

NIVELUL CRESCUT DE PROLACTINĂ SERICĂ
CA MARKER AL INFLAMAȚIEI ÎN PSORIAZIS VULGARISELEVATED SERUM PROLACTIN LEVELS AS A MARKER
OF INFLAMMATION IN PSORIASIS VULGARIS
– AWAKENED ISSUEDELIA BOTEZATU*, MIHAELA ȚOVARU**, SIMONA-ROXANA GEORGESCU**,
ANTOANELA CURICI****, CĂLIN GIURCĂNEANU**,*****Rezumat****Introducere**

Psoriazisul vulgar este bine cunoscut ca o boală inflamatorie cronică, recurentă, mediată imun cu o predispoziție genetică acceptată. Atât etiologia psoriazisului, cât și markerii de laborator specifici pentru activitatea bolii rămân incomplet deslușite. Prolactina (PRL) acționează ca o citokină cu funcții imunomodulatoare și joacă implicit un rol în biologia pielii. Cu toate acestea, rolurile PRL ca posibil marker biologic în psoriazis rămân neclare.

Scopul acestui studiu a fost de a confirma dacă nivelurile serice ale PRL reflectă activitatea bolii sau a complicațiilor sistemice ale acesteia, cum ar fi boala articulară inflamatorie.

Metode

A fost efectuată o analiză prospectivă, de tip observațional, nerandomizată, cu măsurători independente, în care subiecții au fost împărțiți în două loturi: A, lotul pacienților noi diagnosticați cu psoriazis vulgar și lotul B, indivizi clinic sănătoși selectați reprezentativ din populația generală. A fost inclus un număr total de 21 de pacienți (12

Summary**Background and aims**

Psoriasis vulgaris is well-known as a chronic, recurrent, immune-mediated inflammatory disease with a conceded genetic predisposition. Neither the etiology of the psoriasis, nor specific laboratory markers for its disease activity have been clearly elucidated. Prolactin (PRL) acts as a cytokine with immunomodulatory functions, therefore it plays a role in skin biology. However, the results of PRL as a marker remains unclear.

The aim of this study was to confirm whether serum PRL levels reflect the activity of the disease or systemic complications, like inflammatory joint disease.

Methods

An observational study of a total of 21 patients (12 with and 9 without psoriatic arthritis) suffering from psoriasis vulgaris were included. The control group included 20 sex and age matched healthy individuals. In all patients, we determined skin disease activity according to the PASI index and joint activity in patients with psoriatic arthritis measured by DAPSA score. The concentration of PRL in

* Departamentul de Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic „Dr. Victor Babeș”, București.

Department of Dermato-Venereology, “Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Division of Dermato-Venereology, Bucharest.

*** Spitalul Universitar de Urgență „ELIAS”, Secția Dermatologie Oncologică.

University Emergency Hospital ELIAS, Bucharest, Department of Dermato-Venereology, Bucharest.

**** Laboratorul Central Synevo, București.

Synevo, Central Laboratory of Bucharest.

cu și 9 fără artrită psoriazică) care sufereau de psoriazis vulgaris. Grupul de control a inclus 20 persoane sănătoase alese din populația generală. La toți pacienții, am determinat activitatea bolii pielii în funcție de indicele PASI și de activitatea articulară la pacienții cu artrită psoriazică măsurată prin scorul DAPSA. Concentrația de PRL în ser a fost măsurată prin metoda electrochimiluminiscenta, ECLIA.

Rezultate

Nivelurile serice ale PRL au fost semnificativ mai mari la pacienții cu psoriazis ($369.61 \pm 29.48 \text{ mIU / L}$) comparativ cu indivizii sănătoși ($152.30 \pm 7.49 \text{ mIU / L}$), $p < 0.0001$. Prolactina bazală a demonstrat o corelație pozitivă semnificativă cu severitatea psoriazisului ($r = 0.984$, $p < 0.0001$). Am observat că în plus, corelațiile dintre HAMA și prolactină și DLQI și prolactină la grupul de pacienți psoriazici nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$), dar corelația dintre HAMD și PRL este pozitivă și statistic semnificativă ($p < 0.05$). Nivelurile serice ale PRL în PsA activă (determinată ca 4 articulații tumefiate și dureroase) au fost semnificativ mai mari decât în cazul pacienților cu PV și al martorilor, $p < 0.0001$ și respectiv $p = 0.002$, în ciuda faptului că au fost două subgrupuri cu un număr compact, mic de pacienți.

Concluzie

Rezultatele noastre au arătat că nivelurile serice ale PRL pot fi considerate un marker biologic al activității cutanate locale și, de asemenea, al complicației sistemice de tipul artritei psoriazice în forma activă.

Cuvinte-cheie: prolactină, ax neuro-imuno-endocrin cutanat, artrită psoriazică

the serum was measured by electrochemiluminescence method (ECLIA).

Results

The serum PRL levels were significantly higher in psoriatic patients ($369.61 \pm 29.48 \text{ mIU/L}$) compared to healthy individuals ($152.30 \pm 7.49 \text{ mIU/L}$), $p < 0.0001$. Baseline prolactin demonstrated a significant positive correlation with the severity of psoriasis ($r=0.984$, $p < 0.0001$). We noticed that correlations between HAMA and prolactin and DLQI and prolactin on group of psoriatic patients were not significant ($p > 0.05$), but correlation between HAMD and PRL is positive, medium-high and statistically significant ($p < 0.05$). The PRL serum levels in active PsA (determined as 4 swollen and tender joints) were significantly higher than in PV patients and controls, $p < 0.0001$ and $p = 0.002$, respectively, even though, we had two subgroups with a compact number of patients.

Conclusion

Our results showed that PRL serum levels are a marker of local skin activity and also of systemic complication like active arthritis.

Key-words: prolactin, psoriasis, psoriatic arthritis.

Intrat în redacție: 18.12.2017

Acceptat: 15.02.2018

Received: 18.12.2017

Accepted: 15.02.2018

Introducere

Psoriazisul vulgar este o afecțiune inflamatorie cronică, plurisistemică, mediată imun, adesea declanșată sau exacerbată de stres psihoemoțional, ce poate debuta la orice vârstă. Afecțiunea variază ca severitate în funcție de factorii ereditari și de mediu. Deși psoriazisul este caracterizat printr-o proliferare epidermică, sistemul imun are un rol important în derularea bolii. Psoriazisul vulgar reprezintă una dintre cele mai frecvente și totodată mai puțin înțelese afecțiuni inflamatorii cronice (1). Progresele înregistrate în ultimii ani în înțelegerea fondului genetic și a mecanismelor imunopatogenice implicate în apariția psoriazisului, au dat naștere

Introduction

Psoriasis vulgaris (PV), chronic, inflammatory skin disease is a recurrent T-cell mediated hyperproliferative cutaneous disorder of multifactorial etiology resulted from polygenic predisposition connected with triggering factors (1). It affects approximately 1-3% of the general population, usually during adulthood (2). The trademarks of PV pathogenesis include inflammation of epidermis and dermis as a result of invasion of the activated immune cells, explicitly Th1, Th17 and Th22 lymphocytes and changes in keratinocyte differentiation leading to hyperproliferation. (3-6).

conceptului actual, conform căruia psoriazisul este o afecțiune inflamatorie sistemică, cu implicații ce depășesc cu mult pe cele ale unei simple afecțiuni cutanate (2, 3).

