psoriatic disease in Russians of East Siberia, *MetaGene*, 2018.
36. Matthias Hahn, Kamran Ghoreschi The role of IL-4 in psoriasis, *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar;13(3):171-173.

Listă abrevieri

BII – boli inflamatorii intestinale

BC – boala Crohn, CU – colita ulcerativă

Listă grafice

Graficul 6.1 Repartiția lotului în funcție de prezența psoriazisului

Graficul 6.2 Distribuția pacienților cu leziuni psoriazice în funcție de sex

Graficul 6.3 Distribuția pacienților cu leziuni psoriazice în funcție de diagnostic

Graficul 6.4 Pacienții cu leziuni psoriazice și tratamentul biologic

Graficul 6.5 Distribuția pacienților cu manifestări psoriazice și APP de tulburări anxios depresive

Graficele 7.1 (a, b) Analiza de privind frecvenței relative ale pozitivității alelelor rs2243250 (dreapta) și rs2070784 (stanga) la pacienții cu BII versus pacienții martor

Graficul 7.2 Polimorfismul IL-4 în BII în funcție de extensia bolii

Graficul 7.3 Polimorfismul IL-4 la pacienții cu leziuni psoriazice și BII

Graficul 7.4 Scor de predicție al dezvoltării leziunilor psoriazice la pacienții cu boli inflamatorii intestinale

Listă figuri

Figura 6.1 Curba ROC a scorului de severitate CDAI în prezicerea apariției leziunilor psoriazice la pacienții cu boala Crohn

Figura 6.2 Curba ROC privind rolul scorului de severitate Mayo în prezicerea apariției leziunilor psoriazice la pacienții cu colită ulcerativă

Figura 6.3 Analiza Fisher tratament biologic – leziuni psoriazice

Figura 6.4 Analiza Fisher APP psoriazis -BII

Figura 6.5 Analiza Fisher AHC psoriazis –BII

Figura 6.6. Analiza Fisher psoriazis – APP de tulburări anxios-depresive

Lista articole publicate

1. Andrei Ovidiu Olteanu et al, *Paradoxical Psoriasis induced by Ustekinumab: A Comprehensive review and Case Report*, *Medicina*, 2025 – capitolul 6, paginile 39-73.
<https://doi.org/10.3390/medicina60010106>

2. Andrei Ovidiu Olteanu et al, *Interleukin-4 Gene Polymorphisms in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Association with Disease and clinical Features*, *Diagnostics*, 2023- capitolul 7, paginile 74 -111.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13081465>

3. Andrei Olteanu et al, *TNF-alpha Promoter Single-Nucleotide Polymorphism and Inflammatory Bowel Diseases in Romania: Association with Disease Susceptibility and Clinical Features*, 2026- capitolul 7, paginile 74-111.
<https://doi.org/10.3390/jcm15031042>

4. Andrei Ovidiu Olteanu et al, *Mucosal Gene expression profile of stricturing Crohn's disease: A preliminary study*, 2021, capitolul 6, paginile 39-73.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8756406/>

5. Andrei Ovidiu Olteanu et al, *An Insight on the Possible Association between Inflammatory Bowel Disease and Biologic Therapy with IL-17 Inhibitors in Psoriasis Patients*, 2023, capitolul 7, paginile 74-111.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082171>