Psoriazis vulgaris (PV) este bine cunoscut, fiind corelat cu inflamația extracutanată/sistemică (cum ar fi artrita și uveita), având ca rezultat un risc crescut de comorbidități asociate (7,8). Pacienții psoriazici manifestă frecvent obezitate și sindrom metabolic precum hipertensiunea, dislipidemia sau diabetul (9). Evoluția clinică a psoriazisului poate fi complicată de boala articulară comună (artrita psoriazică - PsA) la 7-40% dintre pacienți, deși relația dintre organul cutanat și articulații rămân neclare (10, 11). La 75% dintre pacienții cu psoriazis, PsA se poate dezvolta în timpul simptomelor cutanate (aproximativ după 10 ani de la debutul bolii cutanate); ambele manifestări se pot dezvolta concomitent sau boala articulară poate precede dermatoza inflamatorie (12). În cele mai multe cazuri, severitatea implicării articulațiilor nu reflectă intensitatea erupției cutanate. În plus, implicarea unghiilor în psoriazis vulgaris este mai frecventă în PsA (13,14). Patogeneza PsA implică sinovita prin cauza infiltrării celulelor inflamatorii (în special CD163 + macrofage), prin sinteza locală a citokinelor (ca TNF-alfa, IL-6 și IL-17), neovascularizația și proliferarea țesutului sinovial care duc la distrugerea osoasă. Există dovezi clinice considerabile pentru rolul stresului în debutul și exacerbarea psoriazisului vulgar. Gupta și colaboratorii au raportat mai multe trăsături psiho-cutanate, incluzând exacerbările, precum și agravarea bolii cutanate corelate pozitiv cu activitatea de stres (15).

Indexul clinic de severitate al psoriazisului vulgar (PASI) reprezintă markerul clinic ideal pentru a aprecia severitatea psoriazisului, pe lângă faptul că este instrumentul cel mai utilizat pe scară largă pentru a determina severitatea bolii în studiile și practicile clinice. Are avantajul de a fi sensibil la schimbările în afecțiune pentru a reflecta ameliorarea sau agravarea acestei dermatoze (7). Cu toate acestea, PASI are limitările sale; de exemplu, în forma ușoară, nu este atât de sensibil în schimbările apărute în zonele mici de afectare cutanată (16,17). Într-adevăr, există și alte abordări pentru a evalua severitatea psoriazisului ca procentul de suprafață afectată din suprafața cutanată,

Psoriasis vulgaris is well-known being correlated with extracutaneous/systemic inflammation (like arthritis and uveitis) resulting in increased risk for associated comorbidities (7,8). Psoriatic patients, also frequently manifest obesity and metabolic syndrome like hypertension, dyslipidemia or diabetes (9). Clinical course of psoriasis may be complicated by the concomitant joint disease (psoriatic arthritis-PsA) in 7-40% of patients, although the relationship between skin and joints remains unclear (10,11). In 75% of psoriatic patients, PsA can develop during skin symptoms (approximately after 10 years from the skin disease onset); both manifestations may develop concomitant or the joint disease may precede the dermatosis (12). In most cases, severity of joint involvement doesn't reflect the intensity of skin eruption. Additionally, involvement of nails in psoriasis vulgaris is more common in PsA (13,14). Pathogenesis of PsA subsists of synovitis by cause of infiltration of inflammatory cells (especially CD163+ macrophages), local cytokines synthesis (as TNF-alfa, IL-6 and IL-17), neovascularization and proliferation of synovial tissue leading to bone destruction (Vandooren B et al absences of a classically activated macrophage cytosine signature in peripheral spondylarthritis, including PsA Arthritis Rheum 2009). Considerable clinical proof exists for the role of stress in the onset and exacerbation of psoriasis vulgaris. Gupta et al reported several psychocutaneous features, including increased exacerbations and worse disease correlated with stress activity (15).

The psoriasis area and severity index (PASI) is the ideal clinical marker to appreciate psoriasis severity, besides being the most widely used tool to determine the disease severity in clinical trials and practice. It has the advantage to be sensitive to changes in the affection, hence to reflect improvement or worsening of this dermatosis (7). However, PASI has its limitations; for example, in the mild form it is not so sensitive in changes in small areas of involvement (16,17). Indeed, there are other approaches to assess psoriasis severity like the percentage of involved body surface area, the Physician's Global Assessment. Focusing on aspects of the quality of life that are affected by

evaluarea globală a pacientului de către medicul dermatolog. Concentrându-ne pe aspectele calității vieții care sunt afectate de boala cutanată, se poate recurge la utilizarea indicelui de calitate a vieții dermatologice (DLQI) (18). Din păcate, toate aceste instrumente sunt markeri clinici.

Determinarea factorilor de risc și a biomarkerilor pentru progresia PsA la pacienții cu psoriazis este crucială pentru diagnosticarea și managementul timpuriu al PsA (5). Au fost identificate regiuni genomice considerabile ca fiind legate de psoriazis, unele dintre ele interferând cu PsA (19). În al doilea rând, interacțiunea dintre factorii de mediu și cei genetici este convingătoare pentru dezvoltarea acestei dermatoze autoimune (20). Trauma, stresul psihologic și tulburările hormonale (sarcina) sunt legate de asemenea, de progresia bolii. Aceste situații menționate pot fi conectate cu valorile mari ale nivelului seric de prolactină (hiperprolactinemie) evidențiat în datele din literatura de specialitate (21).

Prolactina (PRL) este un hormon anterior pituitar, iar în plus față de rolul său în reproducere sau lactație, face parte din axa hipotalamo-hipofizo-adrenală (HPA) și este eliberată după evenimente stresante (20,22). Mai mult, prolactina este produsă de site-uri extrapituitare, incluzând celulele imune. Observațiile actuale evidențiază comunicarea neuro-endocrină-imună pe mai multe nivele, prin intermediul „axei creierului-piele” în sănătate și boală (23-25). Foitzik și colab. (20) au menționat prezența PRL și a receptorilor acesteia (PRLR) în mai multe populații de celule cutanate, incluzând keratinocitele, fibroblastele, dar și prezența lor în glandele sebacee (20). Toate aceste studii sugerează că PRL contribuie la o varietate de procese fiziologice și patologice la nivel cutanat (26).

Recent, s-a demonstrat că PRL stimulează inflamația și producția de citokine Th17 și Th1 într-un model de șoarece cu schimbări cutanate psoriaziforme induse de imiquimod (27). PRL este supraexprimată în leziunile pielii psoriazice. Dilmé-Carreras a găsit o reciprocitate pozitivă între nivelurile serice ale PRL și indicele corespunzător PASI, după tratamentul topic cu tacalcitol (28). Contrar, bromocriptina ca medicament care reduce reglarea reliefului pituitar al PRL s-a dovedit a fi eficientă în terapia din PsA.

skin disease, we have the Dermatology Life Quality Index (DLQI) (18). Unfortunately, all of these tools are clinical markers.

Determining risk factors and biomarkers for PsA progression in psoriatic patients is crucial to early PsA diagnosis and management (5). Considerable genomic regions have been identified as linked to psoriasis, some of them interfere with PsA (19). Second, interplay between environmental and genetic factors is convincing for the development of the skin disease (20). Trauma, psychological stress and hormonal disturbances (pregnancy) are linked with both disease progression. These named situations are connected with hyperprolactinemia (21).

Prolactin (PRL), is an anterior pituitary hormone, added to its role in reproduction, it takes part of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and it is released after stressful events (20,22). Furthermore, prolactin is produced by extra-pituitary sites, including immune cells. Current views point out the multilevel neuro-endocrine-immune communication through the “brain-skin axis” in health and disease (23-25). Foitzik et al (20) mentioned the presence of PRL and PRLR in several cutaneous cell population including keratinocytes, fibroblasts, sweat and sebaceous glands (20). All of these works suggest that PRL contributes to a variety of both physiological and pathological cutaneous process (26).

Newly, it has been demonstrated that PRL boosts inflammation and Th17 and Th1 cytokine production in a mouse model with imiquimod-induced psoriasiform skin changes (27). PRL is overexpressed in psoriatic skin lesions. Dilmé-Carreras found a positive reciprocity between serum PRL levels and the corresponding index PASI, after tacalcitol treatment (28). Contrarily, bromocriptine as a drug that downregulates PRL pituitary relief was found to be effective in PsA therapy.

The aim of this study was to determine whether serum levels of PRL may serve as a marker of disease activity in PV/PsA and/or reflect systemic complications in PV.

Scopul acestui studiu a fost de a determina dacă nivelurile serice ale PRL pot servi ca marker al activității bolii în PV / PsA și / sau să reflecte complicațiile sistemice în PV.

Metode

Pacienți

Un număr de 41 de subiecți au fost înscriși în studiu. Acesta a fost un studiu observațional, nerandomizat, cu măsurători corelate privind 21 de pacienți cu psoriazis vulgaris cu sau fără artrită psoriazică și 20 de subiecți-control sănătoși. Pacienții și subiecții sănătoși și-au dat consimțământul în scris pentru participarea la acest studiu. Procedura de studiu și consimțământ a fost aprobată de către comitetul de etică al Spitalului implicat. Toate comisiile de etică instituționale numite au aprobat acest studiu (comitetele de etică ale Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" și ale Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș" din București).

Prelevarea istoricului complet: inclusiv istoricul personal, istoricul bolii (vârsta de debut, durata și extinderea bolii), istoricul consumului de medicamente, alăptarea, anomaliile menstruale la femei și anomaliile andrologice observate la bărbați, precum și antecedentele heredo-colaterale în cazul pacienților cu PV.

Examinarea clinică completă a inclus: un examen dermatologic complet pentru fiecare pacient, pentru a determina extensia și distribuția bolii. Severitatea clinică a psoriazisului a fost evaluată prin utilizarea scorului PASI. Punctele pentru eritem, infiltrarea și descuamarea leziunilor au variat de la 1 la 4, iar zona implicată de la 1 la 6, astfel teoretic PASI variază de la 0 la 72, cu scoruri mai mari indicând o stare mai severă. În studiul nostru, psoriazisul ușor a fost clasificat ca un PASI mai mic de 7, psoriazisul moderat ca PASI între 7 și 15 și psoriazisul sever ca PASI > 15 (16).

Următorii subiecți au fost excluși din studiu: pacienți cu afecțiuni hepatice și renale, gravidele sau cele care alăptează, pacienți/subiecți cărora li se administrează medicamente care afectează PRL, cum ar fi fenotiazina (clorpromazina), medicamente antidopaminergice (metoclopramid), medicamente antihipertensive (blocante ale canalelor de calciu, metildopa, enalapril),

Methods

Patients

A total of 41 subjects were enrolled in the study. This was a hospital-based, observational study on 21 patients with psoriasis vulgaris with or without psoriatic arthritis, and 20 age and gender-matched healthy controls. Patients and healthy subjects have provided their written informed consent. The study and consent procedure were approved by the involved Hospital's Ethics Committee. All the named institutional ethics committees specifically approved this study (ethics committees of University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" and of Infectious and Tropical Diseases "Dr. Victor Babeș", Bucharest).

Full history taking: including personal history, history of the disease (age of onset, duration and extension of the disease), past history (history of drug intake, lactation, menstrual irregularities in females and andrological complaints in males) and family history.

Full clinical examination including: a complete dermatological examination was done for each patient so as to determine the extent and distribution of the disease. Clinical severity of psoriasis was assessed by using the Psoriasis Area Severity Index (PASI) score. Points for erythema, infiltration and desquamation of the skin ranged from 1 to 4, and the involved area from 1 to 6, thus theoretically the PASI ranges from 0 to 72, with higher scores indicating more severe condition. In our study mild psoriasis was classified as a PASI less than 7, moderate psoriasis as a PASI between 7 and 15, and severe psoriasis as a PASI of >15 (16).

The following patients were excluded from the study: hepatic and renal patients, pregnant or lactating females, patients who are receiving any medications affecting PRL such as phenothiazine (chlorpromazine), antidopaminergic agents (metoclopramide), antihypertensive agents (calcium channel blockers, methyldopa) and H2 blockers (cimetidine) and endocrinopathies, no topical or systemic treatment before the enrollment in the study (a period of 4 weeks for topic one and 6 months for the systemic one).

The psychological instruments were as follows: The Hamilton Depression Scale (HDS, HAMD or HAD) is a depression test measuring

antihistaminice (cimetidina), acitretin în antecedente în ultimul an, precum și subiecți cu endocrinopatii sau alte patologii autoimune. Au fost incluși în studiu pacienți fără tratament topic sau sistemic înainte de înscrierea în studiu (o perioadă de 4 săptămâni pentru terapia topică și 6 luni pentru tratamentul sistemic).

Instrumentele psihologice au fost utilizate după cum urmează: Scala de depresie Hamilton (HDS, HAMD sau HAD) este un test de depresie care măsoară severitatea simptomelor depresiei clinice. Se compune din 21 de itemi, fiecare definit de o serie de simptome. Unele întrebări au fost evaluate pe o scară de 5 puncte, variind de la 0 (nu sunt prezente) până la 4 (severe), altele au fost evaluate pe o scară de 3 puncte, variind de la 0 (nu este prezent) până la 2 (severă). Scorul se bazează pe primele 17 întrebări (0-7 = Normal, 8-13 = depresie ușoară, 14-18 = depresie moderată, 19-22 = depresie severă, ≥ 23 = depresie foarte severă) (29). Scala de anxietate Hamilton (HAMA) este o scară de evaluare dezvoltată pentru a cuantifica severitatea simptomatologiei de anxietate. Se compune din 14 itemi, fiecare definit printr-o serie de simptome. Fiecare item este evaluat pe o scară de 5 puncte, variind de la 0 (nu este prezent) până la 4 (sever), cu un scor total de 0-56, unde <17 indică severitatea ușoară, 18-24 ușoară până la moderată și 25-30 moderată până la severă (30).

Am examinat pentru PsA excluderea subiecților cu orice fel de manifestări musculoscheletice curente sau trecute. Diagnosticul PsA a fost efectuat de către colegi reumatologi experimentați pe baza criteriilor CASPAR (31).

Analiza de laborator

Deoarece valorile serice ale PRL reflectă variația diurnă fiziologică, probele de sânge au fost luate la primele ore ale dimineții (cel puțin o oră după trezire) și după cel puțin 20 de minute în repaus, înainte de prelevare. S-a utilizat imunotestul pentru determinarea cantitativă in vitro a PRL în serul uman. Imunoanaliza de electrochimiluminiscentă "ECLIA" este pentru utilizarea pe analizoarele Elecsys și cobase immunoassay. Principiul tehnicii este "metoda sandwich" cu o durată totală de testare timp de 18 minute. Probele (10 μ L) au fost incubate cu primul anticorp specific monoclonal prolactin-

the severity of clinical depression symptoms. It consists of 21 items, each defined by series of symptoms. Some items were rated on a 5-points scale, ranging from 0 (not present) to 4 (severe), another items were rated on a 3-points scale, ranging from 0 (not present) to 2 (severe). The scoring is based on the first 17(0-7 = Normal, 8-13 = Mild Depression, 14-18 = Moderate Depression, 19-22 = Severe Depression, ≥ 23 = Very Severe Depression) (29). The Hamilton Anxiety Scale (HAMA) is a rating scale developed to quantify the severity of anxiety symptomatology. It consists of 14 items, each defined by a series of symptoms. Each item is rated on a 5-point scale, ranging from 0 (not present) to 4 (severe), with a total score range of 0-56, where <17 indicates mild severity, 18-24 mild to moderate severity and 25-30 moderate to severe (30).

We screened for PsA to exclude subjects with any current or past musculoskeletal manifestations. The diagnosis of PsA was made by experienced rheumatologists (31).

Laboratory Analysis

As the PRL serum levels reflect physiological diurnal variation, the blood samples were taken in the morning hours (at least one hour after waking up) and after at least 20 minutes at rest before sampling. We use the immunoassay for the in vitro quantitative determination of PRL in human serum. The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is for use on Elecsys and cobase immunoassay analyzers. The principle of technique is "sandwich method" with a total duration of assay for 18 minutes. Samples (10 μ L) were incubated with 1st biotinylated monoclonal prolactin-specific antibody to form a first complex. After addition of a monoclonal prolactin-specific antibody labeled with a ruthenium complex and streptavidin-coated microparticles, a sandwich complex is formed and becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin. The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are removed with ProCell/ProCellM. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photo-

biotinilat pentru a forma un prim complex. După adău-garea unui anticorp monoclonal specific pro-lactinei marcat cu un complex de ruteniu și microparticule acoperite cu streptavidină, se formează un complex sandwich care devine legat de faza solidă prin interacțiunea biotinei și streptavidinei. Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare în care microparticulele sunt capturate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt îndepărtate cu ProCell/ProCellM. Aplicarea unei tensiuni la electrod induce apoi emisia de chemiluminescent care este măsurată de un fotomultiplicator. Rezultatele au fost determinate printr-o curbă de calibrare care este generată în mod specific de instrumente prin calibrarea în două puncte și o curbă de colectare furnizată prin intermediul codului de bare al reactivului. Limita de sensibilitate a testului a fost de 1,00 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ (0,047 ng/mL). În test nu a existat reacție încrucișată cu alți hormoni umani (hLH, hFSH, hTSH, hCG și HPL).

Analiza statistică

Datele au fost colectate și introduse în OpenOffice PC, versiunea 4.1.1 Copyright © 2014 Apache Software Foundation. Analiza statistică a fost formulată cu următoarele programe: – versiunea R 3.4.0 (2017-04-21) – "You Stupid Darkness" Copyright (C) 2017 Fundația R pentru platforma de calcul statistic R Echipa de bază (2017). R: O limbă și un mediu pentru calculul statistic. R Fundația pentru statistica computerizată, Viena, Austria. URL <https://www.R-project.org/>, Inc. Pe lângă standardul R, am folosit și o colecție de instrumente statistice pentru biologi. R versiunea 1.3-1. <https://CRAN.R-project.org/package=asbio>, asympTest: un pachet R simplu pentru efectuarea testelor statistice parametrice clasice și a intervalelor de încredere în probele mari R R (Software: R Package, asympTest, versiunea 0.1.2). și ggplot2 (c) H. Wickham. ggplot2: Grafică elegantă pentru analiza datelor. Springer-Verlag New York, 2009. Python versiunea 3.6.0 cu grafică și module științifice pe Anaconda (c) 2016 Distribuția continuă a analizei Google Analytics a fost de asemenea utilă.

Statisticile inferențiale: datorită faptului că fiecare parametru urmărit în cele două grupuri

multiplier. Results were determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a muster curve provided via the reagent barcode. The limit of sensitivity of the assay was 1.00 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ (0.047 ng/mL). In the test there was no cross reactivity to other human hormones (hLH, hFSH, hTSH, hCG and HPL).

Statistical analysis

The data were collected and introduced to OpenOffice PC, version 4.1.1 Copyright © 2014 The Apache Software Foundation. The statistical analysis was shaped with the next programs: – R version 3.4.0 (2017-04-21) – "You Stupid Darkness" Copyright (C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>, Inc. Beside standard R, we also used A Collection of Statistical Tools for Biologists. R package version 1.3-1. <https://CRAN.R-project.org/package=asbio>, asympTest: a simple R package for performing classical parametric statistical tests and confidence intervals in large samples The R Journal (Software: R Package, asympTest, version 0.1.2). și ggplot2 (c) H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2009. Python version 3.6.0 with graphics and scientific modules on Anaconda(c) 2016 Continuum Analytics distribution was helpful, too.

Inferential statistics: due to the fact that each followed parameter into the two groups represents two random and independent variables, the combo algorithm between them was as follows: for binomial variables, if each possible value of the random variables, was at least 5 times in the study, it was considered that the binomial distribution of the variable could be approximated by a Gaussian distribution. For statistical inferential, a bidirectional test X^2 was used to test 2 independent proportions; if the distribution of the binomial variable could not be approximated with a normal one for comparison, a Fisher test was exactly bidirectional for independent proportions. If the distribution of the binomial variable could not be approximated with a normal one for comparison, a Fisher test

reprezintă două variabile aleatoare și independente, algoritmul combo între acestea a fost după cum urmează: pentru variabilele binomiale, dacă fiecare valoare posibilă a variabilelor aleatoare a fost de cel puțin 5 ori în studiul, s-a considerat că distribuția binomică a variabilei ar putea fi aproximată printr-o distribuție Gaussiană. Pentru statistica inferențială a fost folosit un test bidirecțional χ^2 pentru a testa 2 proporții independente; dacă distribuția variabilei binomiale nu poate fi aproximată cu cea normală pentru comparație, un test Fisher a fost exact bidirecțional pentru proporții independente. Dacă distribuția variabilei binomiale nu a putut fi aproximată cu cea normală pentru comparație, un test Fisher a fost exact bidirecțional pentru proporții independente. Pentru variabilele continue, dacă distribuțiile variabilelor pe ambele loturi ar putea fi approximate cu distribuția normală, a fost folosit un test bidirecțional Welch t pentru diferența mediilor pentru două distribuții normale independente. Dacă distribuțiile nu au putut fi approximate cu distribuția normală, a fost utilizat un test Wilcoxon Rank-Sum pentru diferența de localizare între două distribuții independente.

Nivelurile de prolactină au fost distribuite în mod normal și, prin urmare, testul student a fost folosit pentru a analiza diferențele dintre două grupuri. Coeficientul de corelare Spearman a fost utilizat pentru corelarea între PRL și variabilele selectate. Datele sunt prezentate ca medie \pm deviație standard. O valoare p mai mică de 0,05 a fost considerată statistic semnificativă. Testul χ^2 a fost utilizat pentru variabilele datelor demografice.

Rezultate

S-au constatat diferențe semnificative între pacienți și lotul control privind vârsta ($p = 0.0071$), dar nesemnificative privind sexul și tipul pielii ($p > 0,05$).

Douăzeci și unu de pacienți cu psoriazis în plăci, cronic au avut o durată medie a bolii de $8.04 \pm 1,29$ ani și un PASI mediu de 12.98 ± 9.78 la momentul inițial. Unsprezece pacienți au prezentat co-existența artritei psoriazice. Am comparat scalele HAMA și HAMD între cele două grupuri și am găsit diferențe semnificative. Prin măsurarea HAMA, am avut pentru grupul

was exactly bidirectional for independent proportions. For continuous variables, if the distributions of the variables on both batches could be approximated with the normal distribution, a Welch t bidirectional test was used for the difference of the averages for two independent normal distributions. If the distributions could not be approximated with the normal distribution, a Wilcoxon Rank-Sum Test for the difference of localization between two independent distributions was utilized.

The levels of prolactin were normally distributed, and therefore the student's test was used to analyse the differences between two groups. Spearman correlation coefficient was used for correlation between PRL and selected variables. Data are presented as the mean \pm standard deviation. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. χ^2 test was used for the variables of the demographic data.

Results

Significant differences were found between patients and controls regarding the age ($p=0.0071$), but insignificant ones regarding the sex and skin type ($p>0.05$).

Twenty one patients with chronic plaque psoriasis had mean disease duration of 8.04 ± 1.29 years and a mean PASI of 12.98 ± 9.78 at baseline. Eleven patients had co-existing psoriatic arthritis. We compared HAMA and HAMD scales between the two groups and found significant differences. By the measurement of HAMA, we had on group A (Pv) 16.38 ± 1.10 , respectively, group B (Controls) 1.60 ± 0.16 , $p<0.0001$. On HAMD scale, some high significant statistical differences were observed too, between the two groups, 15.90 ± 0.98 , 2.15 ± 0.31 , correspondingly, $p<0.0001$ (see also figure 1 and 2).

Increased serum PRL levels in Pv and disease severity

The serum PRL levels were significantly higher in psoriatic patients (369.61 ± 29.48 mIU/L) compared to healthy individuals (152.30 ± 7.49 mIU/L), $p < 0.0001$ (figure 4). Baseline prolactin demonstrated a significant positive correlation with the severity of psoriasis ($r = 0.984$, $p < 0.0001$). The serum PRL levels

A (PV) 16.38 ± 1.10 , respectiv, grupul B (lotul martor) 1.60 ± 0.16 , $p < 0.0001$. Pe scara HAMD, s-au observat și unele diferențe statistice semnificative, între cele două grupuri, 15.90 ± 0.98 , 2.15 ± 0.31 , respectiv $p < 0.0001$ (vezi de asemenea figura 1 și 2).

Niveluri crescute ale PRL serice în PV și corelarea cu severitatea clinică a bolii

Nivelurile serice ale PRL au fost semnificativ mai mari la pacienții cu psoriazis (369.61 ± 29.48 mIU/L) comparativ cu indivizii sănătoși (152.30 ± 7.49 mIU/L), $p < 0.0001$ (figura 4). Prolactina bazală a demonstrat o corelație pozitivă semnificativă cu severitatea psoriazisului ($r = 0.984$, $p < 0.0001$). Nivelurile serice ale PRL pot fi influențate de mai mulți factori, printre care sexul, vârsta, femeile aflate la menopauză și bărbații au nivelurile PRL serice similare sau inferioare femeilor ce nu se află la menopauză. Din acest motiv, am decis să împărțim Pv și lotul control în două grupuri: femeile ce nu sunt la menopauză (grupul 1) și bărbați și femeile la menopauză (grupul 2). Am constatat că nivelele serice ale PRL au fost semnificativ mai mari în

might be influenced by several factors, including gender, age, postmenopausal women and men have the psychological serum PRL levels similar and lower than premenopausal women. For this reason, we decided to divide PV and controls into two groups: premenopausal women (group 1) and postmenopausal women and men (group 2). We found that serum PRL levels were significantly higher in group 2 of PV (299.6 ± 32.38 mIU/L) than in controls (178 ± 14.02 mIU/L), $p < 0.001$. The levels of serum PRL were mildly increased in PV group 1 compared to controls, 289.02 ± 31.28 and 199.5 ± 23.95 mIU/L, respectively, however the differences were not significant.

We noticed that correlations between HAMA on group of psoriatic patients were not significant ($p > 0.05$), but correlation between HAMD and PRL is positive, medium-high and statistically significant ($p < 0.05$) (see figure 3).

There was no correlation between serum VSH and PRL levels ($r=0.2002$, $p=0.061$), data not shown. We found no significant differences in serum PRL levels in the PsA subtypes

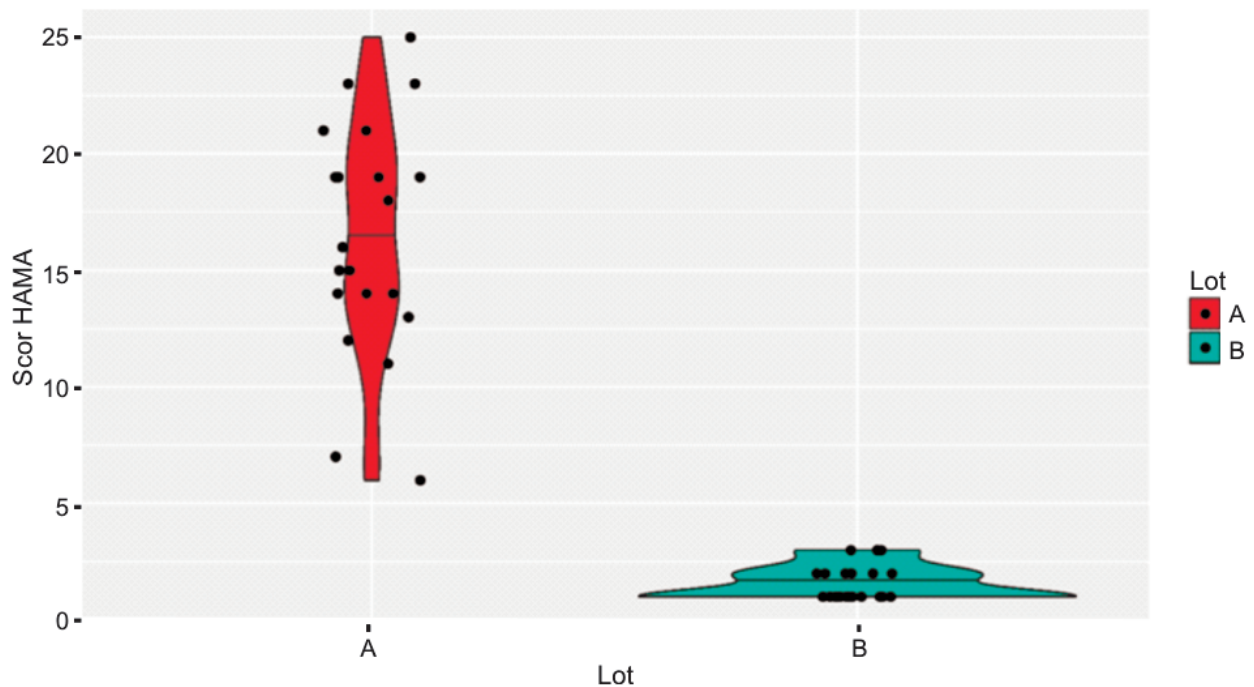


Fig. 1. Scorul HAMA evidențiat statistic în cele două loturi
Fig. 1. The HAMA score statistically revealed in the two batches

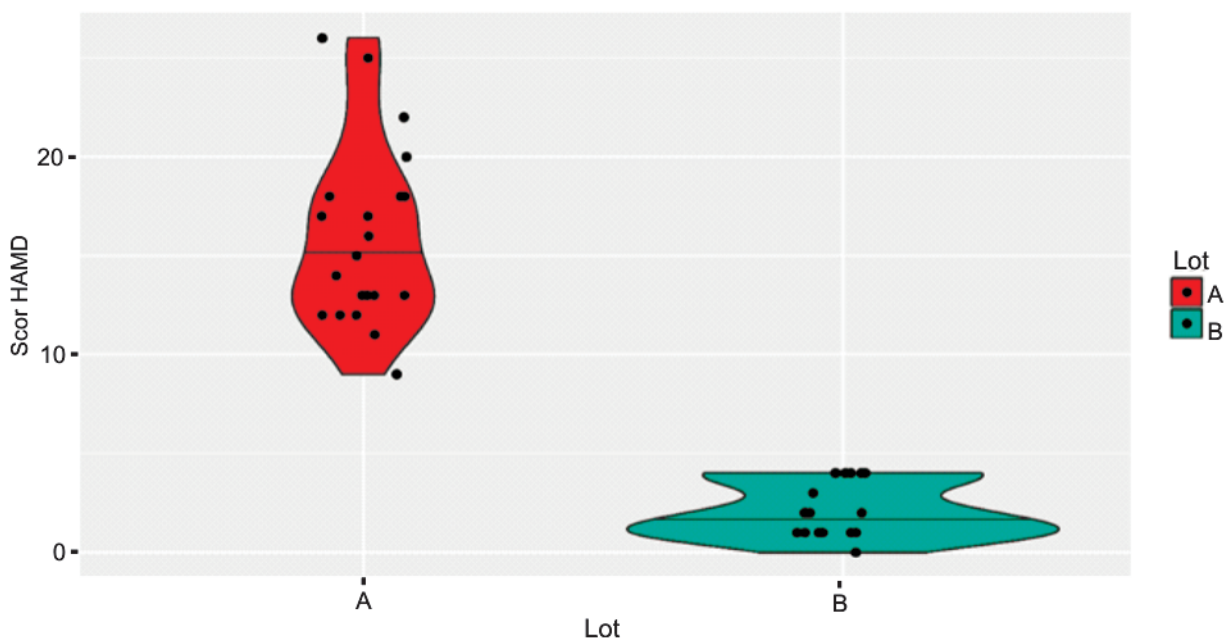


Fig. 2. Diferențe ale scorului HAMD relevat între cele două loturi A și B
Fig. 2. Differences in HAMD score between the two batches A and B

Scatter HAMD vs Prolactin

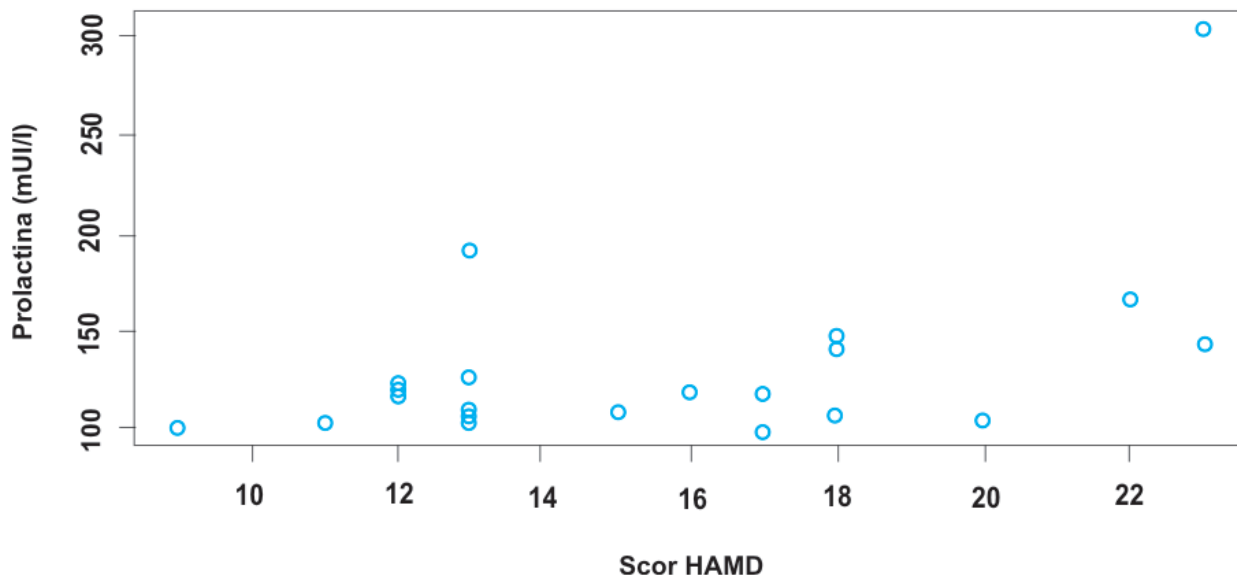


Fig. 3. Corelația HAMD-PRL în grupul de pacienți cu psoriazis vulgar
Fig. 3. HAMD-PRL correlation in the group of patients with vulgar psoriasis

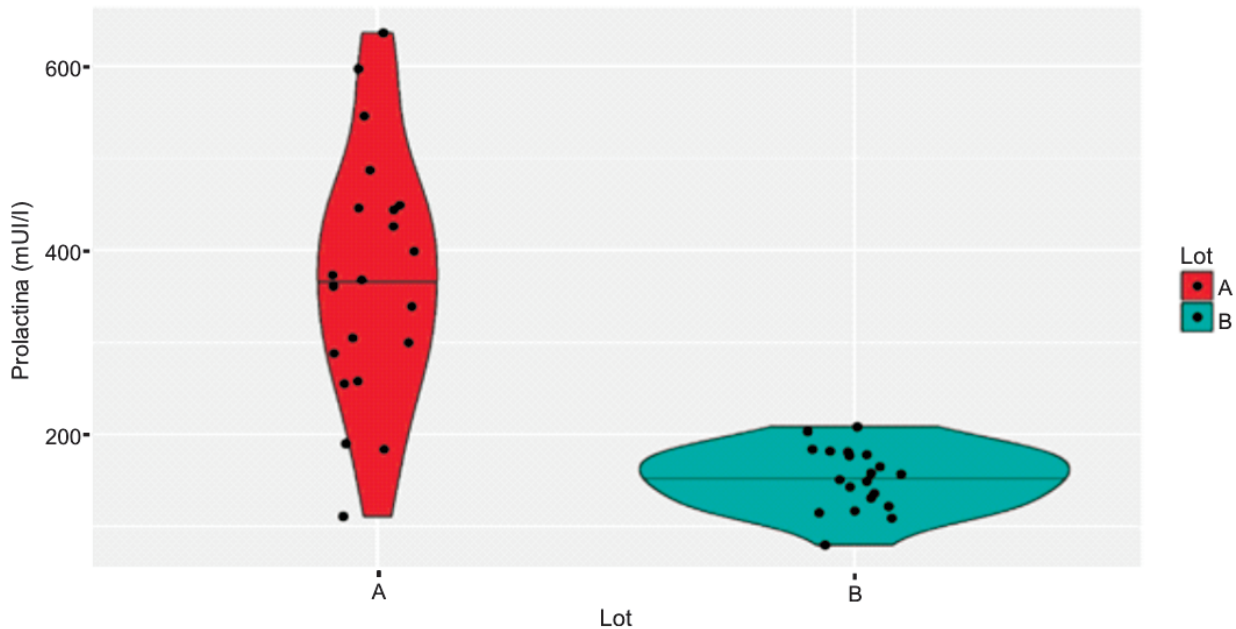


Fig. 4. Diferențele serice ale PRL în cele două loturi analizate

Fig. 4. PRL serum differences in the two analyzed groups

lotul 2 de PV (299.6 ± 32.38 mIU/L) decât în martori (178 ± 14.02 mIU/L), $p < 0,001$. Nivelurile de PRL serică au fost ușor crescute în grupul PV 1 față de martori, respectiv 289.02 ± 31.28 și respectiv 199.5 ± 23.95 mIU/L, totuși diferențele nu au fost semnificative.

Am observat că la corelațiile dintre HAMA pe grupul de pacienți psoriazici nu au fost rezultate semnificative ($p > 0,05$), dar corelația dintre HAMD și PRL este pozitivă, medie-mare și statistic semnificativă ($p < 0,05$) (vezi figura 3).

Nu a existat nicio corelație între nivelurile serice ale VSH-ului și PRL ($r = 0.2002$, $p = 0.061$), datele nu au fost prezentate. Nu am constatat diferențe semnificative la nivelurile serice ale PRL în cazul subtipurilor PsA (oligoartrita, poliartrita) sau în entezita din PsA. Nu au existat diferențe în ceea ce privește concentrația serică de PRL în PsA cu sau fără activitate, 310.6 ± 41.2 și 273.4 ± 32.59 mIU/L, respectiv, $p = ns$.

Totuși, nivelele serice ale PRL în PsA, forma activă de boală (determinată ca 4 articulații tumefiate și dureroase) au fost semnificativ mai mari decât la pacienții PV și martori, $p < 0.0001$ și respectiv $p = 0.002$, chiar dacă am avut două subgrupuri cu un număr compact și mic de pacienți.

(oligoarthritis, polyarthritis) or in enthesitis in PsA. There was no differences in serum PRL levels in PsA with or without activity, 310.6 ± 41.2 and 273.4 ± 32.59 mIU/L, respectively, $p = ns$.

However, the PRL serum levels in active PsA (determined as 4 swollen and tender joints) were significantly higher than in PV patients and controls, $p < 0.0001$ and $p = 0.002$, respectively, even though, we had two subgroups with a compact number of patients.

Discussions

In our study, we observed significantly higher levels of prolactin in patients with psoriasis compared to controls and these levels correlated positively with the disease severity. We also looked for musculoskeletal manifestation of the disorder. We found eloquent data and the results showed a positive and higher correlation between PRL and PsA patients compared to PV group and healthy individuals. These results confirms the role of prolactin in pathogenesis of psoriasis vulgaris and moreover, its role in PsA. PRL appears to be a potential biomarker for PV and PsA.

Discuții

În studiul nostru, am observat niveluri semnificativ mai ridicate de prolactină la pacienții cu psoriazis comparativ cu martorii și aceste niveluri au fost corelate pozitiv cu severitatea clinică a bolii. Am găsit date elocvente și rezultatele au arătat o corelație pozitivă și mai mare între pacienții cu PRL și PsA comparativ cu grupul PV și lotul martor format din persoane clinic sănătoase. Aceste rezultate confirmă rolul prolactinei în patogeniza psoriazisului vulgar și, în plus, rolul său în PsA. PRL pare a fi un biomarker potențial pentru PV și PsA.

Prolactina, o polipeptidă versatilă, secretată de hipofiza anterioară, a fost implicată ca un imuno-modulator important și a fost descoperită că exercită un efect proliferativ în keratinocitele umane cultivate prin intermediul receptorilor specifici (32). Este un membru al superfamiliei citokinelor de tip I care provoacă proliferarea limfocitelor în timpul răspunsurilor imune. PRL stimulează proliferarea IFN-gamma, induce producerea de chemokine în keratinocite și dezvoltă infiltrarea limfocitelor de tip T helper 1. Prolactina și interleukina-17 (IL-17) participă realizând o buclă de feedback pozitivă pentru a crește producția de CCL20 (ligandul chemokinei 20) (33). Acest proces poate agrava inflamația mediată de Th17 în leziunile psoriazice.

Unele dovezi clinice au arătat că modificările hormonale, în special la niveluri crescute de PRL, cum ar fi alăptarea și prezența de prolactinom, au precedat apariția psoriazisului vulgar sau au exacerbat/agravat erupția acestuia (34, 35). Studiile anterioare, cu 12 pacienți PV și 7 cu PsA, au evidențiat concentrații crescute de PRL serice în PV (36). Mai mult, alte două studii au confirmat impactul PRL asupra artritei psoriazice și rolul tratamentului cu bromo-criptina, care a fost utilizată cu succes în PsA (37, 38). Din 30 de pacienți cu psoriazis vulgar, Kato și colab. au observat niveluri semnificativ mai mari de prolactină la pacienții cu psoriazis în comparație cu martorii, cu o scădere semnificativă a acesteia în rândul pacienților, după tratamentul aplicat. S-a constatat o corelație pozitivă semnificativă între nivelul seric al PRL și PASI, atât înainte cât și după tratamentul cu metotrexat (39).

Publicațiile recente au demonstrat corelația pozitivă dintre scorul PASI și valorile serice ale

Prolactin, a versatile polypeptide, secreted by the anterior pituitary has been implicated as an important immuno-modulator and has been found to labor a proliferative effect in cultured human keratinocytes via specific receptors (32). It is a member of the type I cytokine superfamily causing proliferation of lymphocytes during immune responses. PRL boosts proliferation of IFN-gamma, induces chemokine production in keratinocytes and develops infiltrates of Th1 cells. Prolactin and interleukin-17 (IL-17) participate in a positive feedback loop to increase CCL20 (chemokine ligand 20) production (33). This process may aggravate the Th17-mediated inflammation in psoriatic lesions.

Some clinical evidence has shown that hormonal changes, particularly with elevated PRL levels, like breastfeeding and prolactinoma precede psoriasis vulgaris onset or its flares (34,35). Previous small studies with 12 PV patients and 7 with PsA revealed elevated serum PRL levels in PV (36). In contrary, other studies confirmed the PRL impact on PsA and the role of treatment with bromocriptine, an alkaloid lowering which was successfully used in PsA disease (37,38). From 30 patients with psoriasis vulgaris, Kato et al. observed significantly high levels of prolactin among patients compared to controls, with significant decrease among patients after treatment. Significant positive correlation was found between serum PRL and PASI, both before and after treatment with methotrexate (39).

More recent publications have demonstrated the positive correlation between PASI score and serum PRL levels in patients with PV, treated with tacalcitol (28) and propylthiouracil (40), respectively, and the serum PRL levels were increased in both studies in PV patients compared to healthy individuals. However, two recent studies did not detect hyperprolactinemia or elevated PRL levels compared to healthy controls and although PRL levels decreased after treatment of newly diagnosed PV, no correlation with PASI was found (41). This varied discrepancy with some previous studies might be explained by patient characterization. While PRL release can be influenced by chronic emotional stress (42) and PV is recognized as a disease with

PRL la pacienții cu PV, tratați cu tacalcitol (28) și respectiv cu propiltiouracil (40), iar PRL serică a fost crescută în ambele studii la pacienții cu PV înainte de terapie, comparativ cu subiecții din lotul control. Cu toate acestea, două studii recente nu au detectat hiperprolactinemie sau niveluri ridicate de PRL în comparație cu controalele sănătoase și, deși nivelurile PRL au scăzut după tratamentul PV nou diagnosticat, nu a fost găsită nicio corelație cu PASI (41). Această discrepanță ce variază cu studiile anterioare poate fi explicată prin caracterizarea pacientului. În timp ce eliberarea PRL poate fi influențată de stresul emoțional cronic (42) și PV este recunoscut ca o boală cu o componentă psihologică, diferențele mici de tratament ar putea avea un impact asupra percepției bolii și nivelurilor stresului psihologic.

În studiul nostru, datorită comparației dintre pacienții cu PV, fără tratament topic sau sistemic la momentul inițial și indivizii sănătoși, datele au arătat diferențe semnificative privind valorile serice ale PRL între cele două grupuri, valorile PRL fiind asociate cu severitatea clinică a bolii (scor PASI) și cu complicațiile sistemice precum PsA. Pe de altă parte, am găsit doar o corelație pozitivă și anume, între valorile scorului HAMD și nivelurile serice ale PRL la pacienții cu psoriazis. Similar cu alte studii (5), datele noastre au arătat o corelație mai mare între pacienții cu PRL și PsA comparativ cu grupul PV și lotul martor. Prin urmare, nivelurile bazale ale PRL reflectă implicarea articulară și activitatea PsA independentă de tratament. Mai mult, PRL pare să fie un marker nou al PsA active.

Limitele studiului nostru includ următoarele: numărul relativ mic de subiecți analizați și lipsa efectuării analizei imunohistochemice pentru receptorii PRL asupra biopsiilor cutanate la pacienții cu PV. Valorile locale ale PRL pot reflecta activitatea bolii mai bine decât cele sistemice. Prolactina acționează în țesuturile extrapituitare ca o citokină. În psoriazisul vulgar, crește producția de CCL20 și CXCL (chemokine) 9, 10 și 11 de keratinocite umane care atrag celulele Th17 și Th1 în epidermul inflammat (43). În studiile ulterioare privind PRL la pacienții cu PV va fi probabil o necesitate în a diviza pacienții în funcție de sex, de a evalua calitatea vieții pacientului și de a analiza impactul terapeutic pe valorile serice ale prolactinei.

a psychological component, the small differences in treatment might have an impact on the perception of the disease and levels of psychological stress. On our study, due to the comparison between patients with PV, with no topical or systemic treatment at baseline and healthy individuals, data have shown high significant differences on serum PRL levels between the two groups associated with disease clinical severity (PASI score) and with systemic complication like PsA. On the other hand, we only found correlation between HAMD scale and serum PRL levels on psoriatic patients. Similar to other studies (5), our data have revealed higher correlation between PRL and PsA patients compared to PV group and healthy individuals. Hence, PRL basal levels reflect joint involvement and PsA activity independent of treatment. Moreover, PRL appears to be a novel marker of active PsA.

The limitations of our study include the following: relatively small number of subjects analyzed and the lack of immunohistochemistry for PRL receptors on skin biopsies in PV patients. The local PRL values might reflect disease activity better than systemic. Prolactin acts in extrapituitary tissues as a cytokine. In psoriasis vulgaris, it increases the production of CCL20 and CXCL (chemokine) 9, 10 and 11 of human keratinocytes which attract Th17 and Th1 cells into inflamed dermis (43). In further PRL human studies on PV, it will probably be a necessity to divide patients according to gender, evaluate patient quality of life, and analyze cutaneous PRL, concomitant treatment.

In PsA, disease activity has been associated with elevated serum C-reactive protein and cytokines like IL-6, TNF-alfa among others (5). Elevated serum levels of prolactin might reflect the inflammatory activity of the disease. Further studies are necessary to explain the relationship between PRL and other inflammatory markers of PsA and to compare before and after the topical and systemic treatment in PV, respectively PsA. In future studies it will be interesting to analyze PRL levels in synovial fluid of psoriatic patients and look for an association with activity and radiological findings.

În PsA, studiile au relevat că activitatea bolii a fost asociată cu nivelul proteinei C-reactive serice crescute și cu citokine inflamatorii precum IL-6, TNF-alfa (5). PRL serica elevată ar putea reflecta activitatea inflamatorie a bolii. Sunt necesare studii suplimentare pentru a explica relația dintre PRL și alți markeri inflamatorii ai PsA și studii suplimentare pentru a compara diferențele PRL înainte și după tratamentul topic și sistemic în PV, respectiv PsA. În studiile viitoare va fi interesant să se analizeze nivelurile de PRL în lichidul sinovial al pacienților cu psoriazis și să se evidențieze o asociere cu activitatea și descoperirile radiologice în psoriazisul artropatic.

Concluzii

Deoarece psoriazisul este adesea declanșat sau agravat de stresul psiho-emoțional, prolactina poate reprezenta o legătură între psoriazis și stres, iar nivelurile ridicate pot fi o cauză sau o consecință în patogeneza psoriazisului. Sursa exactă a acestei creșteri rămâne de stabilit.

Nivelurile ridicate ale prolactinei serice reprezintă un marker al inflamației la pacienții care suferă de psoriazis și reflectă activitatea clinică a bolii, precum și complicațiile sistemice ca artrita psoriazică.

Bibliografie/Bibliography

1. AbulfotoohEid NA. Clinical efficacy of bromocriptine and the influence of serum prolactin levels on disease severity in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Alexandria Journal of Medicine* December 2013;49:385-389.
2. Jean L. Bologna MD JLJM, Julie V. Schaffer MD. *Dermatology: 2 – Volume Set: Expert Consult Premium Edition – Enhanced Online Features and Print, 3e* (Bologna, Dermatology) 3rd Edition, 2012.
3. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 2011;165:865-73.
4. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:23-6.
5. Husakova M, Lippert J, Stolfa J et al. Elevated serum prolactin levels as a marker of inflammatory arthritis in psoriasis vulgaris. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:562-8.
6. Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2012;92:367-71.
7. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012;51:389-95; quiz 395-8.
8. Coimbra S, Oliveira H, Reis F et al. Letter to the editor: A potential mechanism for the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 2013;52:1429-32.
9. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1014-24.

Conclusions

As psoriasis is often triggered or exacerbated by psychoemotional stress, prolactin may represent a link between psoriasis and stress, and elevated levels can be a cause or a consequence of psoriasis pathology. The exact source of this increase still remains to be established.

The elevated PRL serum levels is a marker of inflammation in patients suffering from psoriasis and reflects skin activity and systemic complications like psoriatic arthritis.

10. Eder L, Chandran V, Shen H et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:619-22.
11. Khraishi M, Chouela E, Bejar M et al. High prevalence of psoriatic arthritis in a cohort of patients with psoriasis seen in a dermatology practice. *J Cutan Med Surg* 2012;16:122-7.
12. Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Caspi D. Serum levels of hyaluronic acid in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:455-7.
13. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171:1123-8.
14. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
15. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*: Wiley, 2013.
16. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii69-73.
17. van de Kerkhof PC. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). *Br J Dermatol* 1992;126:205.
18. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
19. Hebert HL, Ali FR, Bowes J, Griffiths CE, Barton A, Warren RB. Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy. *Br J Dermatol* 2012;166:474-82.
20. Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol* 2009;129:1071-87.
21. Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002;64:47-67.
22. Foitzik K, Krause K, Nixon AJ et al. Prolactin and its receptor are expressed in murine hair follicle epithelium, show hair cycle-dependent expression, and induce catagen. *Am J Pathol* 2003;162:1611-21.
23. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006;126:1697-704.
24. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol* 2006;27:32-9.
25. Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M et al. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci* 2006;11:2230-48.
26. Botezatu D, Tovar M, Georgescu SR, Leahu OD, Giurcaneanu C, Curici A. Interplay Between Prolactin and Pathogenesis of Psoriasis Vulgaris. *Maedica (Buchar)* 2016;11:232-240.
27. Hau CS, Kanda N, Tada Y, Shibata S, Sato S, Watanabe S. Prolactin induces the production of Th17 and Th1 cytokines/chemokines in murine Imiquimod-induced psoriasiform skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1370-9.
28. Dilme-Carreras E, Martin-Ezquerria G, Sanchez-Regana M, Umbert-Millet P. Serum prolactin levels in psoriasis and correlation with cutaneous disease activity. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:29-32.
29. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:742-7.
30. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depress Anxiety* 2008;25:1006-13.
31. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S48-50.
32. Langan EA, Griffiths CE, Paus R. Exploring the role of prolactin in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:115-8.
33. El-Khateeb EA, Zuel-Fakkar NM, Eid SM, Abdul-Wahab SE. Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2011;50:693-6.
34. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996;35:169-72.
35. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005;141:601-6.
36. Giasuddin AS, El-Sherif AI, El-Ojali SI. Prolactin: does it have a role in the pathogenesis of psoriasis? *Dermatology* 1998;197:119-22.
37. Eulry F, Mayaudon H, Lechevalier D et al. [Treatment of rheumatoid psoriasis with bromocriptine]. *Presse Med* 1995;24:1642-4.
38. McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31:21-32.

39. Abdullah M. Kato* SFG, Amel S. El-Bendary**, Adel A. Badawy***, Rasha E.El Fakharany*. Serum level of prolactin in psoriatic patients. Egyptian Dermatology Online Journal 2012;8.
40. Malligarjunan H, Gnanaraj P, Subramanian S, Elango T, Dayalan H. Clinical efficacy of propylthiouracil and its influence on prolactin in psoriatic patients. Clin Biochem 2011;44:1209-13.
41. Handjani F, Saki N, Ahrari I, Ebrahimi M, Khorrani MM, Nematollahi P. Serum prolactin levels in psoriasis vulgaris. ISRN Dermatol 2014;2014:586049.
42. Francesco Tomei MC, Emilia Cherubini, Maria V. Rosati, Carlo Monti, Assunta Capozzella, Gianfranco Tomei. Prolactin Levels in Workers Exposed to Chemical, Physical and Psycho-Social Urban Stressors. Journal of Occupational Health 2006:253-260.
43. Kanda N, Watanabe S. Prolactin enhances interferon-gamma-induced production of CXC ligand 9 (CXCL9), CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. Endocrinology 2007;148:2317-25.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Delia Botezatu
delia_botezatu@ymail.com,
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", București

Correspondance address:

Delia Botezatu
delia_botezatu@ymail.com,
Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases "Dr. Victor Babeș", Bucharest